(19) Евразийское патентное ведомство

(11) 040023 (13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.04.11

(21) Номер заявки
201990278

(22) Дата подачи заявки
2017.07.12

(51) Int. Cl. ***C07D 401/04*** (2006.01)
A61K 31/502 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)

(54) МОДУЛЯТОРЫ СОМАТОСТАТИНА И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) **62/362,493; 62/411,338**
(32) **2016.07.14; 2016.10.21**
(33) **US**
(43) **2019.08.30**
(86) **PCT/US2017/041694**
(87) **WO 2018/013676 2018.01.18**

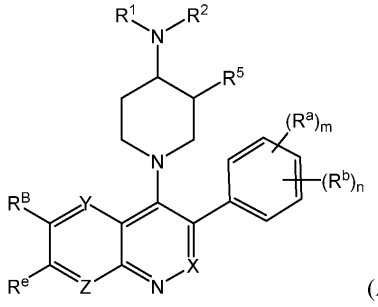
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
КРИНЕТИКС ФАРМАСЬЮТИКАЛС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Чжао Цзянь, Хань Сангдон, Ким Сунь Хэ, Ван Шимяо, Чжу Юньфей (US)

(74) Представитель:
Строкова О.В., Угрюмов В.М. (RU)

(56) WO-A2-2008051272
KR-A-1020160062023
US-A1-20150232478
US-A1-20030153553
WO-A1-2010041054

(57) В изобретении описаны соединения формулы (A2), которые представляют собой модуляторы соматостатина, фармацевтические композиции, содержащие такие соединения, а также применения таких соединений в лечении состояний, заболеваний или нарушений, для которых была бы эффективной модуляция активности рецептора соматостатина 2 подтипа (SSTR2), в частности акромегалии или нейроэндокринной опухоли.



(A2)

040023 B1

040023 B1

Ссылка

Согласно настоящей заявке испрашивается приоритет в соответствии с предварительной заявкой на патент США №62/362493, поданной 14 июля 2016 г.; и предварительной заявкой на патент США №62/411338, поданной 21 октября 2016 г.; каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Положение касательно исследования, финансируемого из государственного бюджета

Настоящее исследование было выполнено при поддержке правительства Соединенных Штатов Америки при содействии гранта SBIR №1R44NSO92231-01 Национальными институтами здоровья.

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

В данном документе описаны соединения, которые представляют собой модуляторы соматостатина, способы получения таких соединений, фармацевтические композиции и лекарственные препараты, содержащие такие соединения, а также способы применения таких соединений в лечении состояний, заболеваний или нарушений, для которых была бы эффективной модуляция активности соматостатина.

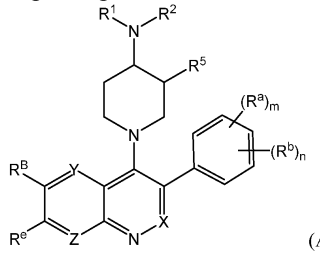
Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Соматостатин представляет собой пептидный гормон, который регулирует эндокринную систему и влияет на нейропередачу и клеточную пролиферацию посредством взаимодействия с рецепторами соматостатина, сопряженными с G-белком, и ингибирования высвобождения многочисленных вторичных гормонов. Шесть типов белков-рецепторов соматостатина были идентифицированы (SSTR1, SSTR2a, SSTR2b, SSTR3, SSTR4, SSTR5) и кодируются пятью различными генами рецепторов соматостатина. Модуляция определенного подтипа рецептора соматостатина или их комбинации является перспективной для лечения состояний, заболеваний или нарушений, для которых была бы полезной модуляция активности соматостатина.

Сущность изобретения

Соединения, описанные в данном документе, представляют собой соединения модуляторов соматостатина. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, описанные в данном документе, модулируют один или несколько из подтипов белков-рецепторов соматостатина. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, описанные в данном документе, модулируют два или более из подтипов белков-рецепторов соматостатина. Пептидные аналоги соматостатина, такие как октреотид и пасиреотид, разработанные в качестве депо-инъекций, широко применяются для нормализации уровня гормонов для лечения аденом, секретирующих GH, нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы и карциноидных опухолей. К сожалению, эти аналоги эффективны лишь приблизительно у половины пациентов с акромегалией, имеющих аденомы в результате GH, и пациенты с карциноидными опухолями часто становятся устойчивыми к терапии в результате интернализации и десенсибилизации рецептора SST2A. Кроме того, эти пептидные лекарственные средства являются крайне дорогостоящими и требуют частых посещений врача в связи с болезненными инъекциями, которые могут приводить к реакциям в месте инъекции. Соединения, описанные в данном документе, представляют собой молекулы, которые структурно отличаются от пептидных аналогов. Соединения, описанные в данном документе, представляют собой модуляторы соматостатина, которые являются эффективными ингибиторами секреции гормонов.

Согласно одному аспекту в настоящем изобретении описано соединение формулы (A2) или его фармацевтически приемлемая соль, диастереомерная смесь или отдельные энантиомеры



(A2),

где

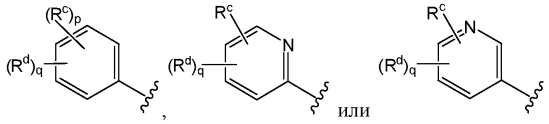
каждый R^a независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-CH_2OH$ или $-CH_2CH_2OH$;

каждый R^b независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -CN, -OH, $-OCH_3$ или $-OCF_3$;

m представляет собой 1 или 2;

n представляет собой 0, 1 или 2;

R^B представляет собой



или

;

каждый R^c независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CN$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCF_3$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$, $-CH_2CO_2H$, $-CH_2CO_2CH_3$, $-CH_2CO_2CH_2CH_3$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHCH_3$, $-C(=O)NHOCH_3$, $-C(=O)N(CH_3)_2$, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-C(=NOCH_3)H$, $-CH_2C(=O)NH_2$, $-CH_2C(=O)NHCH_3$, $-CH_2C(=O)N(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCO_2CH_3$, $-NHSO_2CH_3$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $CH(CF_3)NH_2$, азетидинил или пирролидинил;

каждый R^d независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CN$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2OCH_3$, $-OCH_2OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-C(=O)NHOCH_3$, $-C(=NOH)H$, $-C(=NOCH_3)H$, $-CH_2C(=O)NH_2$, $-NH_2$, $NHCO_2CH_3$, $NHSO_2CH_3$, $NH(C=O)NHCH_3$, $NH(C=O)NHOCH_3$ или $CH(CF_3)NH_2$;

или если один R^c и один R^d находятся на смежных атомах кольца B, тогда смежные R^c и R^d группы взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием 5- или 6-членного моноциклического гетероцикла, содержащего по меньшей мере 1 атом N, O или S и всего 1-2 атома N, 0-2 атома O и 0-1 атомов S в гетероцикле;

p представляет собой 1 или 2;

q представляет собой 0, 1 или 2;

X представляет собой CR^f или N;

Y представляет собой CR^f или N;

Z представляет собой CR^f или N;

R^e представляет собой водород, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ или $-OCF_3$;

каждый R^f независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ или $-OCF_3$;

R^1 представляет собой водород;

R^2 представляет собой водород, метил, этил, 2-фторэтил, 2-гидроксиэтил, 2-метоксиэтил, н-пропил, изопропил, циклопропил, 3-фторпропил, 3-метоксипропил, н-бутил, изобутил, вторбутил, циклобутил или трет-бутил или оксетанил;

R^5 представляет собой водород, F, Cl, Br, -OH, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-OCH_2CH_3$, $-OCF_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$ или $-CF_3$, -CN, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHCH_3$ или $-C(=O)N(CH_3)_2$;

или R^2 и R^5 взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием азетинила, пирролидинила, пиперидинила, морфолинила, тиоморфолинила, пиперазинила или азепанила.

В одном варианте осуществления, каждый R^a независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-CH_2OH$ или $-CH_2CH_2OH$;

каждый R^b независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -CN, -OH, $-OCH_3$ или $-OCF_3$; каждый

R^c независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-NH_2$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=NOCH_3)H$, $-SO_2N(CH_3)_2$, азетидинил или пирролидинил;

каждый R^d независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2OCH_3$, $-CH_2OH$, $-OCH_2CH_2OH$, $-C(=O)NHOCH_3$, NH_2, $NHCO_2CH_3$, $NH(C=O)NHOCH_3$ или $CH_2(C=O)NH_2$; или

если один R^c и один R^d находятся на смежных атомах кольца B, тогда смежные R^c и R^d группы взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием 5-членного моноциклического гетероцикла.

В одном варианте осуществления соединение характеризуется следующей структурой, или его фармацевтически приемлемая соль, диастереомерная смесь или отдельные энантиомеры:

В одном варианте осуществления, каждый R^a независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-CH_2OH$ или $-CH_2CH_2OH$;

каждый R^b независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -CN, -OH, $-OCH_3$ или $-OCF_3$; каждый R^c независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-NH_2$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=NOCH_3)H$, $-SO_2N(CH_3)_2$, азетидинил или пирролидинил;

каждый R^d независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2OCH_3$, $-CH_2OH$, $-OCH_2CH_2OH$, $-C(=O)NHOCH_3$, $-NH_2$, $-NHCO_2CH_3$, $-NH(C=O)NHOCH_3$ или $-CH_2(C=O)NH_2$;

R^e представляет собой водород, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -CN, -OH, $-OCH_3$ или $-OCF_3$; каждый R^f представляет собой водород; R^1 представляет собой водород;

R^2 представляет собой водород;

R^5 представляет собой водород, F, Cl, Br, -OH, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-OCH_2CH_3$, $-OCF_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -CN, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHCH_3$ или $-C(=O)N(CH_3)_2$; или R^2 и R^5 взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием пиперидинила, морфолинила, тиоморфолинила или пиперазинила.

В одном варианте осуществления каждый R^a независимо представляет собой водород, F, Cl, $-CH_3$, $-CF_3$, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-CH_2OH$ или $-CH_2CH_2OH$;

каждый R^b независимо представляет собой водород, F, Cl, $-CH_3$, $-CF_3$, -CN, -OH, $-OCH_3$ или $-OCF_3$; каждый R^c независимо представляет собой водород, F, Cl, $-CH_3$, $-CF_3$, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-C(=O)NH_2$ или $-C(=NOCH_3)H$;

каждый R^d независимо представляет собой водород, F, Cl, $-CH_3$, $-CF_3$, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-OCF_3$, или $-NH_2$;

X представляет собой CR^f;

Y представляет собой CR^f и

Z представляет собой CR^f или X представляет собой N;

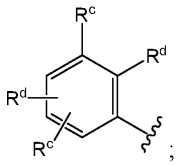
Y представляет собой CR^f и Z представляет собой CR^f; или X представляет собой CR^f; Y представляет собой N и Z представляет собой CR^f; или X представляет собой CR^f; Y представляет собой CR^f; и Z представляет собой N; R^e представляет собой водород, F или Cl; каждый R^f представляет собой водород; R^1 представляет собой водород; R^2 представляет собой водород; R^5 представляет собой водород; или R^2 и R^5 взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием морфолинила.

В одном варианте осуществления соединение характеризуется следующей структурой формулы (AVb), или его фармацевтически приемлемая соль, диастереомерная смесь или отдельные энантиомеры

Формула (AVb)

где

R^B представляет собой



;

R^1 представляет собой водород;

R^2 представляет собой водород, метил, этил, 2-фторэтил, 2-гидроксиэтил, 2-метоксиэтил, н-пропил, изопропил, циклопропил, 3-фторпропил, 3-метоксипропил, н-бутил, изобутил, вторбутил, циклобутил, трет-бутил или оксетанил;

R^5 представляет собой водород, F, Cl, Br, -OH, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-OCH_2CH_3$, $-OCF_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -CN, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHCH_3$ или $-C(=O)N(CH_3)_2$; или R^2 и R^5 взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием азетидинила, пирролидинила, пиперидинила, морфолинила, тиоморфолинила, пиперазинила или азепанила.

В одном варианте осуществления R^a представляет собой водород, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-CH_2OH$ или $-CH_2CH_2OH$; R^b представляет собой водород, F, Cl, Br, $-CH_3$,

$-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -CN, -OH, $-OCH_3$ или $-OCF_3$;

каждый R^c независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-NH_2$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=NOCH_3)H$, $-SO_2N(CH_3)_2$, азетидинил или пирролидинил;

каждый R^d независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-OCF_3$,$-OCH_2OCH_3$, $-CH_2OH$, $-OCH_2CH_2OH$, $-C(=O)NHOCH_3$, $-NH_2$, $-NHCO_2CH_3$, $-NH(C=O)NHOCH_3$ или $-CH_2(C=O)NH_2$;

R^e представляет собой водород, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -CN, -OH, $-OCH_3$ или $-OCF_3$;

R^1 представляет собой водород;

R^2 представляет собой водород;

R^5 представляет собой водород, F, Cl, Br, -OH, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-OCH_2CH_3$, $-OCF_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -CN, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHCH_3$ или $-C(=O)N(CH_3)_2$; или R^2 и R^5 взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием пиперидинила, морфолинила, тиоморфолинила или пиперазинила.

В одном варианте осуществления R^a представляет собой водород, F, Cl, $-CH_3$, $-CF_3$, -CN, -OH, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-OCH_3$, или $-OCF_3$;

R^b представляет собой водород, F, Cl, $-CH_3$, $-CF_3$, -CN, -OH, $-OCH_3$, или $-OCF_3$; каждый R^c независимо представляет собой водород, F, Cl, $-CH_3$, $-CF_3$, -CN, -OH, $-NH_2$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-CONH_2$, или $-C(=NOCH_3)H$;

каждый R^d независимо представляет собой водород, F, Cl, $-CH_3$, $-CF_3$, -CN, -OH, $-NH_2$, $-OCH_3$, или $-OCF_3$;

R^e представляет собой водород;

R^1 представляет собой водород;

R^2 представляет собой водород; R^5 представляет собой водород или R^2 и R^5 взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием морфолинила.

В одном аспекте изобретения соединение представляет собой

1-1: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-7-хлор-3-(3,5-диметилфенил)циннолин-6-ил]-5-фторбензамид;

1-2: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-7-хлор-3-(3,5-диметилфенил)циннолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрил;

1-4: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-7-хлор-3-(3-фтор-5-метилфенил)циннолин-6-ил]-5-фторбензамид;

1-5: 3-{4-[транс-4-амино-3-фторпиперидин-1-ил]-7-хлор-3-(3-фтор-5-метилфенил)циннолин-6-ил}-5-фторбензамид;

1-6: 3-{4-[цис-4-амино-3-фторпиперидин-1-ил]-7-хлор-3-(3-фтор-5-метилфенил)циннолин-6-ил}-5-фторбензамид;

1-7: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-7-хлор-3-(3-фтор-5-метилфенил)циннолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрил;

1-8: 5-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-7-хлор-3-(3-фтор-5-метилфенил)циннолин-6-ил]-2,3-дигидро-1H-1,3-бензодиазол-2-он;

1-9: 4-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-7-хлор-3-(3-фтор-5-метилфенил)циннолин-6-ил]-2,3-дигидро-1H-1,3-бензодиазол-2-он;

1-10: 3-{4-[транс-4-амино-3-метоксипиперидин-1-ил]-7-хлор-3-(3-фтор-5-метилфенил)циннолин-6-ил}-5-фторбензамид;

1-11: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-7-хлор-3-(3,5-дихлорфенил)циннолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрил;

1-12: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-7-хлор-3-(3-хлор-5-метилфенил)циннолин-6-ил]-5-фтор-2-гидроксибензонитрил;

1-13: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)циннолин-6-ил]-5-фторбензамид;

1-14: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)циннолин-6-ил]-5-фторбензамид;

1-15: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-6-(3-фтор-5-метилфенил)циннолин-3-ил]-5-фторбензамид;

1-16: 5-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)циннолин-6-ил]-2,3-дигидро-1Н-1,3-бензодиазол-2-он;

1-17: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)циннолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрил;

1-18: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-хлор-5-метилфенил)циннолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрил;

1-19: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-хлор-5-фторфенил)циннолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрил;

1-20: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)циннолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрил;

1-21: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дихлорфенил)циннолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрил;

1-22: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-хлор-5-метилфенил)циннолин-6-ил]-5-фтор-2-гидроксибензонитрил;

1-23: 6-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-хлор-5-метилфенил)циннолин-6-ил]-4-фтор-2,3-дигидро-1Н-1,3-бензодиазол-2-он;

1-24: 4-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-хлор-5-метилфенил)циннолин-6-ил]-6-фтор-2,3-дигидро-1Н-1,3-бензодиазол-2-он;

1-25: 3-[7-хлор-3-(3-фтор-5-метилфенил)-4-{4-[(2-фторэтил)амино]пиперидин-1-ил}циннолин-6-ил]-5-фторбензамид;

1-26: 3-{4-[транс-4-амино-3-гидроксипиперидин-1-ил]-7-хлор-3-(3-фтор-5-метилфенил)циннолин-6-ил}-5-фторбензамид;

1-27: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-7-хлор-3-(3,5-дихлорфенил)циннолин-6-ил]-5-фтор-2-гидроксибензонитрил;

1-28: 6-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дихлорфенил)циннолин-6-ил]-4-фтор-2,3-дигидро-1Н-1,3-бензодиазол-2-он;

1-29: 2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-хлор-5-метилфенил)циннолин-6-ил]-6-фторфенол;

1-30: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дихлорфенил)циннолин-6-ил]-5-

фторбензамид;

1-31: 3-[3-(3,5-дихлорфенил)-4-{4-[(оксетан-3-ил)амино]пиперидин-1-ил}циннолин-6-ил]-5-фторбензамид;

1-32: 3-[3-(3,5-дихлорфенил)-4-{4-[(3,3,3-трифторпропил)амино]пиперидин-1-ил}циннолин-6-ил]-5-фторбензамид;

1-33: 3-[3-(3,5-дихлорфенил)-4-{4-[(2-фторэтил)амино]пиперидин-1-ил}циннолин-6-ил]-5-фторбензамид;

2-1: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрил;

2-2: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрил;

2-3: 3-{4-[транс-4-амино-3-метоксипиперидин-1-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-2-гидроксибензонитрил;

2-4: 3-{4-[транс-4-амино-3-метоксипиперидин-1-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}бензонитрил;

2-5: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]бензонитрил;

2-6: 2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]фенол;

2-7: 6-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]пиридин-2-карбоксамид;

2-8: 4-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-2,3-дигидро-1Н-1,3-бензодиазол-2-он;

2-9: 5-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-2,3-дигидро-1Н-1,3-бензодиазол-2-он;

2-10: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-5-фтор-2-гидроксибензонитрил;

2-16: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-5-фтор-2-гидроксибензонитрил;

2-19: 3-{4-[транс-октагидро-1Н-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-2-гидроксибензонитрил;

2-20: 3-{4-[транс-октагидро-1Н-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил}-2-гидроксибензонитрил;

2-56: 2-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-6-цианофенокси}уксусную кислоту;

2-57: 4-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-6-цианофенокси}бутановую кислоту;

2-58: 3-{4-[цис-4-амино-3-гидроксипиперидин-1-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-2-(метоксиметокси)бензонитрил;

2-59: 3-{4-[(3R,4R)-4-амино-3-фторпиперидин-1-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-2-гидроксибензонитрил;

2-60: 3-{4-[цис-4-амино-3-гидроксипиперидин-1-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-2-гидроксибензонитрил;

2-61: 3-{4-[(3S,4R)-4-амино-3-метоксипиперидин-1-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-2-гидроксибензонитрил;

2-62: 3-{4-[(3R,4S)-4-амино-3-метоксипиперидин-1-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-2-(метоксиметокси)бензонитрил;

2-63: 3-{4-[цис-4-амино-3-гидроксипиперидин-1-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-5-фтор-2-гидроксибензонитрил;

2-65: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2-(2-гидроксиэтокси)бензонитрил;

2-66: 3-{4-[(3R,4S)-4-амино-3-метоксипиперидин-1-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-2-гидроксибензонитрил;

2-67: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2-[(1,3-дигидроксипропан-2-ил)окси]бензамид;

2-68: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-[3-фтор-5-(2-метоксиэтокси)фенил]хинолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрил;

2-69: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-[3-фтор-5-(оксетан-3-илокси)фенил]хинолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрил;

2-70: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-{3-фтор-5-[(1E)-(метоксиимино)метил]фенил}хинолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрил;

2-72: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2-(2-метоксиэтокси)бензонитрил;

2-73: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2-(оксетан-3-илокси)бензонитрил;

2-74: 1-[3-(3,5-дифторфенил)-6-[5-фтор-4-(оксетан-3-илокси)пиридин-3-ил]хинолин-4-ил]пиперидин-4-амин;

2-75: 5-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-6-(азетидин-1-ил)пиридин-3-карбонитрил;

2-76: 5-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-6-(азетидин-1-ил)пиридин-3-карбоксамид;

2-77: 2-амино-3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-

ил]бензонитрил;

2-78: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2-(метоксиметокси)бензонитрил;

2-79: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-{3-[(этоксиимино)метил]-5-фторфенил}хинолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрил;

2-80: 6-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-4-фтор-2,3-дигидро-1H-1,3-бензодиазол-2-он;

2-81: 2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-6-[-(метоксиимино)метил]фенол;

2-83: метил-N-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-4,6-дифторфенил}карбамат;

2-84: 3-{4-[транс-4-амино-3-метоксипиперидин-1-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-2-(метоксиметокси)бензонитрил;

2-85: 6-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}пиридин-2-карбоксамид;

2-86: N-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-4,6-дифторфенил}метансульфонамид;

2-87: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2-[(2-метоксиэтокси)метокси]бензонитрил;

2-88: 2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-6-(азетидин-1-карбонил)фенол;

2-92: транс-4-амино-1-[6-(3-циано-2-гидроксифенил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил]пиперидин-3-карбонитрил;

2-94: цис-4-амино-1-[6-(3-циано-2-гидроксифенил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил]пиперидин-3-карбонитрил;

2-99: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-4,5-дифтор-2-гидроксибензонитрил;

2-100: 3-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-4,5-дифтор-2-гидроксибензонитрил;

2-115: 2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-6-[(метоксиимино)метил]фенол;

2-116: 2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-4-фтор-6-[(метоксиимино)метил]фенол;

2-123: метил-N-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-3,4,6-трифторфенил}карбамат;

2-125: метил-N-{3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-5-цианопиридин-4-ил}карбамат;

2-126: 1-[3-(3,5-дифторфенил)-6-{3-фтор-2-[(гидроксиимино)метил]фенил}хинолин-4-ил]пиперидин-4-амин;

2-129: 1-[3-(3,5-дифторфенил)-6-{3-фтор-2-[(метоксиимино)метил]фенил}хинолин-4-ил]пиперидин-4-амин;

2-132: 1-{6-[3-(1-амино-2,2,2-трифторэтил)фенил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил}пиперидин-4-амин;

2-134: 2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-6-хлор-3,4-дифторфенол;

2-139: 1-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-4,6-дифторфенил}-3-метоксимочевину;

2-141: 6-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-4-хлор-2,3-дигидро-1H-1,3-бензодиазол-2-он;

2-142: 5-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-2-он;

2-143: метилтранс-4-амино-1-[6-(3-циано-2-гидроксифенил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил]пиперидин-3-карбоксилат;

2-144: 2-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-6-фторфенол;

2-145: транс-4-амино-1-[6-(3-циано-2-гидроксифенил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил]пиперидин-3-карбоновую кислоту;

2-146: транс-4-амино-1-[6-(3-циано-2-гидроксифенил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил]пиперидин-3-карбоксамид;

2-147: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-5-хлор-4-фтор-2-гидроксибензонитрил;

2-148: метилN-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-6-цианофенил}карбамат;

2-149: транс-4-амино-1-[6-(3-циано-2-гидроксифенил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил]-N-метилпиперидин-3-карбоксамид;

2-150: 2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-3,4,6-трифторфенол;

2-151: транс-4-амино-1-[6-(3-циано-2-гидроксифенил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил]-N,N-диметилпиперидин-3-карбоксамид;

2-152: 1-[3-(3,5-дифторфенил)-6-{5-фтор-4-[(гидроксиимино)метил]пиридин-3-

ил}хинолин-4-ил]пиперидин-4-амин;

2-161: 1-[3-(3-фтор-5-метоксифенил)-6-(2,3,5-трифтор-6-гидроксифенил)хинолин-4-ил]пиперидин-4-ол;

2-164: 1-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метоксифенил)хинолин-6-ил]-4,6-дифторфенил}-3-метоксимочевина;

2-165: метилN-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метоксифенил)хинолин-6-ил]-4,6-дифторфенил}карбамат;

2-166: 1-(6-{3-фтор-2-[(гидроксиимино)метил]фенил}-3-(3-фтор-5-метоксифенил)хинолин-4-ил)пиперидин-4-амин;

2-167: метил-N-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метоксифенил)хинолин-6-ил]-6-цианофенил}карбамат;

2-168: 1-(6-{5-фтор-4-[(гидроксиимино)метил]пиридин-3-ил}-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-4-ил)пиперидин-4-амин;

2-169: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-5-фторпиридин-4-амин;

2-170: метил-(транс)-4-амино-1-[6-(3-циано-2-гидроксифенил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил]пиперидин-3-карбоксилат;

2-171: метил-N-{3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-5-фторпиридин-4-ил}карбамат;

2-172: 1-{3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-5-фторпиридин-4-ил}-3-метоксимочевину;

2-173: метил-N-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метоксифенил)хинолин-6-ил]-6-фторфенил}карбамат;

2-174: 1-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метоксифенил)хинолин-6-ил]-6-фторфенил}-3-метоксимочевину;

2-175: N-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метоксифенил)хинолин-6-ил]-6-фторфенил}азетидин-1-карбоксамид;

2-176: 1-(6-{5-фтор-4-[(гидроксиимино)метил]пиридин-3-ил}-3-[3-фтор-5-(трифторметил)фенил]хинолин-4-ил)пиперидин-4-амин;

2-177: 4-амино-5-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]пиридин-3-карбонитрил;

2-178: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-5-фторпиридин-2-амин;

2-179: 2-амино-3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-4,5-дифторбензонитрил;

2-180: метил-N-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-6-циано-3,4-дифторфенил}карбамат;

2-181: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-5-хлорпиридин-4-амин;

2-182: метил-N-{3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-5-фторпиридин-2-ил}карбамат;

2-183: 1-{3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-5-фторпиридин-2-ил}-3-метоксимочевину;

2-184: метил-N-{3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-5-хлорпиридин-4-ил}карбамат;

2-185: метил-N-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-4-цианофенил}карбамат;

2-186: 1-{3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-5-хлорпиридин-4-ил}-3-метоксимочевину;

2-187: 4-амино-5-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]пиридин-3-карбонитрил;

2-189: 1-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-4-цианофенил}-3-метоксимочевину;

2-190: 3-{4-[(4αS,8αS)-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-2-гидроксибензонитрил;

2-191: 1-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-6-циано-3,4-дифторфенил}-3-метокси-3-метилмочевину;

2-192: 1-(6-{5-хлор-4-[(гидроксиимино)метил]пиридин-3-ил}-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил)пиперидин-4-амин;

2-193: 3-{4-[(4αR,8αR)-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-2-гидроксибензонитрил;

2-194: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-5-фтор-2-(метоксиметокси)бензонитрил;

2-195: 1-[3-(3,5-дифторфенил)-6-{3-[(гидроксиимино)метил]пиридин-2-ил}хинолин-4-ил]пиперидин-4-амин;

2-196: 1-[3-(3,5-дифторфенил)-6-{2-[(гидроксиимино)метил]пиридин-3-ил}хинолин-4-ил]пиперидин-4-амин;

2-197: метил-N-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-4,6-дифторфенил}карбамат;

2-198: 1-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-

4,6-дифторфенил}-3-метокси-3-метилмочевину;

2-199: 1-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-4,6-дифторфенил}-3,3-диметилмочевину;

2-200: 1-[3-(3,5-дифторфенил)-6-{6-[(гидроксиимино)метил]пиридин-2-ил}хинолин-4-ил]пиперидин-4-амин;

2-201: 2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-6-цианофенилметилкарбонат;

2-202: 1-[3-(3,5-дифторфенил)-6-{3-фтор-2-[(гидроксиимино)метил]-6-метилфенил}хинолин-4-ил]пиперидин-4-амин;

2-203: 1-[3-(3,5-дифторфенил)-6-{2-[(гидроксиимино)метил]пиридин-4-ил}хинолин-4-ил]пиперидин-4-амин;

2-204: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-5-фтор-2-(2-метоксиэтокси)бензонитрил;

2-205: метил N-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-6-циано-3,4-дифторфенил}карбамат;

2-206: 1-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-6-циано-3,4-дифторфенил}-3-метокси-3-метилмочевину;

2-207: 1-(2-{4-[цис-4-амино-3-метоксипиперидин-1-ил]-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил}-4,6-дифторфенил)-3-метоксимочевину;

2-209: метил-N-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-6-фторфенил}карбамат;

2-210: 1-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-6-фторфенил}-3-метокси-3-метилмочевину;

2-213: 4-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-2-[(метоксиимино)метил]фенол;

2-215: 1-{3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-4-метилпиридин-2-ил}-3-метоксимочевину;

2-216: 1-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-4,6-дифторфенил}-3-(пропан-2-илокси)мочевину;

2-217: транс-1-(6-{3-фтор-2-[(гидроксиимино)метил]фенил}-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-4-ил)-3-метоксипиперидин-4-амин;

2-218: метил-N-(2-{4-[транс-4-амино-3-метоксипиперидин-1-ил]-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил}-6-цианофенил)карбамат;

2-219: цис-3-{4-[4-амино-3-гидроксипиперидин-1-ил]-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил}-5-фтор-2-гидроксибензонитрил;

2-220: цис-3-{4-[4-амино-3-гидроксипиперидин-1-ил]-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил}-5-фтор-2-(2-метоксиэтокси)бензонитрил;

2-221: 2-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил}-6-[(метоксиимино)метил]фенол;

2-222: 1-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-4-цианофенил}-3-метоксимочевину;

2-223: 1-{3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-5-фторфенил}-3-метоксимочевину;

2-224: цис-3-{4-[4-амино-3-гидроксипиперидин-1-ил]-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил}-2-(2-метоксиэтокси)бензонитрил;

2-225: цис-3-{4-[4-амино-3-гидроксипиперидин-1-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-2-(2-метоксиэтокси)бензонитрил;

2-226: 1-{3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]пиридин-2-ил}-3-метоксимочевину;

2-227: цис-4-амино-1-(6-{3-фтор-2-[(гидроксиимино)метил]фенил}-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-4-ил)пиперидин-3-ол;

2-228: 1-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-4,6-дифторфенил}-3-этоксимочевину;

2-230: N-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-4,6-дифторфенил}-2-метоксиацетамид;

2-231: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2-(цианометокси)бензонитрил;

2-232: цис-3-{4-[4-амино-3-гидроксипиперидин-1-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-5-фтор-2-(2-метоксиэтокси)бензонитрил;

2-233: 1-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-4,6-дифторфенил}-3-(2,2,2-трифторэтокси)мочевину;

2-234: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-5-фтор-N-(2-метоксиэтил)пиридин-2-амин;

2-235: метил-N-(2-{4-[транс-4-амино-3-метоксипиперидин-1-ил]-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил}-4,6-дифторфенил)карбамат;

2-236: 1-(2-{4-[транс-4-амино-3-метоксипиперидин-1-ил]-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил}-4,6-дифторфенил)-3-метоксимочевину;

2-237: 1-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-4-циано-6-фторфенил}-3-метоксимочевину;

2-238: 1-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-4-

цианофенил}-3-(2,2,2-трифторэтокси)мочевину;

2-239: 1-{3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-6-метилпиридин-2-ил}-3-метоксимочевину;

2-240: 1-{4-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]фенил}-3-метоксимочевину;

2-241: 2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-6-бром-3,4-дифторфенол;

2-242: 5-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-6-[(2-метоксиэтил)амино]пиридин-3-карбонитрил;

2-243: 2-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-6-[(1E)-(метоксиимино)метил]фенол;

2-244: 5-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-4-аминопиридин-3-карбонитрил;

2-246: 3-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}пиридин-2-амин;

2-247: 2-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-4-метилпиридин-3-амин;

2-248: 3-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}пиридин-2-ол;

2-250: 2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-4-метилпиридин-3-амин;

2-251: 2-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-3-гидроксипиридин-4-карбонитрил;

2-252: 5-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-4-[(2-метоксиэтил)амино]пиридин-3-карбонитрил;

2-254: 5-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-4-гидроксипиридин-3-карбонитрил;

2-256: 3-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-5-фторпиридин-4-ол;

2-258: 2-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-4-метилпиридин-3-ол;

2-259: 3-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-5-фторпиридин-2-ол;

2-261: 2-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-3-фторпиридин-4-карбонитрил;

2-262: 2-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-3-аминопиридин-4-карбонитрил;

2-263: 2-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}пиридин-3-ол;

2-264: N-[(3-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}пиридин-2-ил)метилиден]гидроксиламин;

2-265: 2-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-5-фторпиридин-3-амин;

2-266: 3-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-5-[(метоксиимино)метил]пиридин-4-амин;

2-267: 3-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-5-циклопропилпиридин-4-амин;

2-269: 2-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-4-[(метоксиимино)метил]пиридин-3-амин;

2-272: 3-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-5-(проп-1-ин-1-ил)пиридин-4-амин;

2-273: 1-(3-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}пиридин-2-ил)-3-метоксимочевину;

2-274: 3-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-5-этинилпиридин-4-амин;

2-275: 2-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-4-хлорпиридин-3-амин;

2-283: 2-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}пиридин-3-амин;

2-284: 2-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-4-метоксипиридин-3-амин;

3-1: 3-[8-(4-аминопиперидин-1-ил)-7-(3-фтор-5-метилфенил)-1,5-нафтиридин-2-ил]-5-фторбензамид;

3-2: 3-[8-(4-аминопиперидин-1-ил)-7-(3-фтор-5-метилфенил)-1,5-нафтиридин-2-ил]-5-фтор-2-гидроксибензонитрил;

3-3: 4-[8-(4-аминопиперидин-1-ил)-7-(3-фтор-5-метилфенил)-1,5-нафтиридин-2-ил]-6-фтор-2,3-дигидро-1H-1,3-бензодиазол-2-он;

3-4: 5-[8-(4-аминопиперидин-1-ил)-7-(3-фтор-5-метилфенил)-1,5-нафтиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-1,3-бензодиазол-2-он;

3-5: 6-[8-(4-аминопиперидин-1-ил)-7-(3-фтор-5-метилфенил)-1,5-нафтиридин-2-

ил]-4-фтор-2,3-дигидро-1H-1,3-бензодиазол-2-он;

3-9: 6-[8-(4-аминопиперидин-1-ил)-7-(3,5-дифторфенил)-1,5-нафтиридин-2-ил]-4-фтор-2,3-дигидро-1H-1,3-бензодиазол-2-он;

3-10: 6-{8-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-7-(3,5-дифторфенил)-1,5-нафтиридин-2-ил}-4-фтор-2,3-дигидро-1H-1,3-бензодиазол-2-он;

4-1: 3-[5-(4-аминопиперидин-1-ил)-6-(3,5-дифторфенил)-1,8-нафтиридин-3-ил]-2-гидроксибензонитрил;

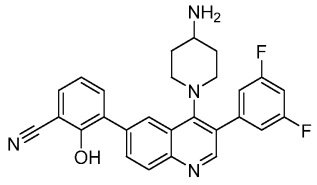
4-2: 3-[5-(4-аминопиперидин-1-ил)-6-(3-фтор-5-метилфенил)-1,8-нафтиридин-3-ил]-2-гидроксибензонитрил;

4-3: 3-[5-(4-аминопиперидин-1-ил)-6-(3-фтор-5-метилфенил)-1,8-нафтиридин-3-ил]-5-фтор-2-гидроксибензонитрил;

4-4: 3-[5-(4-аминопиперидин-1-ил)-6-(3-хлор-5-метилфенил)-1,8-нафтиридин-3-ил]-2-гидроксибензонитрил;

или его фармацевтически приемлемая соль, диастереомерная смесь или отдельные энантиомеры.

В одном аспекте изобретения предложено соединение следующей структуры:



или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном аспекте изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль, диастереомерную смесь или отдельные энантиомеры и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция составлена для введения млекопитающему при помощи внутривенного введения, подкожного введения, перорального введения, ингаляции, назального введения, дермального введения или глазного введения. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция находится в форме таблетки, пилюли, капсулы, жидкости, суспензии, геля, дисперсии, раствора, эмульсии, мази или лосьона.

В одном аспекте изобретения предложено применение соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, диастереомерной смеси или отдельных энантиомеров для лечения заболевания или состояния у млекопитающего, для которого является эффективной модуляция активности рецептора соматостатина 2 подтипа (SSTR2), причем заболевание или состояние представляет собой акромегалию, нейроэндокринную опухоль, глазное заболевание или состояние, нейропатию, нефропатию, заболевание или состояние дыхательной системы, рак, боль, нейродегенеративное заболевание или состояние, воспалительное заболевание или состояние, психическое заболевание или состояние или их комбинации.

В одном аспекте изобретения предложено применение соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, диастереомерной смеси или отдельных энантиомеров для лечения акромегалии, нейроэндокринной опухоли или их комбинаций.

В одном аспекте изобретения предложено применение соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, диастереомерной смеси или отдельных энантиомеров для модуляции активности рецептора соматостатина 2 подтипа (SSTR2) у млекопитающего с акромегалией или нейроэндокринной опухолью.

В одном аспекте изобретения предложено применение соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, диастереомерной смеси или отдельных энантиомеров для агонизации активности рецептора соматостатина 2 подтипа (SSTR2) у млекопитающего с акромегалией или нейроэндокринной опухолью.

Другие цели, признаки и преимущества соединений, способов и композиций, описываемых в настоящем документе, станут понятными из следующего подробного описания. Следует учитывать, однако, что подробное описание и конкретные примеры при том, что описывают конкретные варианты осуществления, приведены исключительно в иллюстративных целях, поскольку различные изменения и модификации в сущности и объеме настоящего раскрытия станут очевидными для специалистов в данной области из данного подробного описания.

Подробное раскрытие настоящего изобретения

Соматостатин (SST), также известный как фактор, ингибирующий высвобождение соматотропина (SRIF), изначально был выделен в виде пептида из 14 аминокислот из гипоталамуса овцы (Brazeau et al., Science 179, 77-79, 1973). Впоследствии был выделен удлиненный на N-конце пептид из 28 аминокислот с биологической активностью, аналогичной соматостатину из 14 аминокислот (Pradayrol et al., FEBS Letters, 109, 55-58, 1980; Esch et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77, 6827-6831, 1980). SST представляет собой регуляторный пептид, образуемый несколькими типами клеток в ответ на другие нейропептиды, нейромедиаторы, гормоны, цитокины и гормоны роста. SST действует посредством как эндокринных, так и паракринных путей с воздействием на свои целевые клетки. Многие из этих эффектов связаны с ингибированием секреции других гормонов, преимущественно гормона роста (GH). Они продуцируются большим разнообразием типов клеток в центральной нервной системе (ЦНС) и кишечнике и имеют многочисленные функции, в том числе модуляция секреции гормона роста (GH), инсулина, глюкагона, а также многих других гормонов, которые являются антипролиферативными.

Эти плейотропные действия соматостатинов опосредованы шестью белками-рецепторами соматостатина (SSTR1, SSTR2a, SSTR2b, SSTR3, SSTR4, SSTR5). Шесть белков-рецепторов соматостатина кодируются пятью различными генами рецептора соматостатина (Reisine and Bell, Endocr Rev. 16, 427-442, 1995; Patel and Srikant, Trends Endocrinol Metab 8, 398-405, 1997). Все рецепторы являются членами суперсемейства GPCR подгруппы класса A. Рецептор SST2A представляет собой наиболее широко экспрессируемый подтип в опухолях человека и представляет собой доминантный рецептор, с помощью которого подавляется секреция GH. Если не указано иное, термин SSTR2 означает SSTR2a.

Возможной является избирательная регуляция любого из подтипов рецепторов соматостатина или их комбинации. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления селективная модуляция любого из подтипов рецепторов соматостатина по отношению к другим подтипам рецепторов соматостатина или их комбинации является пригодной в ряде клинических применений. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления селективная модуляция любого из подтипов рецепторов соматостатина по отношению к другим подтипам рецепторов соматостатина снижает нежелательные побочные эффекты в ряде клинических применений.

Например, модуляция активности SSTR2 опосредует ингибирование высвобождения гормона роста (GH) из передней доли гипофиза и высвобождение глюкагона из поджелудочной железы. SSTR2 также участвует во многих других биологических функциях, таких как без ограничения клеточная пролиферация, ноцицепция, воспаления и ангиогенез. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления селективный модулятор SSTR2 используется в лечении акромегалии, нейроэндокринных опухолей кишечника, боли, нейропатий, нефропатий и воспаления, а также ретинопатий, образующихся в результате патологического роста кровеносных сосудов. В соответствии с другими вариантами осуществления селективный модулятор SSTR2 используется в лечении артрита, боли, рака, воспалительного заболевания кишечника, синдрома раздраженного кишечника, болезни Крона, болезни Кушинга, острого повреждения легких, острого респираторного дистресс-синдрома и глазных расстройств, таких как возрастная макулярная дегенерация (AMD), диабетическая ретинопатия, диабетический макулярный отек и офтальмопатия Грейвса, среди прочего.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления агонисты SSTR4 характеризуются противовоспалительными и антиноцицептивными эффектами.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления агонисты SSTR3 ингибируют секрецию инсулина.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления агонисты SSTR5 ингибируют секрецию инсулина. Кроме того, SSTR5 также участвовали в модуляции высвобождения гормона роста.

Пептид соматостатин и подтипы его рецепторов также широко экспрессируются в головном мозге, а нарушение или снижение его активности потенциально связано с несколькими психическими и нейродегенеративными заболеваниями. Например, концентрации соматостатина в коре головного мозга и гиппокампе снижены у шизофреников, а одним из наиболее согласующихся нейропатологических результатов в этой группе пациентов является недостаточность корковых ингибирующих интернейронов, экспрессирующих соматостатин. Соматостатин также экспрессируется на высоком уровне в областях головного мозга, ассоциированных с судорогами, и играет важную роль в эпилепсии. Уровни соматостатина уменьшаются в гиппокампах пациентов с болезнью Альцгеймера и болезнью Паркинсона, предполагая восстановление передачи сигнала с его участием в качестве потенциальной лекарственной мишени в случае нейродегенерации.

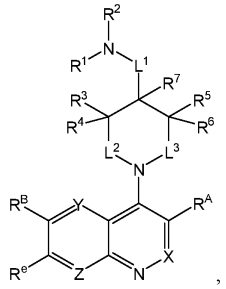
В соответствии с одним аспектом соединения, описанные в данном документе, представляют собой модуляторы SSTR2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, описанные в данном документе, избирательно модулируют активность SSTR2 по отношению к другим рецепторам соматостатина.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, описанные в данном документе, подлежат пероральному введению млекопитающему, нуждающемуся в лечении модулятором соматостатина.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления модуляторы рецепторов соматостатина, описанные в данном документе, пригодны в широком диапазоне терапевтических применений. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления модуляторы рецепторов соматостатина используют в лечении ряда заболеваний или состояний, таких как без ограничения акромегалия, нейроэндокринные опухоли, ретинопатии и другие глазные расстройства, нейропатия, нефропатия, заболевания дыхательной системы, виды рака, боль, нейродегенеративные заболевания, воспалительные заболевания, а также психические и нейродегенеративные нарушения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления модуляторы рецепторов соматостатина, описанные в данном документе, используются в лечении акромегалии у млекопитающего. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления модуляторы рецепторов соматостатина, описанные в данном документе, ингибируют секрецию различных гормонов и трофических факторов у млекопитающих. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения используют для подавления определенных эндокринных секреций, таких как без ограничения GH, инсулина, глюкагона и пролактина. Подавление определенных эндокринных секреций является полезной в лечении нарушений, таких как акромегалия; эндокринные опухоли и карциноиды, ВИПомы, инсулиномы и глюкагономы; или сахарный диабет и связанные с диабетом патологии, в том числе ретинопатии, нейропатии и нефропатии. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления модуляторы рецепторов соматостатина, описанные в данном документе, используют для подавления секреций в поджелудочной железе, желудке и кишечнике в случае лечения нарушений, таких как панкреатит, фистулы, кровоточащие язвы и диарея, ассоциированная с такими заболеваниями, как СПИД или холера. Нарушения, включающие аутокринные или паракринные секреции трофических факторов, таких как IGF-1 (а также некоторых эндокринных факторов), которые можно лечить путем введения соединений, описанных в данном документе, включают виды рака молочной железы, предстательной железы и легкого (как мелкоклеточных, так и немелкоклеточных эпидермоидов), а также гепатомы, нейробластомы, аденокарциномы толстого кишечника и поджелудочной железы (проточного типа), хондросаркомы и меланомы, ретинопатию и атеросклероз, ассоциированный с сосудистыми имплантатами и рестенозом после ангиопластики.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления модуляторы рецепторов соматостатина, описанные в данном документе, используют для подавления медиаторов нейрогенного воспаления (например, вещества Р или тахикининов) и могут быть использованы в лечении ревматоидного артрита; псориаза; местного воспаления, например, ассоциированного с солнечным ожогом, экземой или другими источниками зуда; воспалительного заболевания кишечника; синдрома раздраженного кишечника; аллергий, в том числе астмы и других заболеваний дыхательной системы. В соответствии с другими вариантами осуществления модуляторы рецепторов соматостатина, описанные в данном документе, функционируют в качестве нейромодуляторов в центральной нервной системе и пригодны в лечении болезни Альцгеймера и других форм деменции, боли и головных болей. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления модуляторы рецепторов соматостатина, описанные в данном документе, обеспечивают цитопротекцию при нарушениях, вовлекающих висцеральный кровоток, в том числе циррозе и варикозное расширение вен пищевода.

Согласно одному аспекту в настоящем изобретении описано соединение формулы (А) или его фармацевтически приемлемая соль, фармацевтически приемлемый сольват, диастереомерная смесь, энантиомер или пролекарство



Формула (А)

где

R^A представляет собой водород, галоген, незамещенный или замещенный C_1-C_6-алкил, незамещенный или замещенный C_2-C_6-алкенил, незамещенный или замещенный C_2-C_6-алкинил, незамещенный или замещенный C_1-C_6-гетероалкил, или незамещенное или замещенное кольцо А, которое представляет собой незамещенный или замещенный моноциклический карбоцикл, незамещенный или замещенный бициклический карбоцикл, незамещенный или замещенный моноциклический гетероцикл или незамещенный или замещенный бициклический гетероцикл, причем, если кольцо А замещено, тогда кольцо А замещено m R^a и n R^b;

каждый R^a и R^b независимо представляет собой водород, галоген, незамещенный или замещенный C_1-C_6-алкил, незамещенный или замещенный C_1-C_6-фторалкил, незамещенный или замещенный C_1-C_6-

гетероалкил, незамещенный или замещенный моноциклический карбоцикл, незамещенный или замещенный моноциклический гетероцикл, -CN, -OH, $-OR^{14}$, $-CO_2R^{15}$, $-CH_2CO_2R^{15}$, $-C(=O)N(R^{15})_2$, $-CH_2C(=O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})_2$, $-CH_2N(R^{15})_2$, $-CH(CF_3)N(R^{15})_2$, $-NR^{15}C(=O)R^{14}$, $-CH_2NR^{15}C(=O)R^{14}$,$-SR^{14}$, $-S(=O)R^{14}$, $-SO_2R^{14}$, $-SO_2N(R^{15})_2$ или $-C(=NOR^{15})R^{15}$;

m представляет собой 1 или 2;

n представляет собой 0, 1 или 2;

или если один R^a и один R^b находятся на смежных атомах кольца A, тогда смежные R^a и R^b группы взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного 5- или 6-членного моноциклического карбоцикла или незамещенного или замещенного 5- или 6-членного моноциклического гетероцикла;

R^B представляет собой незамещенный или замещенный C_1-C_6-алкил, незамещенный или замещенный C_2-C_6-алкенил, незамещенный или замещенный C_2-C_6-алкинил, незамещенный или замещенный C_1-C_6-гетероалкил или незамещенное или замещенное кольцо B, которое представляет собой незамещенный или замещенный моноциклический карбоцикл, незамещенный или замещенный бициклический карбоцикл, незамещенный или замещенный моноциклический гетероцикл или незамещенный или замещенный бициклический гетероцикл, причем, если кольцо B замещено, тогда кольцо B замещено p R^c и q R^d;

каждый R^c и R^d независимо представляет собой водород, галоген, незамещенный или замещенный C_1-C_6-алкил, незамещенный или замещенный C_1-C_6-фторалкил, незамещенный или замещенный моноциклический карбоцикл, незамещенный или замещенный моноциклический гетероцикл, -CN, -OH, $-OR^{14}$, $-C(=O)R^{15}$, $-OC(=O)R^{15}$, $-CO_2R^{15}$, $-CH_2CO_2R^{15}$, $-C(=O)N(R^{15})_2$, $-OC(=O)N(R^{15})_2$, $-NR^{15}C(=O)N(R^{15})_2$, $-NR^{15}C(=O)OR^{14}$, $-NR^{15}C(=O)NR^{15}OR^{14}$, $-C(=O)NR^{15}OR^{15}$, $-CH_2C(=O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})_2$, $-CH_2N(R^{15})_2$, $-CH(CF_3)N(R^{15})_2$, $-NR^{15}C(=O)R^{14}$, $-CH_2NR^{15}C(=O)R^{14}$,$-SR^{14}$, $-S(=O)R^{14}$, $-SO_2R^{14}$, $-SO_2N(R^{15})_2$, $-C(=NOR^{15})R^{15}$, $N(R^{15})SO_2R^{14}$, $-C(=O)NR^{15}S(=O)_2R^{14}$, $-S(=O)_2NR^{15}C(=O)R^{14}$, $C(=NR^{15})N(R^{15})_2$, $-NR^{15}C(=NR^{15})N(R^{15})_2$, $-NR^{15}C(=CR^{14}R^{15})N(R^{15})_2$, $C(=O)NR^{15}C(=NR^{15})N(R^{15})_2$ или $-C(=O)NR^{15}C(=CR^{14}R^{15})N(R^{15})_2$;

p представляет собой 1 или 2;

q представляет собой 0, 1 или 2;

или если один R^c и один R^d находятся на смежных атомах кольца B, тогда смежные R^c и R^d группы взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного 5- или 6-членного моноциклического карбоцикла или незамещенного или замещенного 5- или 6-членного моноциклического гетероцикла;

X представляет собой CR^f или N;

Y представляет собой CR^f или N;

Z представляет собой CR^f или N;

R^e представляет собой водород, галоген, незамещенный или замещенный C_1-C_6-алкил, незамещенный или замещенный C_1-C_6-фторалкил, -CN, -OH, $-OR^{14}$, $-CO_2R^{15}$, $-C(=O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})_2$, $-NR^{15}C(=O)R^{14}$, $-SR^{14}$, $-S(=O)R^{14}$, $-SO_2R^{14}$ или $-SO_2N(R^{15})_2$;

каждый R^f независимо представляет собой водород, галоген, незамещенный или замещенный C_1-C_6-алкил, незамещенный или замещенный C_1-C_6-фторалкил, -CN, -OH, $-OR^{14}$, $-CO_2R^{15}$, $-C(=O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})_2$, $-NR^{15}C(=O)R^{14}$, $-SR^{14}$, $-S(=O)R^{14}$, $-SO_2R^{14}$ или $-SO_2N(R^{15})_2$;

R^1 и R^2 независимо представляют собой водород, незамещенный или замещенный C_1-C_6-алкил, незамещенный или замещенный C_1-C_6-гетероалкил, незамещенный или замещенный C_1-C_6-фторалкил, незамещенный или замещенный C_3-C_6-циклоалкил или замещенный или незамещенный C_2-C_{10}-гетероциклоалкил;

или R^1 и R^2 взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием кольца C, которое представляет собой незамещенный или замещенный N-содержащий C_2-C_8-гетероциклоалкил;

R^3 и R^5 каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, -OH, $-OR^{14}$, $-SR^{14}$, $-S(=O)R^{14}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-N(R^{15})_2$, -CN, $-C(=O)OR^{15}$, $-C(=O)N(R^{15})_2$, незамещенного или замещенного C_1-C_6-алкила, незамещенного или замещенного C_1-C_6-гетероалкила и незамещенного или замещенного C_1-C_6-фторалкила;

или R^3 и R^5 взяты вместе с образованием связи или C_1-C_2-алкилена;

или R^2 и R^5 взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного 4-7-членного насыщенного N-содержащего гетероциклического кольца;

R^4 и R^6 каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, незамещенного или замещенного C_1-C_6-алкила и незамещенного или замещенного C_1-C_6-фторалкила;

R^7 представляет собой водород, незамещенный или замещенный C_1-C_6-алкил или незамещенный или замещенный C_1-C_6-фторалкил;

или R^2 и R^7 взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного N-содержащего C_2-C_8-гетероциклоалкила;

L^1 отсутствует или представляет собой $-CR^8R^9$-;

L^2 представляет собой $-CR^{10}R^{11}$- или отсутствует;

L^3 представляет собой $-(CR^{12}R^{13})_t-$ или отсутствует;

t представляет собой 1 или 2;

каждый R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12} и R^{13} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, незамещенного или замещенного C_1-C_6-алкила и незамещенного или замещенного C_1-C_6-фторалкила;

или R^5 и R^8 взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного моноциклического карбоциклического или незамещенного или замещенного моноциклического гетероциклического кольца;

или R^5 и R^{13} взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного моноциклического карбоциклического или незамещенного или замещенного моноциклического гетероциклического кольца;

или R^7 и R^8 взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного моноциклического карбоциклического или незамещенного или замещенного моноциклического гетероциклического кольца;

каждый R^{14} независимо выбран из незамещенного или замещенного C_1-C_6-алкила, незамещенного или замещенного C_1-C_6-гетероалкила, незамещенного или замещенного C_3-C_{10}циклоалкила, замещенного или незамещенного C_2-C_{10}-гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила;

каждый R^{15} независимо выбран из водорода, незамещенного или замещенного C_1-C_6-алкила, незамещенного или замещенного C_1-C_6-гетероалкила, незамещенного или замещенного C_3-C_{10}-циклоалкила, незамещенного или замещенного C_2-C_{10}-гетероциклоалкила, незамещенного или замещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила;

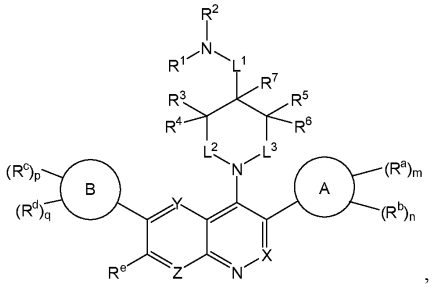
или два R^{15} на том же атоме N взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного N-содержащего гетероцикла;

причем каждый замещенный алкил, замещенный фторалкил, замещенный гетероалкил, замещенный карбоцикл и замещенный гетероцикл замещен одной или несколькими R^s группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6-алкила, моноциклического карбоцикла, моноциклического гетероцикла, -CN, $-OR^{16}$, $-CO_2R^{16}$, $-C(=O)N(R^{16})_2$, $-N(R^{16})_2$, $-NR^{16}C(=O)R^{17}$, $-SR^{16}$, $-S(=O)R^{17}$, $-SO_2R^{17}$ или $-SO_2N(R^{16})_2$;

каждый R^{16} независимо выбран из водорода, C_1-C_6-алкила, C_1-C_6-гетероалкила, C_3-C_6-циклоалкила, C_2-C_6гетероциклоалкила, фенила, бензила, 5-членного гетероарила и 6-членного гетероарила; или две R^{16} группы взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием N-содержащего гетероцикла;

каждый R^{17} независимо выбран из C_1-C_6-алкила, C_1-C_6-гетероалкила, C_3-C_6-циклоалкила, C_2-C_6-гетероциклоалкила, фенила, бензила, 5-членного гетероарила и 6-членного гетероарила.

Согласно одному аспекту соединение формулы (A) характеризуется структурой формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль, фармацевтически приемлемый сольват, диастереомерная смесь, энантиомер или пролекарство



Формула (I)

где

кольцо A представляет собой моноциклический карбоцикл, бициклический карбоцикл, моноциклический гетероцикл или бициклический гетероцикл;

каждый R^a и R^b независимо представляет собой водород, галоген, незамещенный или замещенный C_1-C_6-алкил, незамещенный или замещенный C_1-C_6-фторалкил, незамещенный или замещенный C_1-C_6-гетероалкил, незамещенный или замещенный моноциклический карбоцикл, незамещенный или замещенный моноциклический гетероцикл, -CN, -OH, $-OR^{14}$, $-CO_2R^{15}$, $-CH_2CO_2R^{15}$, $-C(=O)N(R^{15})_2$, $-CH_2C(=O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})_2$, $-CH_2N(R^{15})_2$, $-CH(CF_3)N(R^{15})_2$, $-NR^{15}C(=O)R^{14}$, $-CH_2NR^{15}C(=O)R^{14}$,$-SR^{14}$, $-S(=O)R^{14}$, $-SO_2R^{14}$, $-SO_2N(R^{15})_2$ или $-C(=NOR^{15})R^{15}$;

m представляет собой 1 или 2;

n представляет собой 0, 1 или 2;

или если один R^a и один R^b находятся на смежных атомах кольца A, тогда смежные R^a и R^b группы взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного 5- или 6-членного моноциклического карбоцикла или незамещенного или замещенного

5- или 6-членного моноциклического гетероцикла;

кольцо B представляет собой моноциклический карбоцикл, бициклический карбоцикл, моноциклический гетероцикл или бициклический гетероцикл;

каждый R^c и R^d независимо представляет собой водород, галоген, незамещенный или замещенный C_1-C_6-алкил, незамещенный или замещенный C_1-C_6-фторалкил, незамещенный или замещенный моноциклический карбоцикл, незамещенный или замещенный моноциклический гетероцикл, -CN, -OH, $-OR^{14}$, $-C(=O)R^{15}$, $-OC(=O)R^{15}$, $-CO_2R^{15}$, $-CH_2CO_2R^{15}$, $-C(=O)N(R^{15})_2$, $-OC(=O)N(R^{15})_2$, $-NR^{15}C(=O)N(R^{15})_2$, $-NR^{15}C(=O)OR^{14}$, $-NR^{15}C(=O)NR^{15}OR^{14}$, $-C(=O)NR^{15}OR^{15}$, $-CH_2C(=O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})_2$, $-CH_2N(R^{15})_2$, $-CH(CF_3)N(R^{15})_2$, $-NR^{15}C(=O)R^{14}$, $-CH_2NR^{15}C(=O)R^{14}$,$-SR^{14}$, $-S(=O)R^{14}$, $-SO_2R^{14}$, $-SO_2N(R^{15})_2$, $-C(=NOR^{15})R^{15}$, $N(R^{15})SO_2R^{14}$, $-C(=O)NR^{15}S(=O)_2R^{14}$, $-S(=O)_2NR^{15}C(=O)R^{14}$, $C(=NR^{15})N(R^{15})_2$, $-NR^{15}C(=NR^{15})N(R^{15})_2$, $-NR^{15}C(=CR^{14}R^{15})N(R^{15})_2$, $C(=O)NR^{15}C(=NR^{15})N(R^{15})_2$ или $C(=O)NR^{15}C(=CR^{14}R^{15})N(R^{15})_2$;

p представляет собой 1 или 2;

q представляет собой 0, 1 или 2;

или если один R^c и один R^d находятся на смежных атомах кольца B, тогда смежные R^c и R^d группы взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного 5- или 6-членного моноциклического карбоцикла или незамещенного или замещенного 5- или 6-членного моноциклического гетероцикла;

X представляет собой CR^f или N;

Y представляет собой CR^f или N;

Z представляет собой CR^f или N;

R^e представляет собой водород, галоген, незамещенный или замещенный C_1-C_6-алкил, незамещенный или замещенный C_1-C_6-фторалкил, -CN, -OH, $-OR^{14}$, $-CO_2R^{15}$, $-C(=O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})_2$, $-NR^{15}C(=O)R^{14}$, $-SR^{14}$, $-S(=O)R^{14}$, $-SO_2R^{14}$ или $-SO_2N(R^{15})_2$;

каждый R^f независимо представляет собой водород, галоген, незамещенный или замещенный C_1-C_6-алкил, незамещенный или замещенный C_1-C_6-фторалкил, -CN, -OH, $-OR^{14}$, $-CO_2R^{15}$, $-C(=O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})_2$, $-NR^{15}C(=O)R^{14}$, $-SR^{14}$, $-S(=O)R^{14}$, $-SO_2R^{14}$ или $-SO_2N(R^{15})_2$;

R^1 и R^2 независимо представляют собой водород, незамещенный или замещенный C_1-C_6-алкил, незамещенный или замещенный C_1-C_6-гетероалкил, незамещенный или замещенный C_1-C_6-фторалкил, незамещенный или замещенный C_3-C_6-циклоалкил или замещенный или незамещенный C_2-C_6-гетероциклоалкил;

или R^1 и R^2 взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием кольца C, которое представляет собой незамещенный или замещенный N-содержащий C_2-C_8-гетероциклоалкил;

R^3 и R^5 каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, -OH, $-OR^{14}$, $-SR^{14}$, $-S(=O)R^{14}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-N(R^{15})_2$, -CN, $-C(=O)OR^{15}$, $-C(=O)N(R^{15})_2$, незамещенного или замещенного C_1-C_6 алкила, незамещенного или замещенного C_1-C_6-гетероалкила и незамещенного или замещенного C_1-C_6-фторалкила;

или R^3 и R^5 взяты вместе с образованием связи или C_1-C_2-алкилена;

или R^2 и R^5 взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного 4-7-членного насыщенного N-содержащего гетероциклического кольца;

R^4 и R^6 каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, незамещенного или замещенного C_1-C_6-алкила и незамещенного или замещенного C_1-C_6-фторалкила;

R^7 представляет собой водород, незамещенный или замещенный C_1-C_6-алкил или незамещенный или замещенный C_1.C_6-фторалкил;

или R^2 и R^7 взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного N-содержащего C_2-C_8-гетероциклоалкила;

L^1 отсутствует или представляет собой $-CR^8R^9-$;

L^2 представляет собой $-CR^{10}R^{11}-$ или отсутствует;

L^3 представляет собой $-(CR^{12}R^{13})_t-$ или отсутствует;

t представляет собой 1 или 2;

каждый R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12} и R^{13} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, незамещенного или замещенного C_1-C_6-алкила и незамещенного или замещенного C_1-C_6-фторалкила;

или R^5 и R^8 взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного моноциклического карбоциклического или незамещенного или замещенного моноциклического гетероциклического кольца;

или R^5 и R^{13} взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного моноциклического карбоциклического или незамещенного или замещенного моноциклического гетероциклического кольца;

или R^7 и R^8 взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного моноциклического карбоциклического или незамещенного или замещенного моноциклического гетероциклического кольца;

каждый R^{14} независимо выбран из незамещенного или замещенного C_1-C_6-алкила, незамещенного или замещенного C_1-C_6-гетероалкила, незамещенного или замещенного C_3-C_{10}-циклоалкила, замещенного или незамещенного C_2-C_{10}-гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила;

каждый R^{15} независимо выбран из водорода, незамещенного или замещенного C_1-C_6-алкила, незамещенного или замещенного C_1-C_6-гетероалкила, незамещенного или замещенного C_3-C_{10}-циклоалкила, замещенного или незамещенного C_2-C_{10}-гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила;

или два R^{15} на том же атоме N взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного N-содержащего гетероцикла;

причем каждый замещенный алкил, замещенный фторалкил, замещенный гетероалкил, замещенный карбоцикл и замещенный гетероцикл замещен одной или несколькими R^s группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6-алкила, моноциклического карбоцикла, моноциклического гетероцикла, -CN, $-OR^{16}$, $-CO_2R^{16}$, $-C(=O)N(R^{16})_2$, $-N(R^{16})_2$, $-NR^{16}C(=O)R^{17}$, $-SR^{16}$, $-S(=O)R^{17}$, $-SO_2R^{17}$ или $-SO_2N(R^{16})_2$;

каждый R^{16} независимо выбран из водорода, C_1-C_6-алкила, C_1-C_6-гетероалкила, C_3-C_6-циклоалкила, C_2-C_6-гетероциклоалкила, фенила, бензила, 5-членного гетероарила и 6-членного гетероарила; или две R^{16} группы взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием N-содержащего гетероцикла;

каждый R^{17} независимо выбран из C_1-C_6-алкила, C_1-C_6-гетероалкила, C_3-C_6-циклоалкила, C_2-C_6-гетероциклоалкила, фенила, бензила, 5-членного гетероарила и 6-членного гетероарила.

Также в настоящем документе описывается фармацевтическая композиция, содержащая соединение, описываемое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное средство. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическую композицию составляют для введения млекопитающему путем внутривенного введения, подкожного введения, перорального введения, ингаляции, назального введения, кожного введения или глазного введения. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическую композицию составляют для введения млекопитающему путем перорального введения. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция имеет форму таблетки, пилюли, капсулы, жидкости, суспензии, геля, дисперсии, раствора, эмульсии, мази или лосьона. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция имеет форму таблетки, пилюли или капсулы.

В данном документе также описан способ лечения заболевания или состояния у млекопитающего, для которых была бы полезна модуляция активности рецепторов соматостатина, предусматривающий введение низкомолекулярного непептидильного соединения или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата млекопитающему, нуждающемуся в этом. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления низкомолекулярное непептидильное соединение вводят перорально. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления низкомолекулярное непептидильное соединение представляет собой соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления низкомолекулярное непептидильное соединения представляет собой модулятор SSTR2, описанный в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления заболевание или состояние представляет собой акромегалию, нейроэндокринную опухоль, глазное заболевание или состояние, нейропатию, нефропатию, заболевание или состояние дыхательной системы, рак, боль, нейродегенеративное заболевание или состояние, воспалительное заболевание или состояние, психическое заболевание или состояние или их комбинации.

Согласно любому из вышеупомянутых аспектов представлены дополнительные варианты осуществления, в которых эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли (a) вводят млекопитающему системно; и/или (b) вводят млекопитающему перорально; и/или (c) вводят млекопитающему внутривенно; и/или (d) вводят ингаляцией; и/или (e) вводят назальным введением; и/или (f) вводят млекопитающему инъекцией; и/или (g) вводят млекопитающему местно; и/или (h) вводят глазным введением; и/или (i) вводят млекопитающему ректально; и/или (j) вводят млекопитающему несистемно или локально.

Согласно любому из вышеупомянутых аспектов представлены дополнительные варианты осуществления, предусматривающие однократные введения эффективного количества соединения, в том числе дополнительные варианты осуществления, при которых соединение вводят млекопитающему один раз в сутки или соединение вводят млекопитающему несколько раз в течение одних суток. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение вводят по схеме непрерывного введения дозы. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение вводят по схеме непрерывного ежесуточного введения дозы.

Согласно любому из вариантов осуществления, раскрываемых в настоящем документе, млекопи-

тающим является человек.

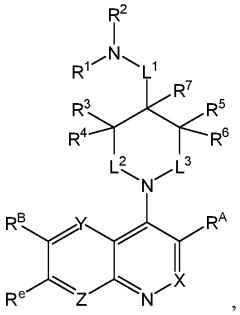
Согласно некоторым вариантам осуществления соединения, представленные в настоящем документе, человеку вводят перорально.

Представлены изделия, которые включают в себя упаковочный материал, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль в упаковочном материале и этикетку, на которой указывается, что соединение, или композиция, или фармацевтически приемлемая соль, таутомеры, фармацевтически приемлемый N-оксид, фармацевтически активный метаболит, фармацевтически приемлемое пролекарство, или его фармацевтически приемлемый сольват используется для модуляции одного или нескольких подтипов белков-рецепторов соматостатина, или для лечения, предупреждения или облегчения одного или нескольких симптомов заболевания или состояния, для которых была бы эффективной модуляция одного или нескольких подтипов белков-рецепторов соматостатина.

Соединения

Соединения формулы (A), в том числе фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, активные метаболиты и их фармацевтически приемлемые сольваты представляют собой модуляторы рецепторов соматостатина. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения формулы (A), в том числе фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, активные метаболиты и их фармацевтически приемлемые сольваты представляют собой модуляторы рецепторов SSTR2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления модуляторы рецепторов соматостатина представляют собой агонисты рецепторов соматостатина.

Согласно одному аспекту в настоящем изобретении описано соединение формулы (A) или его фармацевтически приемлемая соль, фармацевтически приемлемый сольват, диастереомерная смесь, энантиомер или пролекарство



Формула (A)

где

R^A представляет собой водород, галоген, незамещенный или замещенный C_1-C_6-алкил, незамещенный или замещенный C_2-C_6-алкенил, незамещенный или замещенный C_2-C_6-алкинил, незамещенный или замещенный C_1-C_6-гетероалкил или незамещенное или замещенное кольцо A, которое представляет собой незамещенный или замещенный моноциклический карбоцикл, незамещенный или замещенный бициклический карбоцикл, незамещенный или замещенный моноциклический гетероцикл или незамещенный или замещенный бициклический гетероцикл, причем, если кольцо A замещено, тогда кольцо A замещено m R^a и n R^b;

каждый R^a и R^b независимо представляет собой водород, галоген, незамещенный или замещенный C_1-C_6-алкил, незамещенный или замещенный C_1-C_6-фторалкил, незамещенный или замещенный C_1-C_6-гетероалкил, незамещенный или замещенный моноциклический карбоцикл, незамещенный или замещенный моноциклический гетероцикл, -CN, -OH, $-OR^{14}$, $-CO_2R^{15}$, $-CH_2CO_2R^{15}$, $-C(=O)N(R^{15})_2$, $-CH_2C(=O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})_2$, $-CH_2N(R^{15})_2$, $-CH(CF_3)N(R^{15})_2$, $-NR^{15}C(=O)R^{14}$, $-CH_2NR^{15}C(=O)R^{14}$,$-SR^{14}$, $-S(=O)R^{14}$, $-SO_2R^{14}$, $-SO_2N(R^{15})_2$ или $-C(=NOR^{15})R^{15}$;

m представляет собой 1 или 2;

n представляет собой 0, 1 или 2;

или если один R^a и один R^b находятся на смежных атомах кольца A, тогда смежные R^a и R^b группы взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного 5- или 6-членного моноциклического карбоцикла или незамещенного или замещенного 5- или 6-членного моноциклического гетероцикла;

R^B представляет собой незамещенный или замещенный C_1-C_6-алкил, незамещенный или замещенный C_2-C_6-алкенил, незамещенный или замещенный C_2-C_6-алкинил, незамещенный или замещенный C_1-C_6-гетероалкил или незамещенное или замещенное кольцо B, которое представляет собой незамещенный или замещенный моноциклический карбоцикл, незамещенный или замещенный бициклический карбоцикл, незамещенный или замещенный моноциклический гетероцикл или незамещенный или замещенный бициклический гетероцикл, причем, если кольцо B замещено, тогда кольцо B замещено p R^c и q R^d;

каждый R^c и R^d независимо представляет собой водород, галоген, незамещенный или замещенный C_1-C_6-алкил, незамещенный или замещенный C_1-C_6-фторалкил, незамещенный или замещенный моно-

циклический карбоцикл, незамещенный или замещенный моноциклический гетероцикл, -CN, -OH, $-OR^{14}$, $-C(=O)R^{15}$, $-OC(=O)R^{15}$, $-CO_2R^{15}$, $-CH_2CO_2R^{15}$, $-C(=O)N(R^{15})_2$, $-OC(=O)N(R^{15})_2$, $-NR^{15}C(=O)N(R^{15})_2$, $-NR^{15}C(=O)OR^{14}$, $-NR^{15}C(=O)NR^{15}OR^{14}$, $-C(=O)NR^{15}OR^{15}$, $-CH_2C(=O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})_2$, $-CH_2N(R^{15})_2$, $-CH(CF_3)N(R^{15})_2$, $-NR^{15}C(=O)R^{14}$, $-CH_2NR^{15}C(=O)R^{14}$,$-SR^{14}$, $-S(=O)R^{14}$, $-SO_2R^{14}$, $-SO_2N(R^{15})_2$, $-C(=NOR^{15})R^{15}$, $N(R^{15})SO_2R^{14}$, $-C(=O)NR^{15}S(=O)_2R^{14}$, $-S(=O)_2NR^{15}C(=O)R^{14}$, $C(=NR^{15})N(R^{15})_2$, $-NR^{15}C(=NR^{15})N(R^{15})_2$, $-NR^{15}C(=CR^{14}R^{15})N(R^{15})_2$, $C(=O)NR^{15}C(=NR^{15})N(R^{15})_2$ или $-C(=O)NR^{15}C(=CR^{14}R^{15})N(R^{15})_2$;

p представляет собой 1 или 2;

q представляет собой 0, 1 или 2;

или если один R^c и один R^d находятся на смежных атомах кольца B, тогда смежные R^c и R^d группы взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного 5- или 6-членного моноциклического карбоцикла или незамещенного или замещенного 5- или 6-членного моноциклического гетероцикла;

X представляет собой CR^f или N;

Y представляет собой CR^f или N;

Z представляет собой CR^f или N;

R^e представляет собой водород, галоген, незамещенный или замещенный C_1-C_6-алкил, незамещенный или замещенный C_1-C_6-фторалкил, -CN, -OH, $-OR^{14}$, $-CO_2R^{15}$, $-C(=O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})_2$, $-NR^{15}C(=O)R^{14}$, $-SR^{14}$, $-S(=O)R^{14}$, $-SO_2R^{14}$ или $-SO_2N(R^{15})_2$;

каждый R^f независимо представляет собой водород, галоген, незамещенный или замещенный C_1-C_6-алкил, незамещенный или замещенный C_1-C_6-фторалкил, -CN, -OH, $-OR^{14}$, $-CO_2R^{15}$, $-C(=O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})_2$, $-NR^{15}C(=O)R^{14}$, $-SR^{14}$, $-S(=O)R^{14}$, $-SO_2R^{14}$ или $-SO_2N(R^{15})_2$;

R^1 и R^2 независимо представляют собой водород, незамещенный или замещенный C_1-C_6-алкил, незамещенный или замещенный C_1-C_6-гетероалкил, незамещенный или замещенный C_1-C_6-фторалкил, незамещенный или замещенный C_3-C_6-циклоалкил или замещенный или незамещенный C_2-C_{10}-гетероциклоалкил;

или R^1 и R^2 взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием кольца C, которое представляет собой незамещенный или замещенный N-содержащий C_2-C_8-гетероциклоалкил;

R^3 и R^5 каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, -OH, $-OR^{14}$, $-SR^{14}$, $-S(=O)R^{14}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-N(R^{15})_2$, -CN, $-C(=O)OR^{15}$, $-C(=O)N(R^{15})_2$, незамещенного или замещенного C_1-C_6-алкила, незамещенного или замещенного C_1-C_6-гетероалкила и незамещенного или замещенного C_1-C_6-фторалкила;

или R^3 и R^5 взяты вместе с образованием связи или C_1-C_2-алкилена;

или R^2 и R^5 взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного 4-7-членного насыщенного N-содержащего гетероциклического кольца;

R^4 и R^6 каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, незамещенного или замещенного C_1-C_6-алкила и незамещенного или замещенного C_1-C_6-фторалкила;

R^7 представляет собой водород, незамещенный или замещенный C_1-C_6-алкил или незамещенный или замещенный C_1-C_6-фторалкил;

или R^2 и R^7 взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного N-содержащего C_2-C_8-гетероциклоалкила;

L^1 отсутствует или представляет собой $-CR^8R^9-$;

L^2 представляет собой $-CR^{10}R^{11}-$ или отсутствует;

L^3 представляет собой $-(CR^{12}R^{13})_t-$ или отсутствует;

t представляет собой 1 или 2;

каждый R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12} и R^{13} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, незамещенного или замещенного C_1-C_6-алкила и незамещенного или замещенного C_1-C_6-фторалкила;

или R^5 и R^8 взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного моноциклического карбоциклического или незамещенного или замещенного моноциклического гетероциклического кольца;

или R^5 и R^{13} взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного моноциклического карбоциклического или незамещенного или замещенного моноциклического гетероциклического кольца;

или R^7 и R^8 взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного моноциклического карбоциклического или незамещенного или замещенного моноциклического гетероциклического кольца;

каждый R^{14} независимо выбран из незамещенного или замещенного C_1-C_6-алкила, незамещенного или замещенного C_1-C_6-гетероалкила, незамещенного или замещенного C_3-C_{10}-циклоалкила, замещенного или незамещенного C_2-C_{10}-гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила;

каждый R^{15} независимо выбран из водорода, незамещенного или замещенного C_1-C_6-алкила, неза-

мещенного или замещенного C_1-C_6-гетероалкила, незамещенного или замещенного C_3-C_{10}-циклоалкила, незамещенного или замещенного C_2-C_{10}-гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила;

или два R^{15} на том же атоме N взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного N-содержащего гетероцикла;

причем каждый замещенный алкил, замещенный фторалкил, замещенный гетероалкил, замещенный карбоцикл и замещенный гетероцикл замещен одной или несколькими R^s группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6-алкила, моноциклического карбоцикла, моноциклического гетероцикла, -CN, $-OR^{16}$, $-CO_2R^{16}$, $-C(=O)N(R^{16})_2$, $-N(R^{16})_2$, $-NR^{16}C(=O)R^{17}$, $-SR^{16}$, $-S(=O)R^{17}$, $-SO_2R^{17}$ или $-SO_2N(R^{16})_2$;

каждый R^{16} независимо выбран из водорода, C_1-C_6-алкила, C_1-C_6-гетероалкила, C_3-C_6-циклоалкила, C_2-C_6-гетероциклоалкила, фенила, бензила, 5-членного гетероарила и 6-членного гетероарила; или две группы R^{16} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием N-содержащего гетероцикла;

каждый R^{17} независимо выбран из C_1-C_6-алкила, C_1-C_6-гетероалкила, C_3-C_6-циклоалкила, C_2-C_6-гетероциклоалкила, фенила, бензила, 5-членного гетероарила и 6-членного гетероарила.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (A)

R^A представляет собой водород, галоген, незамещенный или замещенный C_1-C_6-алкил, незамещенный или замещенный C_2-C_6-алкенил, незамещенный или замещенный C_2-C_6-алкинил, незамещенный или замещенный C_1-C_6-гетероалкил или незамещенное или замещенное кольцо A, которое представляет собой незамещенный или замещенный моноциклический карбоцикл, незамещенный или замещенный бициклический карбоцикл, незамещенный или замещенный моноциклический гетероцикл или незамещенный или замещенный бициклический гетероцикл, причем, если кольцо A замещено, тогда кольцо A замещено m R^a и n R^b;

каждый R^a и R^b независимо представляет собой водород, галоген, незамещенный или замещенный C_1-C_6-алкил, незамещенный или замещенный C_1-C_6-фторалкил, незамещенный или замещенный C_1-C_6-гетероалкил, незамещенный или замещенный моноциклический карбоцикл, незамещенный или замещенный моноциклический гетероцикл, -CN, -OH, $-OR^{14}$, $-CO_2R^{15}$, $-CH_2CO_2R^{15}$, $-C(=O)N(R^{15})_2$, $-CH_2C(=O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})_2$, $-CH_2N(R^{15})_2$, $-NR^{15}C(=O)R^{14}$, $-CH_2NR^{15}C(=O)R^{14}$,$-SR^{14}$, $-S(=O)R^{14}$, $-SO_2R^{14}$ или $-SO_2N(R^{15})_2$;

m представляет собой 1 или 2; n представляет собой 0, 1 или 2;

или если один R^a и один R^b находятся на смежных атомах кольца A, тогда смежные R^a и R^b группы взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного 5- или 6-членного моноциклического карбоцикла или незамещенного или замещенного 5- или 6-членного моноциклического гетероцикла;

R^B представляет собой незамещенный или замещенный C_1-C_6-алкил, незамещенный или замещенный C_2-C_6-алкенил, незамещенный или замещенный C_2-C_6-алкинил, незамещенный или замещенный C_1-C_6-гетероалкил или незамещенное или замещенное кольцо B, которое представляет собой незамещенный или замещенный моноциклический карбоцикл, незамещенный или замещенный бициклический карбоцикл, незамещенный или замещенный моноциклический гетероцикл или незамещенный или замещенный бициклический гетероцикл, причем, если кольцо B замещено, тогда кольцо B замещено p R^c и q R^d;

каждый R^c и R^d независимо представляет собой водород, галоген, незамещенный или замещенный C_1-C_6-алкил, незамещенный или замещенный C_1-C_6-фторалкил, незамещенный или замещенный моноциклический карбоцикл, незамещенный или замещенный моноциклический гетероцикл, -CN, -OH, $-OR^{14}$, $-CO_2R^{15}$, $-CH_2CO_2R^{15}$, $-C(=O)N(R^{15})_2$, $-CH_2C(=O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})_2$, $-CH_2N(R^{15})_2$, $-NR^{15}C(=O)R^{14}$, $-CH_2NR^{15}C(=O)R^{14}$,$-SR^{14}$, $-S(=O)R^{14}$, $-SO_2R^{14}$ или $-SO_2N(R^{15})_2$;

p представляет собой 1 или 2; q представляет собой 0, 1 или 2;

или если один R^c и один R^d находятся на смежных атомах кольца B, тогда смежные R^c и R^d группы взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного 5- или 6-членного моноциклического карбоцикла или незамещенного или замещенного 5- или 6-членного моноциклического гетероцикла;

X представляет собой CR^f или N;

Y представляет собой CR^f или N;

Z представляет собой CR^f или N;

R^e представляет собой водород, галоген, незамещенный или замещенный C_1-C_6-алкил, незамещенный или замещенный C_1-C_6-фторалкил, -CN, -OH, $-OR^{14}$, $-CO_2R^{15}$, $-C(=O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})_2$, $-NR^{15}C(=O)R^{14}$, $-SR^{14}$, $-S(=O)R^{14}$, $-SO_2R^{14}$ или $-SO_2N(R^{15})_2$;

каждый R^f независимо представляет собой водород, галоген, незамещенный или замещенный C_1-C_6-алкил, незамещенный или замещенный C_1-C_6-фторалкил, -CN, -OH, $-OR^{14}$, $-CO_2R^{15}$, $-C(=O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})_2$, $-NR^{15}C(=O)R^{14}$, $-SR^{14}$, $-S(=O)R^{14}$, $-SO_2R^{14}$ или $-SO_2N(R^{15})_2$;

R^1 и R^2 независимо представляют собой водород, незамещенный или замещенный C_1-C_6-алкил, незамещенный или замещенный C_1-C_6-фторалкил, незамещенный или замещенный C_3-C_6-циклоалкил или

замещенный или незамещенный C_2-C_{10}-гетероциклоалкил;

или R^1 и R^2 взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием кольца C, которое представляет собой незамещенный или замещенный N-содержащий C_2-C_8-гетероциклоалкил;

R^3 и R^5 каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, -OH, $-OR^{14}$, $-SR^{14}$, $-S(=O)R^{14}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-N(R^{15})_2$, -CN, незамещенного или замещенного C_1-C_6-алкила и незамещенного или замещенного C_1-C_6-фторалкила;

или R^3 и R^5 взяты вместе с образованием связи или C_1-C_2-алкилена;

или R^2 и R^5 взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного 4-7-членного насыщенного N-содержащего гетероциклического кольца;

R^4 и R^6 каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, незамещенного или замещенного C_1-C_6-алкила и незамещенного или замещенного C_1-C_6-фторалкила;

R^7 представляет собой водород, незамещенный или замещенный C_1-C_6-алкил или незамещенный или замещенный C_1-C_6-фторалкил;

или R^2 и R^7 взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного N-содержащего C_2-C_8-гетероциклоалкила;

L^1 отсутствует или представляет собой $-CR^8R^9-$;

L^2 представляет собой $-CR^{10}R^{11}-$ или отсутствует;

L^3 представляет собой $-(CR^{12}R^{13})_t-$ или отсутствует;

t представляет собой 1 или 2;

каждый R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12} и R^{13} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, незамещенного или замещенного C_1-C_6-алкила и незамещенного или замещенного C_1-C_6-фторалкила;

или R^5 и R^8 взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного моноциклического карбоциклического или незамещенного или замещенного моноциклического гетероциклического кольца;

или R^5 и R^{13} взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного моноциклического карбоциклического или незамещенного или замещенного моноциклического гетероциклического кольца;

или R^7 и R^8 взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного моноциклического карбоциклического или незамещенного или замещенного моноциклического гетероциклического кольца;

каждый R^{14} независимо выбран из незамещенного или замещенного C_1-C_6-алкила, незамещенного или замещенного C_1-C_6-гетероалкила, незамещенного или замещенного C_3-C_{10}-циклоалкила, замещенного или незамещенного C_2-C_{10}-гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила;

каждый R^{15} независимо выбран из водорода, незамещенного или замещенного C_1-C_6-алкила, незамещенного или замещенного C_1-C_6-гетероалкила, незамещенного или замещенного C_3-C_{10}-циклоалкила, незамещенного или замещенного C_2-C_{10}-гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила;

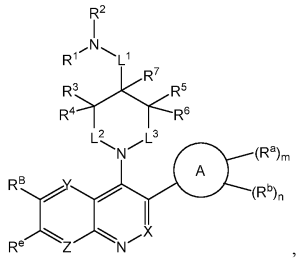
или два R^{15} на том же атоме N взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного N-содержащего гетероцикла;

причем каждый замещенный алкил, замещенный фторалкил, замещенный гетероалкил, замещенный карбоцикл, замещенный гетероциклоалкил и замещенный гетероцикл замещен одной или несколькими R^s группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6-алкила, моноциклического карбоцикла, моноциклического гетероцикла, -CN, $-OR^{16}$, $-CO_2R^{16}$, $-C(=O)N(R^{16})_2$, $-N(R^{16})_2$, $-NR^{16}C(=O)R^{17}$, $-SR^{16}$, $-S(=O)R^{17}$, $-SO_2R^{17}$ или $-SO_2N(R^{16})_2$;

каждый R^{16} независимо выбран из водорода, C_1-C_6-алкила, C_1-C_6-гетероалкила, C_3-C_6-циклоалкила, C_2-C_6-гетероциклоалкила, фенила, бензила, 5-членного гетероарила и 6-членного гетероарила; или две группы R^{16} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием N-содержащего гетероцикла;

каждый R^{17} независимо выбран из C_1-C_6-алкила, C_1-C_6-гетероалкила, C_3-C_6-циклоалкила, C_2-C_6-гетероциклоалкила, фенила, бензила, 5-членного гетероарила и 6-членного гетероарила.

Согласно одному аспекту соединение формулы (A) характеризуется структурой формулы (AI), или его фармацевтически приемлемая соль, фармацевтически приемлемый сольват, диастереомерная смесь, энантиомер или пролекарство



Формула (AI)

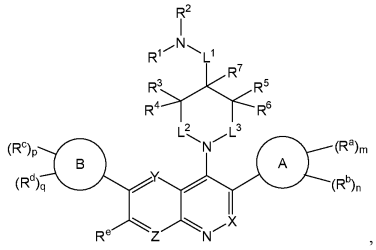
где

R^B представляет собой незамещенное или замещенное кольцо B, которое представляет собой незамещенный или замещенный моноциклический карбоцикл, незамещенный или замещенный бициклический карбоцикл, незамещенный или замещенный моноциклический гетероцикл или незамещенный или замещенный бициклический гетероцикл, причем, если кольцо B замещено, тогда кольцо B замещено p R^c и q R^d;

p представляет собой 1 или 2;

q представляет собой 0, 1 или 2.

Согласно одному аспекту соединение формулы (A) или формулы (AI) характеризуется структурой формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль, фармацевтически приемлемый сольват, диастереомерная смесь, энантиомер или пролекарство



Формула (I)

где

кольцо A представляет собой моноциклический карбоцикл, бициклический карбоцикл, моноциклический гетероцикл или бициклический гетероцикл;

каждый R^a и R^b независимо представляет собой водород, галоген, незамещенный или замещенный C_1-C_6-алкил, незамещенный или замещенный C_1-C_6-фторалкил, незамещенный или замещенный C_1-C_6-гетероалкил, незамещенный или замещенный моноциклический карбоцикл, незамещенный или замещенный моноциклический гетероцикл, -CN, -OH, $-OR^{14}$, $-CO_2R^{15}$, $-CH_2CO_2R^{15}$, $-C(=O)N(R^{15})_2$, $-CH_2C(=O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})_2$, $-CH_2N(R^{15})_2$, $-CH(CF_3)N(R^{15})_2$, $-NR^{15}C(=O)R^{14}$, $-CH_2NR^{15}C(=O)R^{14}$,$-SR^{14}$, $-S(=O)R^{14}$, $-SO_2R^{14}$, $-SO_2N(R^{15})_2$ или $-C(=NOR^{15})R^{15}$;

m представляет собой 1 или 2;

n представляет собой 0, 1 или 2;

или если один R^a и один R^b находятся на смежных атомах кольца A, тогда смежные R^a и R^b группы взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного 5- или 6-членного моноциклического карбоцикла или незамещенного или замещенного 5- или 6-членного моноциклического гетероцикла;

кольцо B представляет собой моноциклический карбоцикл, бициклический карбоцикл, моноциклический гетероцикл или бициклический гетероцикл;

каждый R^c и R^d независимо представляет собой водород, галоген, незамещенный или замещенный C_1-C_6-алкил, незамещенный или замещенный C_1-C_6-фторалкил, незамещенный или замещенный моноциклический карбоцикл, незамещенный или замещенный моноциклический гетероцикл, -CN, -OH, $-OR^{14}$, $-C(=O)R^{15}$, $-OC(=O)R^{15}$, $-CO_2R^{15}$, $-CH_2CO_2R^{15}$, $-C(=O)N(R^{15})_2$, $-OC(=O)N(R^{15})_2$, $-NR^{15}C(=O)N(R^{15})_2$, $-NR^{15}C(=O)OR^{14}$, $-NR^{15}C(=O)NR^{15}OR^{14}$, $-C(=O)NR^{15}OR^{15}$, $-CH_2C(=O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})_2$, $-CH_2N(R^{15})_2$, $-CH(CF_3)N(R^{15})_2$, $-NR^{15}C(=O)R^{14}$, $-CH_2NR^{15}C(=O)R^{14}$,$-SR^{14}$, $-S(=O)R^{14}$, $-SO_2R^{14}$, $-SO_2N(R^{15})_2$, $-C(=NOR^{15})R^{15}$, $-N(R^{15})SO_2R^{14}$, $-C(=O)NR^{15}S(=O)_2R^{14}$, $-S(=O)_2NR^{15}C(=O)R^{14}$, $C(=NR^{15})N(R^{15})_2$, $-NR^{15}C(=NR^{15})N(R^{15})_2$, $-NR^{15}C(=CR^{14}R^{15})N(R^{15})_2$, $C(=O)NR^{15}C(=NR^{15})N(R^{15})_2$ или $-C(=O)NR^{15}C(=CR^{14}R^{15})N(R^{15})_2$;

p представляет собой 1 или 2;

q представляет собой 0, 1 или 2;

или если один R^c и один R^d находятся на смежных атомах кольца B, тогда смежные R^c и R^d группы взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного 5- или 6-членного моноциклического карбоцикла или незамещенного или замещенного 5- или 6-членного моноциклического гетероцикла;

X представляет собой CR^f или N;

Y представляет собой CR^f или N;

Z представляет собой CR^f или N;

R^e представляет собой водород, галоген, незамещенный или замещенный C_1-C_6-алкил, незамещенный или замещенный C_1-C_6-фторалкил, -CN, -OH, $-OR^{14}$, $-CO_2R^{15}$, $-C(=O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})_2$, $-NR^{15}C(=O)R^{14}$, $-SR^{14}$, $-S(=O)R^{14}$, $-SO_2R^{14}$ или $-SO_2N(R^{15})_2$;

каждый R^f независимо представляет собой водород, галоген, незамещенный или замещенный C_1-C_6-алкил, незамещенный или замещенный C_1-C_6-фторалкил, -CN, -OH, $-OR^{14}$, $-CO_2R^{15}$, $-C(=O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})_2$, $-NR^{15}C(=O)R^{14}$, $-SR^{14}$, $-S(=O)R^{14}$, $-SO_2R^{14}$ или $-SO_2N(R^{15})_2$;

R^1 и R^2 независимо представляют собой водород, незамещенный или замещенный C_1-C_6-алкил, незамещенный или замещенный C_1-C_6-гетероалкил, незамещенный или замещенный C_1-C_6-фторалкил, незамещенный или замещенный C_3-C_6-циклоалкил или замещенный или незамещенный C_2-C_6-гетероциклоалкил;

или R^1 и R^2 взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием кольца C, которое представляет собой незамещенный или замещенный N-содержащий C_2-C_8-гетероциклоалкил;

R^3 и R^5 каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, -OH, $-OR^{14}$, $-SR^{14}$, $-S(=O)R^{14}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-N(R^{15})_2$, -CN, $-C(=O)OR^{15}$, $-C(=O)N(R^{15})_2$, незамещенного или замещенного C_1-C_6-алкила, незамещенного или замещенного C_1-C_6-гетероалкила и незамещенного или замещенного C_1-C_6-фторалкила;

или R^3 и R^5 взяты вместе с образованием связи или C_1-C_2-алкилена;

или R^2 и R^5 взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного 4-7-членного насыщенного N-содержащего гетероциклического кольца;

R^4 и R^6 каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, незамещенного или замещенного C_1-C_6-алкила и незамещенного или замещенного C_1-C_6-фторалкила;

R^7 представляет собой водород, незамещенный или замещенный C_1-C_6-алкил или незамещенный или замещенный C_1-C_6-фторалкил;

или R^2 и R^7 взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного N-содержащего C_2-C_8-гетероциклоалкила;

L^1 отсутствует или представляет собой $-CR^8R^9-$;

L^2 представляет собой $-CR^{10}R^{11}-$ или отсутствует;

L^3 представляет собой $-(CR^{12}R^{13})_t-$ или отсутствует;

t представляет собой 1 или 2;

каждый R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12} и R^{13} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, незамещенного или замещенного C_1-C_6-алкила и незамещенного или замещенного C_1-C_6-фторалкила;

или R^5 и R^8 взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного моноциклического карбоциклического или незамещенного или замещенного моноциклического гетероциклического кольца;

или R^5 и R^{13} взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного моноциклического карбоциклического или незамещенного или замещенного моноциклического гетероциклического кольца;

или R^7 и R^8 взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного моноциклического карбоциклического или незамещенного или замещенного моноциклического гетероциклического кольца;

каждый R^{14} независимо выбран из незамещенного или замещенного C_1-C_6-алкила, незамещенного или замещенного C_1-C_6-гетероалкила, незамещенного или замещенного C_3-C_{10}-циклоалкила, замещенного или незамещенного C_2-C_{10}-гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила;

каждый R^{15} независимо выбран из водорода, незамещенного или замещенного C_1-C_6-алкила, незамещенного или замещенного C_1-C_6-гетероалкила, незамещенного или замещенного C_3-C_{10}-циклоалкила, замещенного или незамещенного C_2-C_{10}-гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила;

или два R^{15} на том же атоме N взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного N-содержащего гетероцикла;

причем каждый замещенный алкил, замещенный фторалкил, замещенный

гетероалкил, замещенный карбоцикл и замещенный гетероцикл замещен одной или несколькими R^s группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6-алкила, моноциклического карбоцикла, моноциклического гетероцикла, -CN, $-OR^{16}$, $-CO_2R^{16}$, $-C(=O)N(R^{16})_2$, $-N(R^{16})_2$, $-NR^{16}C(=O)R^{17}$, $-SR^{16}$, $-S(=O)R^{17}$, $-SO_2R^{17}$ или $-SO_2N(R^{16})_2$;

каждый R^{16} независимо выбран из водорода, C_1-C_6-алкила, C_1-C_6-гетероалкила, C_3-C_6-циклоалкила, C_2-C_6-гетероциклоалкила, фенила, бензила, 5-членного гетероарила и 6-членного гетероарила; или две группы R^{16} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием N-содержащего ге-

тероцикла;

каждый R^{17} независимо выбран из C_1-C_6-алкила, C_1-C_6-гетероалкила, C_3-C_6-циклоалкила, C_2-C_6-гетероциклоалкила, фенила, бензила, 5-членного гетероарила и 6-членного гетероарила.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I)

кольцо A представляет собой моноциклический карбоцикл, бициклический карбоцикл, моноциклический гетероцикл или бициклический гетероцикл;

каждый R^a и R^b независимо представляет собой водород, галоген, незамещенный или замещенный C_1-C_6-алкил, незамещенный или замещенный C_1-C_6-фторалкил, незамещенный или замещенный C_1-C_6-гетероалкил, незамещенный или замещенный моноциклический карбоцикл, незамещенный или замещенный моноциклический гетероцикл, -CN, -OH, $-OR^{14}$, $-CO_2R^{15}$, $-CH_2CO_2R^{15}$, $-C(=O)N(R^{15})_2$, $-CH_2C(=O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})_2$, $-CH_2N(R^{15})_2$, $-NR^{15}C(=O)R^{14}$, $-CH_2NR^{15}C(=O)R^{14}$,$-SR^{14}$, $-S(=O)R^{14}$, $-SO_2R^{14}$ или $-SO_2N(R^{15})_2$;

m представляет собой 1 или 2;

n представляет собой 0, 1 или 2;

или если один R^a и один R^b находятся на смежных атомах кольца A, тогда смежные R^a и R^b группы взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного 5- или 6-членного моноциклического карбоцикла или незамещенного или замещенного 5- или 6-членного моноциклического гетероцикла;

кольцо B представляет собой моноциклический карбоцикл, бициклический карбоцикл, моноциклический гетероцикл или бициклический гетероцикл;

каждый R^c и R^d независимо представляет собой водород, галоген, незамещенный или замещенный C_1-C_6-алкил, незамещенный или замещенный C_1-C_6-фторалкил, незамещенный или замещенный моноциклический карбоцикл, незамещенный или замещенный моноциклический гетероцикл, -CN, -OH, $-OR^{14}$, $-CO_2R^{15}$, $-CH_2CO_2R^{15}$, $-C(=O)N(R^{15})_2$, $-CH_2C(=O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})_2$, $-CH_2N(R^{15})_2$, $-NR^{15}C(=O)R^{14}$, $-CH_2NR^{15}C(=O)R^{14}$,$-SR^{14}$, $-S(=O)R^{14}$, $-SO_2R^{14}$ или $-SO_2N(R^{15})_2$;

p представляет собой 1 или 2;

q представляет собой 0, 1 или 2;

или если один R^c и один R^d находятся на смежных атомах кольца B, тогда смежные R^c и R^d группы взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного 5- или 6-членного моноциклического карбоцикла или незамещенного или замещенного 5- или 6-членного моноциклического гетероцикла;

X представляет собой CR^f или N;

Y представляет собой CR^f или N;

Z представляет собой CR^f или N;

R^e представляет собой водород, галоген, незамещенный или замещенный C_1-C_6-алкил, незамещенный или замещенный C_1-C_6-фторалкил, -CN, -OH, $-OR^{14}$, $-CO_2R^{15}$, $-C(=O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})_2$, $-NR^{15}C(=O)R^{14}$, $-SR^{14}$, $-S(=O)R^{14}$, $-SO_2R^{14}$ или $-SO_2N(R^{15})_2$;

каждый R^f независимо представляет собой водород, галоген, незамещенный или замещенный C_1-C_6-алкил, незамещенный или замещенный C_1-C_6-фторалкил, -CN, -OH, $-OR^{14}$, $-CO_2R^{15}$, $-C(=O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})_2$, $-NR^{15}C(=O)R^{14}$, $-SR^{14}$, $-S(=O)R^{14}$, $-SO_2R^{14}$ или $-SO_2N(R^{15})_2$;

R^1 и R^2 независимо представляют собой водород, незамещенный или замещенный C_1-C_6-алкил, незамещенный или замещенный C_1-C_6-фторалкил, незамещенный или замещенный C_3-C_6-циклоалкил или замещенный или незамещенный C_2-C_6-гетероциклоалкил;

или R^1 и R^2 взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием кольца C, которое представляет собой незамещенный или замещенный N-содержащий C_2-C_8-гетероциклоалкил;

R^3 и R^5 каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, -OH, $-OR^{14}$, $-SR^{14}$, $-S(=O)R^{14}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-N(R^{15})_2$, -CN, незамещенного или замещенного C_1-C_6-алкила и незамещенного или замещенного C_1-C_6-фторалкила;

или R^3 и R^5 взяты вместе с образованием связи или C_1-C_2-алкилена;

или R^2 и R^5 взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного 4-7-членного насыщенного N-содержащего гетероциклического кольца;

R^4 и R^6 каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, незамещенного или замещенного C_1-C_6-алкила и незамещенного или замещенного C_1-C_6-фторалкила;

R^7 представляет собой водород, незамещенный или замещенный C_1-C_6-алкил или незамещенный или замещенный C_1-C_6-фторалкил;

или R^2 и R^7 взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены,

с образованием незамещенного или замещенного N-содержащего C_2-C_8-гетероциклоалкила;

L^1 отсутствует или представляет собой $-CR^8R^9-$;

L^2 представляет собой $-CR^{10}R^{11}-$ или отсутствует;

L^3 представляет собой $-(CR^{12}R^{13})_t-$ или отсутствует;

t представляет собой 1 или 2;

каждый R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12} и R^{13} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, незамещенного или замещенного C_1-C_6-алкила и незамещенного или замещенного C_1-C_6-фторалкила;

или R^5 и R^8 взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного моноциклического карбоциклического или незамещенного или замещенного моноциклического гетероциклического кольца;

или R^5 и R^{13} взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного моноциклического карбоциклического или незамещенного или замещенного моноциклического гетероциклического кольца;

или R^7 и R^8 взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного моноциклического карбоциклического или незамещенного или замещенного моноциклического гетероциклического кольца;

каждый R^{14} независимо выбран из незамещенного или замещенного C_1-C_6-алкила, незамещенного или замещенного C_1-C_6-гетероалкила, незамещенного или замещенного C_3-C_{10}-циклоалкила, замещенного или незамещенного C_2-C_{10}-гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила;

каждый R^{15} независимо выбран из водорода, незамещенного или замещенного C_1-C_6-алкила, незамещенного или замещенного C_1-C_6-гетероалкила, незамещенного или замещенного C_3-C_{10}-циклоалкила, незамещенного или замещенного C_2-C_{10}-гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила;

или два на том же атоме N взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного N-содержащего гетероцикла;

причем каждый замещенный алкил, замещенный фторалкил, замещенный гетероалкил, замещенный карбоцикл и замещенный гетероцикл замещен одной или несколькими R^s группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6-алкила, моноциклического карбоцикла, моноциклического гетероцикла, -CN, $-OR^{16}$, $-CO_2R^{16}$, $-C(=O)N(R^{16})_2$, $-N(R^{16})_2$, $-NR^{16}C(=O)R^{17}$, $-SR^{16}$, $-S(=O)R^{17}$, $-SO_2R^{17}$ или $-SO_2N(R^{16})_2$;

каждый R^{16} независимо выбран из водорода, C_1-C_6-алкила, C_1-C_6-гетероалкила, C_3-C_6-циклоалкила, C_2-C_6-гетероциклоалкила, фенила, бензила, 5-членного гетероарила и 6-членного гетероарила; или две R^{16} группы взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием N-содержащего гетероцикла;

каждый R^{17} независимо выбран из C_1-C_6-алкила, C_1-C_6-гетероалкила, C_3-C_6-циклоалкила, C_2-C_6-гетероциклоалкила, фенила, бензила, 5-членного гетероарила и 6-членного гетероарила.

Для любого и всех вариантов осуществления заместители выбраны из подгруппы изложенных альтернатив. Например, согласно некоторым вариантам осуществления m представляет собой 1 или 2. Согласно другим вариантам осуществления m представляет собой 1. Согласно некоторым другим вариантам осуществления m представляет собой 2.

Согласно некоторым вариантам осуществления n представляет собой 0, 1 или 2. Согласно некоторым вариантам осуществления n представляет собой 1 или 2. Согласно некоторым вариантам осуществления n представляет собой 0 или 1. Согласно некоторым вариантам осуществления n представляет собой 0. Согласно некоторым вариантам осуществления n представляет собой 1. Согласно некоторым вариантам осуществления n представляет собой 2.

Согласно некоторым вариантам осуществления p представляет собой 1 или 2. Согласно некоторым вариантам осуществления p представляет собой 1. Согласно некоторым вариантам осуществления p представляет собой 2.

Согласно некоторым вариантам осуществления q представляет собой 0, 1 или 2. Согласно некоторым вариантам осуществления q представляет собой 1 или 2. Согласно некоторым вариантам осуществления q представляет собой 0 или 1. Согласно некоторым вариантам осуществления q представляет собой 0. Согласно некоторым вариантам осуществления q представляет собой 1. Согласно некоторым вариантам осуществления q представляет собой 2.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^4 и R^6 каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода и $-CH_3$; R^7 представляет собой водород, $-CH_3$ или $-CH_2CH_3$; или R^2 и R^7 взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного N-содержащего C_2-C_8-гетероциклоалкила; каждый R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12} и R^{13} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и $-CH_3$.

Согласно некоторым вариантам осуществления L^1 отсутствует или представляет собой $-CH_2-$, $-CHCH_3-$ или $-CH(CH_2CH_3)-$; L^2 представляет собой $-CH_2-$ или отсутствует; L^3 представляет собой $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ или отсутствует. Согласно некоторым вариантам осуществления L^1 отсутствует или представляет собой $-CH_2-$; L^2 представляет собой $-CH_2-$ или отсутствует; L^3 представляет собой $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ или отсутствует.

Согласно некоторым вариантам осуществления X представляет собой CR^f; Y представляет собой CR^f; и Z представляет собой CR^f.

Согласно некоторым вариантам осуществления X представляет собой N; Y представляет собой CR^f;

и Z представляет собой CR^f.

Согласно некоторым вариантам осуществления X представляет собой CR^f; Y представляет собой N и Z представляет собой CR^f

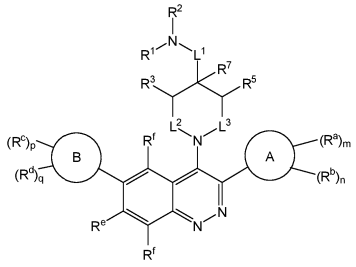
Согласно некоторым вариантам осуществления X представляет собой CR^f; Y представляет собой CR^f и Z представляет собой N.

Согласно некоторым вариантам осуществления X представляет собой N; Y представляет собой N и Z представляет собой CR^f

Согласно некоторым вариантам осуществления X представляет собой CR^f; Y представляет собой N; и Z представляет собой N.

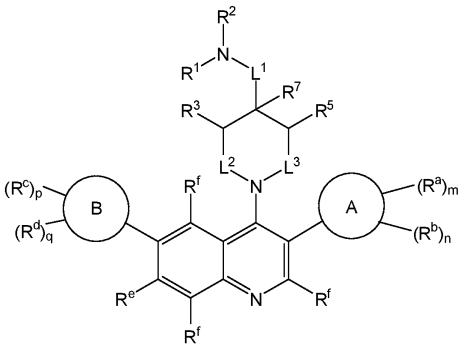
Согласно некоторым вариантам осуществления X представляет собой N; Y представляет собой N и Z представляет собой N.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) характеризуется структурой формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, диастереомерная смесь, отдельные энантиомеры или пролекарство



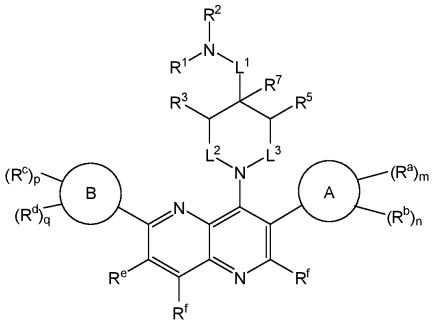
Формула (Ia).

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) характеризуется структурой формулы (Ib), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, диастереомерная смесь, отдельные энантиомеры или пролекарство:



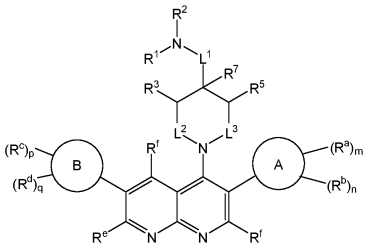
Формула (Ib).

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) характеризуется структурой формулы (Ic), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, диастереомерная смесь, отдельные энантиомеры или пролекарство



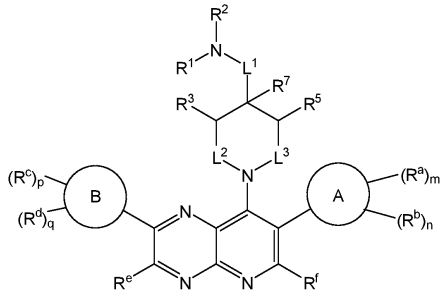
Формула (Ic).

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) характеризуется структурой формулы (Id), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, диастереомерная смесь, отдельные энантиомеры или пролекарство



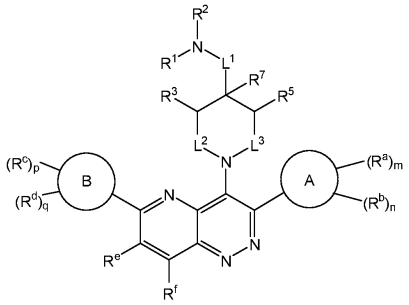
Формула (Id).

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) характеризуется структурой формулы (Ie), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, диастереомерная смесь, отдельные энантиомеры или пролекарство



Формула (Ie).

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) характеризуется структурой формулы (If), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, диастереомерная смесь, отдельные энантиомеры или пролекарство



Формула (If).

Согласно некоторым вариантам осуществления R^e представляет собой водород, галоген, C_1-C_4-алкил, C_1-C_4-фторалкил, -CN, -OH или $-OR^{14}$ и каждый R^f независимо представляет собой водород, галоген, C_1-C_4-алкил, C_1-C_4-фторалкил, -CN, -OH или $-OR^{14}$.

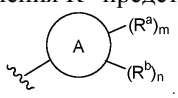
Согласно некоторым вариантам осуществления R^e представляет собой водород, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ или $-OCF_3$; каждый R^f независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ или $-OCF_3$.

Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо A представляет собой моноциклический карбоцикл или моноциклический гетероцикл.

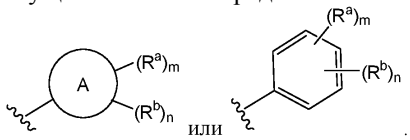
Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо A представляет собой моноциклический карбоцикл, который представляет собой фенил, C_3-C_6-циклоалкил или C_5-C_6-циклоалкенил.

Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо A представляет собой фенил.

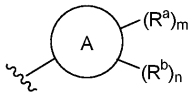
Согласно некоторым вариантам осуществления R^A представляет собой



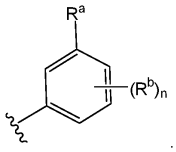
Согласно некоторым вариантам осуществления R^A представляет собой



Согласно некоторым вариантам осуществления

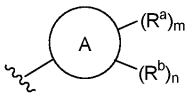


представляет собой

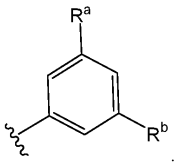


.

Согласно некоторым вариантам осуществления



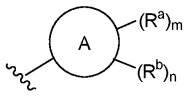
представляет собой



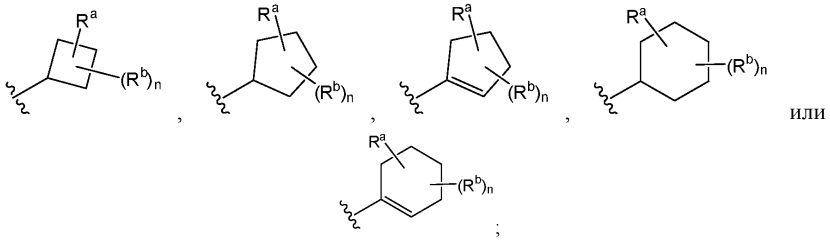
.

Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо A представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил или циклогексенил.

Согласно некоторым вариантам осуществления



представляет собой



;

n представляет собой 0, 1 или 2.

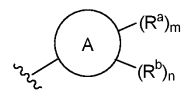
Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо A представляет собой бициклический карбоцикл, который представляет собой нафтил, инданил, инденил или тетрагидронафтил.

Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо A представляет собой моноциклический гетероцикл, содержащий 1-4 атома N и 0 или 1 атом O или S, или моноциклический гетероцикл, содержащий 0-4 атома N и 1 атом O или S.

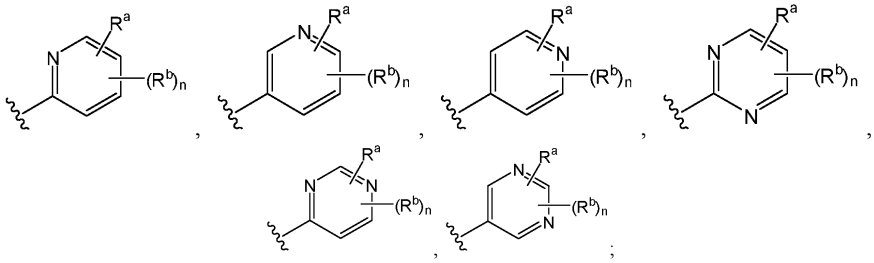
Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо A представляет собой моноциклический гетероцикл, который представляет собой фуранил, пирролил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, изоксазолил, изотиазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, пиридинил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил или триазинил.

Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо A представляет собой моноциклический гетероцикл, который представляет собой пиридинил, пиримидинил, пиразинил или пиридазинил.

Согласно некоторым вариантам осуществления



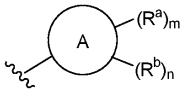
представляет собой



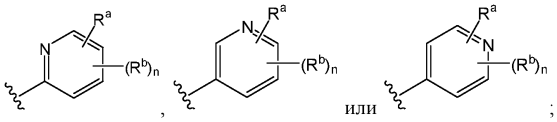
;

n представляет собой 0, 1 или 2.

Согласно некоторым вариантам осуществления

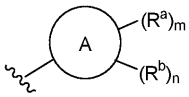


представляет собой

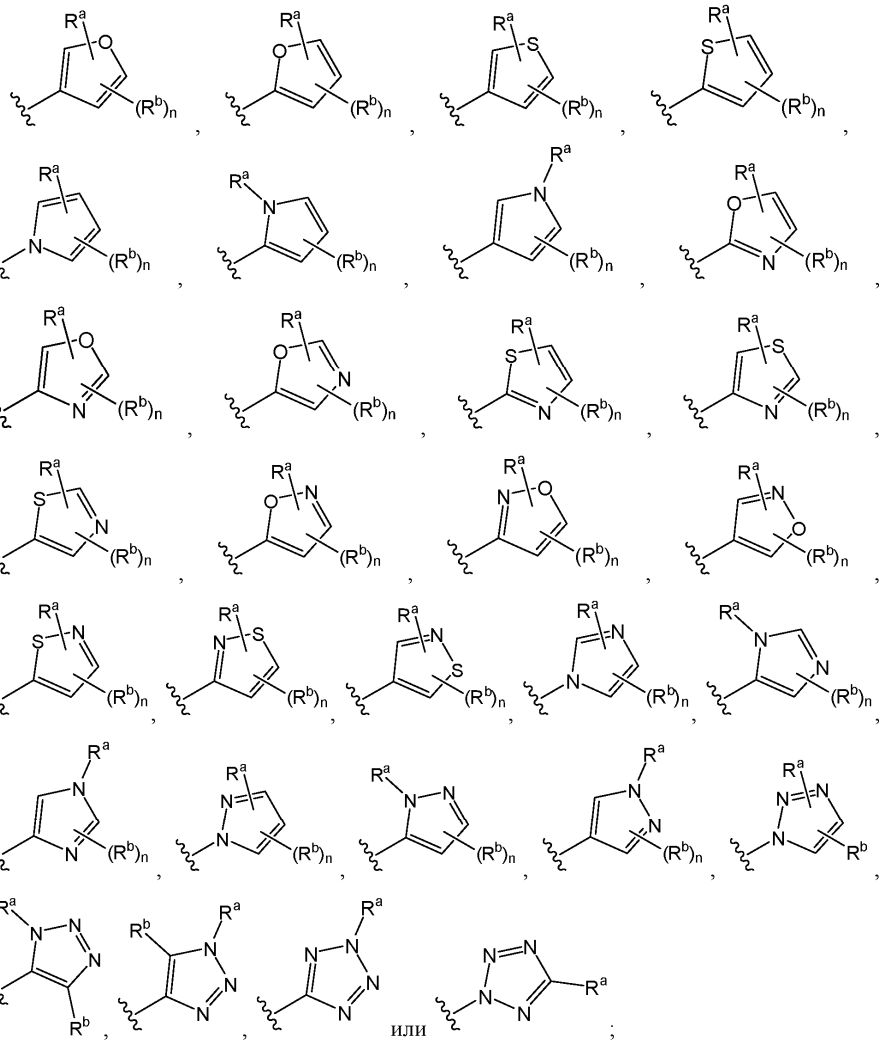


n представляет собой 0, 1 или 2.

Согласно некоторым вариантам осуществления

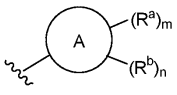


представляет собой

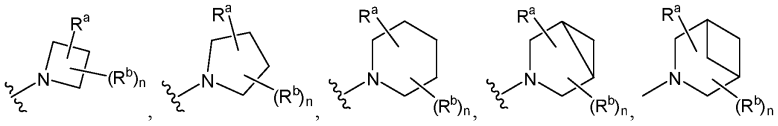


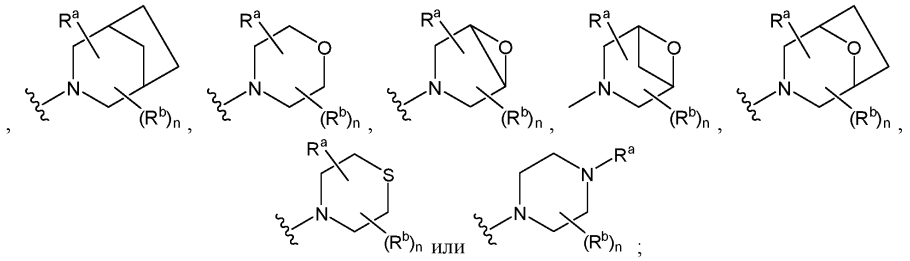
n представляет собой 0, 1 или 2.

Согласно некоторым вариантам осуществления



представляет собой





n представляет собой 0, 1 или 2.

Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо A представляет собой бициклический гетероцикл, содержащий 1-4 атома N и 0 или 1 атом O или S, или бициклический гетероцикл, содержащий 0-4 атома N и 1 атом O или S.

Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо A представляет собой бициклический гетероцикл, который представляет собой хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, хиноксалинил, нафтиридинил, индолил, индазолил, бензоксазолил, бензизоксазолил, бензофуранил, бензотиенил, бензотиазолил, бензимидазолил, пуринил, циннолинил, фталазинил, птеридинил, пиридопиримидинил, пиразолопиримидинил, азаиндолил, индолинил, изоиндолинил, индолинонил, изоиндолинонил или хинолинонил.

Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R^a независимо представляет собой водород, галоген, незамещенный или замещенный C_1-C_4-алкил, незамещенный или замещенный C_1-C_4-фторалкил, незамещенный или замещенный C_1-C_4-гетероалкил, -CN, -OH, $-OR^{14}$, $-CO_2R^{15}$, $-CH_2CO_2R^{15}$, $-C(=O)N(R^{15})_2$, $-CH_2C(=O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})_2$, $-CH_2N(R^{15})_2$, $-NR^{15}C(=O)R^{14}$, $-CH_2NR^{15}C(=O)R^{14}$, $-SR^{14}$, $-S(=O)R^{14}$, $-SO_2R^{14}$ или $-SO_2N(R^{15})_2$; и каждый R^b независимо представляет собой водород, галоген, незамещенный или замещенный C_1-C_4-алкил, незамещенный или замещенный C_1-C_4-фторалкил, незамещенный или замещенный C_1-C_4-гетероалкил, -CN, -OH, -O-(незамещенный или замещенный C_1-C_4-алкил) или -O-(незамещенный или замещенный C_1-C_4-фторалкил).

Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R^a независимо представляет собой водород, галоген, незамещенный или замещенный C_1-C_4-алкил, незамещенный или замещенный C_1-C_4-фторалкил, незамещенный или замещенный C_1-C_4-гетероалкил, -CN, -OH, $-OR^{14}$, $-CO_2R^{15}$, $-CH_2CO_2R^{15}$, $-C(=O)N(R^{15})_2$, $-CH_2C(=O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})_2$, $-CH_2N(R^{15})_2$, $-NR^{15}C(=O)R^{14}$ или $-CH_2NR^{15}C(=O)R^{14}$; и каждый R^b независимо представляет собой водород, галоген, незамещенный или замещенный C_1-C_4-алкил, незамещенный или замещенный C1-C4фторалкил, незамещенный или замещенный C_1-C_4-гетероалкил, -CN, -OH, -O-(незамещенный или замещенный C_1-C_4-алкил) или -O-(незамещенный или замещенный C_1-C_4-фторалкил).

Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R^a независимо представляет собой водород, галоген, незамещенный или замещенный C_1-C_4-алкил, незамещенный или замещенный C_1-C_4-фторалкил, незамещенный или замещенный C_1-C_4-гетероалкил, -CN, -OH, $-OR^{14}$, $-CO_2R^{15}$, $-CH_2CO_2R^{15}$, $-C(=O)N(R^{15})_2$, $-CH_2C(=O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})_2$, $-CH_2N(R^{15})_2$, $-CH(CF_3)N(R^{15})_2$, $-NR^{15}C(=O)R^{14}$, $-CH_2NR^{15}C(=O)R^{14}$,$-SR^{14}$, $-S(=O)R^{14}$, $-SO_2R^{14}$, $-SO_2N(R^{15})_2$ или $-C(=NOR^{15})R^{15}$; и каждый R^b независимо представляет собой водород, галоген, незамещенный или замещенный C_1-C_4-алкил, незамещенный или замещенный C_1-C_4-фторалкил, незамещенный или замещенный C_1-C_4-гетероалкил, -CN, -OH, -O-(незамещенный или замещенный C_1-C_4-алкил) или -O-(незамещенный или замещенный C_1-C_4-фторалкил).

Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R^a независимо представляет собой водород, галоген, незамещенный или замещенный C_1-C_4-алкил, незамещенный или замещенный C_1-C_4-фторалкил, незамещенный или замещенный C_1-C_4-гетероалкил, -CN, -OH, $-OR^{14}$, $-CO_2R^{15}$, $-CH_2CO_2R^{15}$, $-C(=O)N(R^{15})_2$, $-CH_2C(=O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})_2$, $-CH_2N(R^{15})_2$, $-CH(CF_3)N(R^{15})_2$, $-NR^{15}C(=O)R^{14}$ или $-CH_2NR^{15}C(=O)R^{14}$; и каждый R^b независимо представляет собой водород, галоген, незамещенный или замещенный C_1-C_4-алкил, незамещенный или замещенный C_1-C_4-фторалкил, незамещенный или замещенный C_1-C_4-гетероалкил, -CN, -OH, -O-(незамещенный или замещенный C_1-C_4-алкил) или -O-(незамещенный или замещенный C_1-C_4-фторалкил).

Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R^a независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CN$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$, $-CH_2CO_2H$, $-CH_2CO_2CH_3$, $-CH_2CO_2CH_2CH_3$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHCH_3$, $-C(=O)N(CH_3)_2$, $-CH_2C(=O)NH_2$, $-CH_2C(=O)NHCH_3$, $-CH_2C(=O)N(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHCH_3$ или $-CH_2N(CH_3)_2$; каждый R^b независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CN$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ или $-OCF_3$.

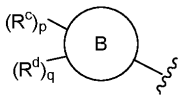
Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R^a независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-CH_2CH_2OH$; каждый R^b независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-OCF_3$.

Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо B представляет собой моноциклический карбоцикл или моноциклический гетероцикл.

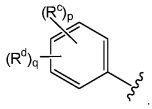
Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо B представляет собой моноциклический карбоцикл, который представляет собой фенил, C_3-C_6-циклоалкил или C_5-C_6-циклоалкенил.

Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо B представляет собой фенил.

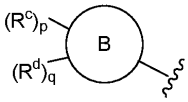
Согласно некоторым вариантам осуществления



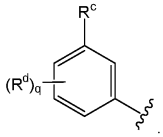
представляет собой



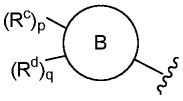
Согласно некоторым вариантам осуществления



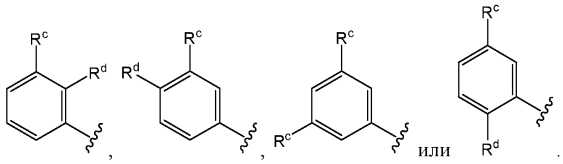
представляет собой



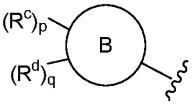
Согласно некоторым вариантам осуществления



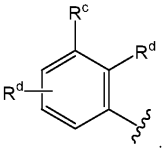
представляет собой



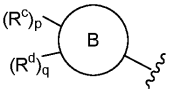
Согласно некоторым вариантам осуществления



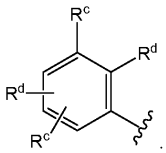
представляет собой



Согласно некоторым вариантам осуществления

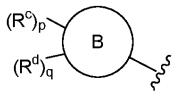


представляет собой

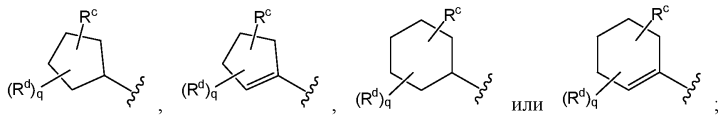


Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо B представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил или циклогексенил.

Согласно некоторым вариантам осуществления



представляет собой



q представляет собой 0, 1 или 2.

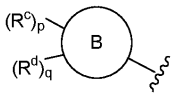
Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо B представляет собой бициклический карбоцикл, который представляет собой нафтил, инданил, инденил или тетрагидронафтил.

Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо B представляет собой моноциклический 5- или 6-членный гетероцикл, содержащий 1-4 атома N и 0 или 1 атом O или S, или моноциклический гетероцикл, содержащий 0-4 атома N и 1 атом O или S.

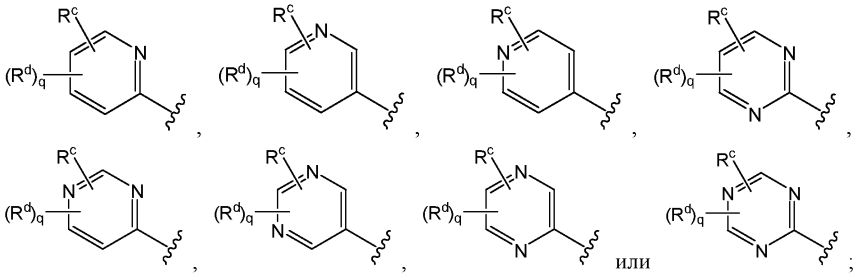
Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо B представляет собой моноциклический 5- или 6-членный гетероцикл, который представляет собой фуранил, пирролил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, изоксазолил, изотиазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, пиридинил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил или триазинил.

Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо B представляет собой моноциклический 6-членный гетероцикл, который представляет собой пиридинил, пиримидинил, пиразинил или пиридазинил.

Согласно некоторым вариантам осуществления

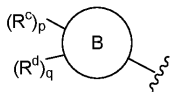


представляет собой

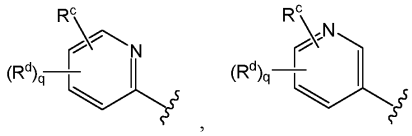


q представляет собой 0, 1 или 2.

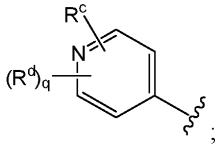
Согласно некоторым вариантам осуществления



представляет собой

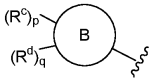


или

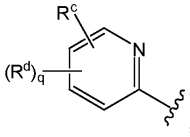


q представляет собой 0, 1 или 2.

Согласно некоторым вариантам осуществления

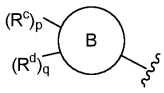


представляет собой

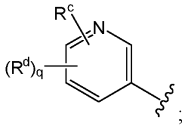


q представляет собой 0, 1 или 2.

Согласно некоторым вариантам осуществления

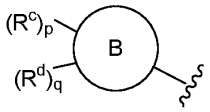


представляет собой

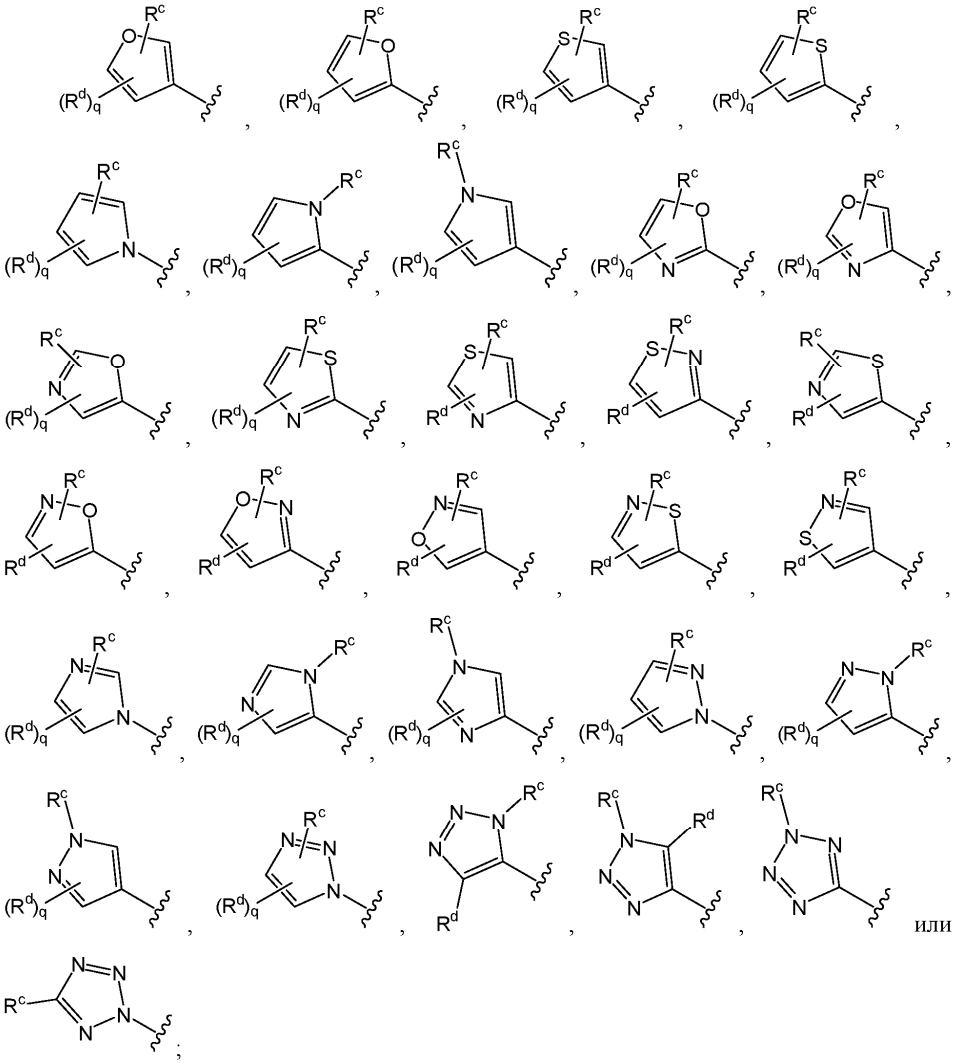


q представляет собой 0, 1 или 2.

Согласно некоторым вариантам осуществления

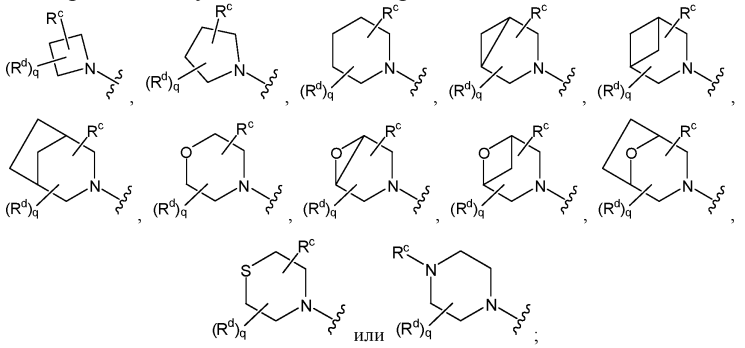


представляет собой



q представляет собой 0, 1 или 2.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^B представляет собой



q представляет собой 0, 1 или 2.

Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо B представляет собой бициклический гете-

роцикл, содержащий 1-4 атома N и 0 или 1 атом O или S, или бициклический гетероцикл, содержащий 0-4 атома N и 1 атом O или S.

Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо B представляет собой бициклический гетероцикл, который представляет собой хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, хиноксалинил, нафтиридинил, индолил, индазолил, бензоксазолил, бензизоксазолил, бензофуранил, бензотиенил, бензотиазолил, бензимидазолил, пуринил, циннолинил, фталазинил, птеридинил, пиридопиримидинил, пиразолопиримидинил, азаиндолил, индолинил, изоиндолинил, индолинонил, изоиндолинонил или хинолинонил.

Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R^c независимо представляет собой водород, галоген, незамещенный или замещенный C_1-C_4-алкил, незамещенный или замещенный C_1-C_4-фторалкил, незамещенный или замещенный C_1-C_4-гетероалкил, -CN, -OH, $-OR^{14}$, $-CO_2R^{15}$, $-CH_2CO_2R^{15}$, $-C(=O)N(R^{15})_2$, $-CH_2C(=O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})_2$, $-CH_2N(R^{15})_2$, $-NR^{15}C(=O)R^{14}$, $-CH_2NR^{15}C(=O)R^{14}$,$-SR^{14}$, $-S(=O)R^{14}$, $-SO_2R^{14}$ или $-SO_2N(R^{15})_2$; и каждый R^d независимо представляет собой водород, галоген, незамещенный или замещенный C_1-C_4-алкил, незамещенный или замещенный C_1-C_4-фторалкил, незамещенный или замещенный C_1-C_4-гетероалкил, -CN, -OH, -O-(незамещенный или замещенный C_1-C_4-алкил) или -O-(незамещенный или замещенный C_1-C_4-фторалкил); или если один R^c и один R^d находятся на смежных атомах кольца B, тогда смежные R^c и R^d группы взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного 5- или 6-членного моноциклического карбоцикла или незамещенного или замещенного 5- или 6-членного моноциклического гетероцикла.

Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R^c независимо представляет собой водород, галоген, незамещенный или замещенный C_1-C_4-алкил, незамещенный или замещенный C_1-C_4-фторалкил, незамещенный или замещенный C_1-C_4-гетероалкил, -CN, -OH, $-OR^{14}$, $-CO_2R^{15}$, $-CH_2CO_2R^{15}$, $-C(=O)N(R^{15})_2$, $-NR^{15}C(=O)NR^{15}OR^{14}$, $-C(=O)NR^{15}OR^{15}$,$-CH_2C(=O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})_2$, $-CH_2N(R^{15})_2$, $-CH(CF_3)N(R^{15})_2$, $-NR^{15}C(=O)R^{14}$, $-CH_2NR^{15}C(=O)R^{14}$,$-SR^{14}$, $-S(=O)R^{14}$, $-SO_2R^{14}$, $-SO_2N(R^{15})_2$, $-C=N(R^{14})OR^{15}$ или $N(R^{15})SO_2R^{14}$; и R^d независимо представляет собой водород, галоген, незамещенный или замещенный C_1-C_4-алкил, незамещенный или замещенный C_1-C_4-фторалкил, незамещенный или замещенный моноциклический 4-7-членный гетероцикл, -CN, -OH, -O-(незамещенный или замещенный C_1-C_4-алкил), -O-(незамещенный или замещенный C_1-C_4-гетероалкил), -O-(незамещенный или замещенный C_1-C_4-фторалкил), $-C(=O)R^{15}$, $-OC(=O)R^{15}$, $-CO_2R^{15}$, $-CH_2CO_2R^{15}$, $-C(=O)N(R^{15})_2$, $-OC(=O)N(R^{15})_2$, $-NR^{15}C(=O)N(R^{15})_2$, $-NR^{15}C(=O)OR^{14}$, $-NR^{15}C(=O)NR^{15}OR^{14}$, $-C(=O)NR^{15}OR^{15}$, $-CH_2C(=O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})_2$, $-CH_2N(R^{15})_2$, $-CH(CF_3)N(R^{15})_2$, $-NR^{15}C(=O)R^{14}$, $-CH_2NR^{15}C(=O)R^{14}$, $-SO_2N(R^{15})_2$, $-C(=NOR^{15})R^{15}$, $-N(R^{15})SO_2R^{14}$, $-C(=O)NR^{15}S(=O)_2R^{14}$ или $-S(=O)_2NR^{15}C(=O)R^{14}$, $-C(=NR^{15})N(R^{15})_2$; или если один R^c и один R^d находятся на смежных атомах кольца B, тогда смежные R^c и R^d группы взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного 5- или 6-членного моноциклического карбоцикла или незамещенного или замещенного 5- или 6-членного моноциклического гетероцикла.

Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R^c независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CN$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCF_3$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$, $-CH_2CO_2H$, $-CH_2CO_2CH_3$, $-CH_2CO_2CH_2CH_3$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHCH_3$, $-C(=O)N(CH_3)_2$, $-CH_2C(=O)NH_2$, $-CH_2C(=O)NHCH_3$, $-CH_2C(=O)N(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, азетидинил или пирролидинил; каждый R^d независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CN$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ или $-OCF_3$; или если один R^c и один R^d находятся на смежных атомах кольца B, тогда смежные R^c и R^d группы взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного 5- или 6-членного моноциклического гетероцикла.

Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R^c независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CN$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCF_3$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$, $-CH_2CO_2H$, $-CH_2CO_2CH_3$, $-CH_2CO_2CH_2CH_3$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHCH_3$, $-C(=O)NHOCH_3$, $-C(=O)N(CH_3)_2$, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-C(=NOCH_3)H$, $-CH_2C(=O)NH_2$, $-CH_2C(=O)NHCH_3$, $-CH_2C(=O)N(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCO_2CH_3$, $-NHSO_2CH_3$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $CH(CF_3)NH_2$, азетидинил или пирролидинил; каждый R^d независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CN$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2OCH_3$, $-OCH_2OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-C(=O)NHOCH_3$, $-C(=NOCH_3)H$, $-CH_2C(=O)NH_2$, $-NH_2$, $NHCO_2CH_3$, $NHSO_2CH_3$, $NH(C=O)NHCH_3$, $NH(C=O)NHOCH_3$, $CH(CF_3)NH_2$; или

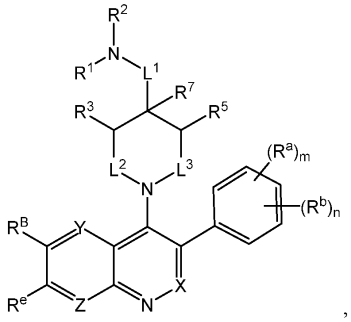
если один R^c и один R^d находятся на смежных атомах кольца B, тогда смежные R^c и R^d группы взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного 5- или 6-членного моноциклического гетероцикла.

Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R^c независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-NH_2$, $CONH_2$, азетидинил или пирролидинил; каждый R^d независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-OCF_3$; или если один R^c и один R^d находятся на смежных атомах кольца B, тогда смежные R^c и R^d группы взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного 5-членного моноциклического гетероцикла.

Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R^c независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-NH_2$, $-C(=O)NH_2$, $-CH(=NOCH_3)$, $-SO_2N(CH_3)_2$, азетидинил или пирролидинил; каждый R^d независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-OCH_2OCH_3$, $-OCF_3$, $-CH_2OH$-$C(=O)NH_2$, $-CH_2C(=O)NH_2$, $-NH_2$, $-NHC(=O)OCH_3$, $-NHSO_2CH_3$; или если один R^c и один R^d находятся на смежных атомах кольца B, тогда смежные R^c и R^d группы взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного 5-членного моноциклического гетероцикла.

Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R^c независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-NH_2$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=NOCH_3)H$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2N(CH_3)_2$, азетидинил или пирролидинил; каждый R^d независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2OCH_3$, $-CH_2OH$, $-OCH_2CH_2OH$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHOCH_3$, NH_2, $NHCO_2CH_3$,$NH(C=O)NHOCH_3$, $CH_2(C=O)NH_2$; или если один R^c и один R^d находятся на смежных атомах кольца B, тогда смежные R^c и R^d группы взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного 5-членного моноциклического гетероцикла.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (AI) характеризуется структурой формулы (AII), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, диастереомерная смесь, отдельные энантиомеры или пролекарство



Формула (AII)

где

R^B представляет собой незамещенное или замещенное кольцо B, которое представляет собой незамещенный или замещенный моноциклический фенил или незамещенный или замещенный пиридинил, причем, если кольцо B замещено, тогда кольцо B замещено p R^c и q R^d;

p представляет собой 1 или 2;

q представляет собой 0, 1 или 2.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (AII) или формулы (I) характеризуется структурой формулы (II), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, диастереомерная смесь, отдельные энантиомеры или пролекарство

Формула (II)

где

каждый R^a и R^b независимо представляет собой водород, галоген, незамещенный или замещенный C_1-C_6-алкил, незамещенный или замещенный C_1-C_6-фторалкил, незамещенный или замещенный C_1-C_6-гетероалкил, незамещенный или замещенный моноциклический карбоцикл, незамещенный или замещенный моноциклический гетероцикл, -CN, -OH, $-OR^{14}$, $-CO_2R^{15}$, $-CH_2CO_2R^{15}$, $-C(=O)N(R^{15})_2$, $-CH_2C(=O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})_2$, $-CH_2N(R^{15})_2$, $-CH(CF_3)N(R^{15})_2$, $-NR^{15}C(=O)R^{14}$, $-CH_2NR^{15}C(=O)R^{14}$,$-SR^{14}$, $-S(=O)R^{14}$, $-SO_2R^{14}$, $-SO_2N(R^{15})_2$ или $-C(=NOR^{15})R^{15}$;

m представляет собой 1 или 2;

n представляет собой 0, 1 или 2;

или если один R^a и один R^b находятся на смежных атомах кольца A, тогда смежные R^a и R^b группы взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного 5- или 6-членного моноциклического карбоцикла или незамещенного или замещенного 5- или 6-членного моноциклического гетероцикла;

каждый R^c и R^d независимо представляет собой водород, галоген, незамещенный или замещенный C_1-C_6-алкил, незамещенный или замещенный C_1-C_6-фторалкил, незамещенный или замещенный моноциклический карбоцикл, незамещенный или замещенный моноциклический гетероцикл, -CN, -OH, $-OR^{14}$, $-C(=O)R^{15}$, $-OC(=O)R^{15}$, $-CO_2R^{15}$, $-CH_2CO_2R^{15}$, $-C(=O)N(R^{15})_2$, $-OC(=O)N(R^{15})_2$, $-NR^{15}C(=O)N(R^{15})_2$, $-NR^{15}C(=O)OR^{14}$, $-NR^{15}C(=O)NR^{15}OR^{14}$, $-C(=O)NR^{15}OR^{15}$, $-CH_2C(=O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})_2$, $-CH_2N(R^{15})_2$, $-CH(CF_3)N(R^{15})_2$, $-NR^{15}C(=O)R^{14}$, $-CH_2NR^{15}C(=O)R^{14}$, $-SR^{14}$, $-S(=O)R^{14}$, $-SO_2R^{14}$, $-SO_2N(R^{15})_2$, $-C(=NOR^{15})R^{15}$, $N(R^{15})SO_2R^{14}$, $-C(=O)NR^{15}S(=O)_2R^{14}$, $-S(=O)_2NR^{15}C(=O)R^{14}$, $C(=NR^{15})N(R^{15})_2$, $-NR^{15}C(=NR^{15})N(R^{15})_2$, $-NR^{15}C(=CR^{14}R^{15})N(R^{15})_2$, $C(=O)NR^{15}C(=NR^{15})N(R^{15})_2$ или $-C(=O)NR^{15}C(=CR^{14}R^{15})N(R^{15})_2$;

p представляет собой 1 или 2;

q представляет собой 0, 1 или 2;

или если один R^c и один R^d находятся на смежных атомах кольца B, тогда смежные R^c и R^d группы взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного 5- или 6-членного моноциклического карбоцикла или незамещенного или замещенного 5- или 6-членного моноциклического гетероцикла;

X представляет собой CR^f или N;

Y представляет собой CR^f или N;

Z представляет собой CR^f или N;

R^e представляет собой водород, галоген, C_1-C_4-алкил, C_1-C_4-фторалкил, -CN, -OH или $-OR^{14}$;

каждый R^f независимо представляет собой водород, галоген, C_1-C_4-алкил, C_1-C_4-фторалкил, -CN, -OH или $-OR^{14}$;

R^1 и R^2 независимо представляют собой водород, незамещенный или замещенный C_1-C_6-алкил, незамещенный или замещенный C_1-C_6-гетероалкил, незамещенный или замещенный C_1-C_6-фторалкил, незамещенный или замещенный C_3-C_6-циклоалкил или замещенный или незамещенный C_2-C_6-гетероциклоалкил;

или R^1 и R^2 взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием кольца C, которое представляет собой незамещенный или замещенный N-содержащий C_2-C_8-гетероциклоалкил;

R^3 и R^5 каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, -OH, $-OR^{14}$, $-SR^{14}$, $-S(=O)R^{14}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-N(R^{15})_2$, -CN, $-C(=O)OR^{15}$, $-C(=O)N(R^{15})_2$, незамещенного или замещенного C_1-C_6-алкила, незамещенного или замещенного C_1-C_6-гетероалкила и незамещенного или замещенного C_1-C_6-фторалкила;

или R^3 и R^5 взяты вместе с образованием связи или C_1-C_2-алкилена;

или R^2 и R^5 взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного 4-7-членного насыщенного N-содержащего гетероциклического кольца;

R^7 представляет собой водород или незамещенный или замещенный C_1-C_4-алкил;

или R^2 и R^7 взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного N-содержащего C_2-C_8-гетероциклоалкила;

L^1 отсутствует или представляет собой $-CHR^8-$;

L^2 представляет собой $-CH_2-$ или отсутствует;

L^3 представляет собой $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ или отсутствует;

R^7 представляет собой водород или C_1-C_4-алкил;

каждый R^{14} независимо выбран из незамещенного или замещенного C_1-C_6-алкила, незамещенного или замещенного C_1-C_6-гетероалкила, незамещенного или замещенного C_3-C_{10}-циклоалкила, замещенного или незамещенного C_2-C_{10}-гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила;

каждый R^{15} независимо выбран из водорода, незамещенного или замещенного C_1-C_6-алкила, незамещенного или замещенного C_1-C_6-гетероалкила, незамещенного или замещенного C_3-C_{10}-циклоалкила, замещенного или незамещенного C_2-C_{10}-гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила;

или два R^{15} на том же атоме N взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного N-содержащего гетероцикла;

причем каждый замещенный алкил, замещенный фторалкил, замещенный гетероалкил, замещенный карбоцикл и замещенный гетероцикл замещен одной или несколькими R^s группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6-алкила, моноциклического карбоцикла, моноциклического гетероцикла, -CN, $-OR^{16}$, $-CO_2R^{16}$, $-C(=O)N(R^{16})_2$, $-N(R^{16})_2$, $-NR^{16}C(=O)R^{17}$, $-SR^{16}$, $-S(=O)R^{17}$, $-SO_2R^{17}$

или $-SO_2N(R^{16})_2$;

каждый R^{16} независимо выбран из водорода, C_1-C_6-алкила, C_1-C_6-гетероалкила, C_3-C_6-циклоалкила, C_2-C_6-гетероциклоалкила, фенила, бензила, 5-членного гетероарила и 6-членного гетероарила; или две группы R^{16} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием N-содержащего гетероцикла;

каждый R^{17} независимо выбран из C_1-C_6-алкила, C_1-C_6-гетероалкила, C_3-C_6-циклоалкила, C_2-C_6-гетероциклоалкила, фенила, бензила, 5-членного гетероарила и 6-членного гетероарила.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (II)

каждый R^a и R^b независимо представляет собой водород, галоген, незамещенный или замещенный C_1-C_6-алкил, незамещенный или замещенный C_1-C_6-фторалкил, незамещенный или замещенный C_1-C_6-гетероалкил, -CN, -OH, $-OR^{14}$, $-CO_2R^{15}$, $-CH_2CO_2R^{15}$, $-C(=O)N(R^{15})_2$, $-CH_2C(=O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})_2$, $-CH_2N(R^{15})_2$, $-NR^{15}C(=O)R^{14}$, $-CH_2NR^{15}C(=O)R^{14}$,$-SR^{14}$, $-S(=O)R^{14}$, $-SO_2R^{14}$ или $-SO_2N(R^{15})_2$;

m представляет собой 1 или 2; n представляет собой 0, 1 или 2;

каждый R^c и R^d независимо представляет собой водород, галоген, незамещенный или замещенный C_1-C_6-алкил, незамещенный или замещенный C_1-C_6-фторалкил, -CN, -OH, $-OR^{14}$, $-CO_2R^{15}$, $-CH_2CO_2R^{15}$, $-C(=O)N(R^{15})_2$, $-CH_2C(=O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})_2$, $-CH_2N(R^{15})_2$, $-NR^{15}C(=O)R^{14}$, $-CH_2NR^{15}C(=O)R^{14}$,$-SR^{14}$, $-S(=O)R^{14}$, $-SO_2R^{14}$ или $-SO_2N(R^{15})_2$;

p представляет собой 1 или 2;

q представляет собой 0, 1 или 2;

или если один R^c и один R^d находятся на смежных атомах кольца B, тогда смежные R^c и R^d группы взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного 5- или 6-членного моноциклического карбоцикла или незамещенного или замещенного 5- или 6-членного моноциклического гетероцикла;

X представляет собой CR^f или N;

Y представляет собой CR^f или N;

Z представляет собой CR^f или N;

R^e представляет собой водород, галоген, C_1-C_4-алкил, C_1-C_4-фторалкил, -CN, -OH или $-OR^{14}$;

каждый R^f независимо представляет собой водород, галоген, C_1-C_4-алкил, C_1-C_4-фторалкил, -CN, -OH или $-OR^{14}$;

R^1 и R^2 независимо представляют собой водород, незамещенный или замещенный C_1-C_6-алкил, незамещенный или замещенный C_1-C_6-фторалкил, незамещенный или замещенный C_3-C_6-циклоалкил или замещенный или незамещенный C_2-C_6-гетероциклоалкил;

или R^1 и R^2 взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием кольца C, которое представляет собой незамещенный или замещенный N-содержащий C_2-C_8-гетероциклоалкил;

R^3 и R^5 каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, -OH, $-OR^{14}$, $-SR^{14}$, $-S(=O)R^{14}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-N(R^{15})_2$, -CN, незамещенного или замещенного C_1-C_6-алкила и незамещенного или замещенного C_1-C_6-фторалкила;

или R^3 и R^5 взяты вместе с образованием связи или C_1-C_2-алкилена;

или R^2 и R^5 взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного 4-7-членного насыщенного N-содержащего гетероциклического кольца;

R^7 представляет собой водород или незамещенный или замещенный C_1-C_4-алкил;

или R^2 и R^7 взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного N-содержащего C_2-C_8-гетероциклоалкила;

L^1 отсутствует или представляет собой $-CHR^8-$;

L^2 представляет собой $-CH_2-$ или отсутствует;

L^3 представляет собой $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ или отсутствует;

R^8 представляет собой водород или C_1-C_4-алкил;

каждый R^{14} независимо выбран из незамещенного или замещенного C_1-C_6-алкила, незамещенного или замещенного C_1-C_6-гетероалкила, незамещенного или замещенного C_3-C_{10}-циклоалкила, замещенного или незамещенного C_2-C_{10}-гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила;

каждый R^{15} независимо выбран из водорода, незамещенного или замещенного C_1-C_6-алкила, незамещенного или замещенного C_1-C_6-гетероалкила, незамещенного или замещенного C_3-C_{10}-циклоалкила, замещенного или незамещенного C_2-C_{10}-гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила;

или два R^{15} на том же атоме N взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного N-содержащего гетероцикла;

причем каждый замещенный алкил, замещенный фторалкил, замещенный гетероалкил, замещенный карбоцикл и замещенный гетероцикл замещен одной или несколькими R^s группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6-алкила, моноциклического карбоцикла, моноциклического гетероцикла, -CN, $-OR^{16}$, $-CO_2R^{16}$, $-C(=O)N(R^{16})_2$, $-N(R^{16})_2$, $-NR^{16}C(=O)R^{17}$, $-SR^{16}$, $-S(=O)R^{17}$, $-SO_2R^{17}$

или $-SO_2N(R^{16})_2$;

каждый R^{16} независимо выбран из водорода, C_1-C_6-алкила, C_1-C_6-гетероалкила, C_3-C_6-циклоалкила, C_2-C_6-гетероциклоалкила, фенила, бензила, 5-членного гетероарила и 6-членного гетероарила; или две группы R^{16} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием N-содержащего гетероцикла;

каждый R^{17} независимо выбран из C_1-C_6-алкила, C_1-C_6-гетероалкила, C_3-C_6-циклоалкила, C_2-C_6-гетероциклоалкила, фенила, бензила, 5-членного гетероарила и 6-членного гетероарила.

Согласно некоторым вариантам осуществления L^2 представляет собой $-CH_2-$; L^3 представляет собой $-CH_2-$.

Согласно некоторым вариантам осуществления L^2 отсутствует; L^3 представляет собой $-CH_2CH_2-$.

Согласно некоторым вариантам осуществления L^2 отсутствует; L^3 отсутствует.

Согласно некоторым вариантам осуществления L^2 представляет собой или отсутствует; L^3 представляет собой $-CH_2-$.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой водород; R^2 представляет собой водород, незамещенный или замещенный C_1-C_6алкил, незамещенный или замещенный C_1-C_6-фторалкил, незамещенный или замещенный C_3-C_6-циклоалкил или замещенный или незамещенный C_2-C_6-гетероциклоалкил; или R^1 и R^2 взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием кольца C, которое представляет собой незамещенный или замещенный N-содержащий C_2-C_8-гетероциклоалкил; R^3 представляет собой водород; R^5 каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, -OH, $-OR^{14}$, $-SR^{14}$, $-S(=O)R^{14}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-N(R^{15})_2$, -CN, C_1-C_6-алкила и C_1-C_6-фторалкила; или R^3 и R^5 взяты вместе с образованием связи или $-CH_2-$ или $-CH_2CH_2-$; или R^2 и R^5 взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного 4-7-членного насыщенного N-содержащего гетероциклического кольца; R^7 представляет собой водород или C_1-C_4-алкил; или R^2 и R^7 взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного 4-7-членного N-содержащего C_2-C_8-гетероциклоалкила.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой водород; R^2 представляет собой водород, незамещенный или замещенный C_1-C_6-алкил, незамещенный или замещенный C_1-C_6-фторалкил, незамещенный или замещенный C_3-C_6-циклоалкил или замещенный или незамещенный C_2-C_6-гетероциклоалкил; или R^1 и R^2 взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием кольца C, которое представляет собой незамещенный или замещенный N-содержащий C_2-C_6-гетероциклоалкил; R^3 представляет собой водород; R^5 каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, -OH, $-OR^{14}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-N(R^{15})_2$, -CN, $-C(=O)OR^{15}$, $-C(=O)N(R^{15})_2$, незамещенного или замещенного C_1-C_6-алкила и незамещенного или замещенного C_1-C_6-фторалкила; или

R^3 и R^5 взяты вместе с образованием связи или $-CH_2-$ или $-CH_2CH_2-$; или

R^2 и R^5 взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного 4-7-членного насыщенного N-содержащего гетероциклического кольца;

R^7 представляет собой водород или C_1-C_4-алкил; или R^2 и R^7 взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного 4-7-членного N-содержащего C_2-C_8-гетероциклоалкила.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой водород; R^2 представляет собой водород, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, CH_2CH_2F, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, циклопропил, $-CH_2CH_2CH_2F$, $CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-C(CH_3)_3$, циклобутил, циклопентил, циклогексил, оксетанил, тетрагидрофуранил или тетрагидропиранил; или

R^1 и R^2 взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием кольца C, которое представляет собой незамещенный или замещенный азетидинил, незамещенный или замещенный пирролидинил, незамещенный или замещенный пирролидинонил, незамещенный или замещенный пиперидинил, незамещенный или замещенный морфолинил, незамещенный или замещенный тиоморфолинил, незамещенный или замещенный пиперазинил или незамещенный или замещенный азепанил;

R^3 представляет собой водород;

R^5 представляет собой водород, F, Cl, Br, -OH, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-OCH_2CH_3$, $-OCF_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$ или $-CF_3$; или

R^2 и R^5 взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного моноциклического 4-7-членного гетероциклического кольца, выбранного из незамещенного или замещенного азетидинила, незамещенного или замещенного пирролидинила, незамещенного или замещенного пиперидинила, незамещенного или замещенного морфолинила, незамещенного или замещенного тиоморфолинила, незамещенного или замещенного пиперазинила или незамещенного или замещенного азепанила; R^7 представляет собой водород, $-CH_3$ или $-CH_2CH_3$; или R^2 и R^7 взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного моноциклического 4-7-членного гетероциклического кольца, выбранного из незамещенного

или замещенного азетидинила, незамещенного или замещенного пирролидинила, незамещенного или замещенного пирролидинонила, незамещенного или замещенного пиперидинила, незамещенного или замещенного морфолинила, незамещенного или замещенного тиоморфолинила, незамещенного или замещенного пиперазинила или незамещенного или замещенного азепанила.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой водород;

R^2 представляет собой водород, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, CH_2CH_2F, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, циклопропил, $-CH_2CH_2CH_2F$, $CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-C(CH_3)_3$, циклобутил, циклопентил, циклогексил, оксетанил, тетрагидрофуранил или тетрагидропиранил; или R^1 и R^2 взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием кольца C, которое представляет собой незамещенный или замещенный азетидинил, незамещенный или замещенный пирролидинил, незамещенный или замещенный пирролидинонил, незамещенный или замещенный пиперидинил, незамещенный или замещенный морфолинил, незамещенный или замещенный тиоморфолинил, незамещенный или замещенный пиперазинил или незамещенный или замещенный азепанил; R^3 представляет собой водород; R^5 представляет собой водород, F, Cl, Br, -OH, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-OCH_2CH_3$, $-OCF_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$ или $-CF_3$, -CN, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHCH_3$, $-C(=O)N(CH_3)_2$; или

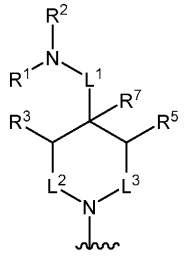
R^2 и R^5 взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного моноциклического 4-7-членного гетероциклического кольца, выбранного из незамещенного или замещенного азетидинила, незамещенного или замещенного пирролидинила, незамещенного или замещенного пиперидинила, незамещенного или замещенного морфолинила, незамещенного или замещенного тиоморфолинила, незамещенного или замещенного пиперазинила или незамещенного или замещенного азепанила; R^7 представляет собой водород, $-CH_3$ или $-CH_2CH_3$; или R^2 и R^7 взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного моноциклического 4-7-членного гетероциклического кольца, выбранного из незамещенного или замещенного азетидинила, незамещенного или замещенного пирролидинила, незамещенного или замещенного пирролидинонила, незамещенного или замещенного пиперидинила, незамещенного или замещенного морфолинила, незамещенного или замещенного тиоморфолинила, незамещенного или замещенного пиперазинила или незамещенного или замещенного азепанила.

Согласно некоторым вариантам осуществления L^1 отсутствует или представляет собой $-CH_2-$, $-CHCH_3-$ или $-CH(CH_2CH_3)-$.

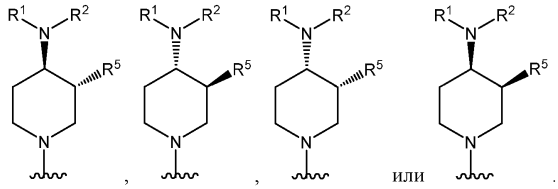
Согласно некоторым вариантам осуществления L^1 отсутствует.

Согласно некоторым вариантам осуществления L^1 представляет собой $-CH_2-$, $-CHCH_3-$ или $-CH(CH_2CH_3)-$. Согласно некоторым вариантам осуществления L^1 представляет собой $-CH_2-$.

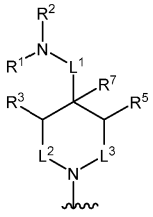
Согласно некоторым вариантам осуществления



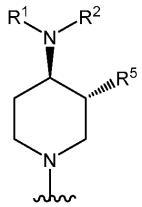
представляет собой



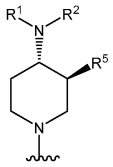
Согласно некоторым вариантам осуществления



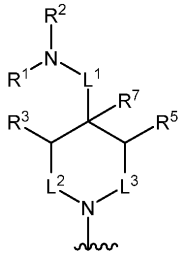
представляет собой



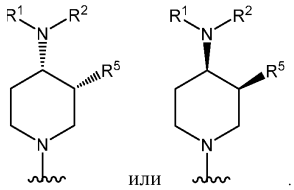
или



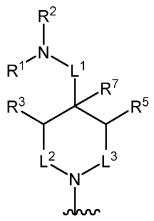
Согласно некоторым вариантам осуществления



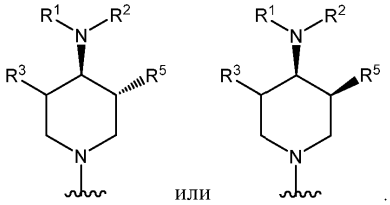
представляет собой



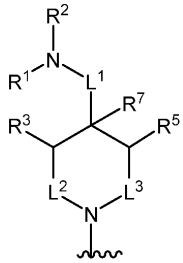
Согласно некоторым вариантам осуществления



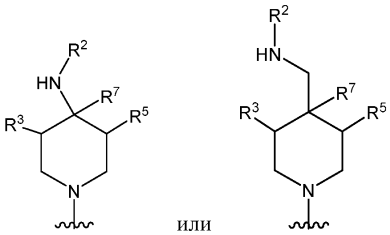
представляет собой



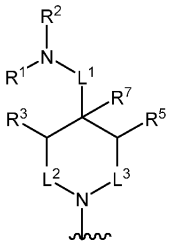
Согласно некоторым вариантам осуществления



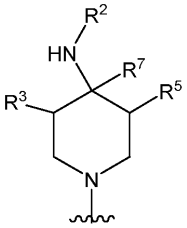
представляет собой


или

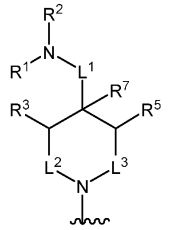
Согласно некоторым вариантам осуществления



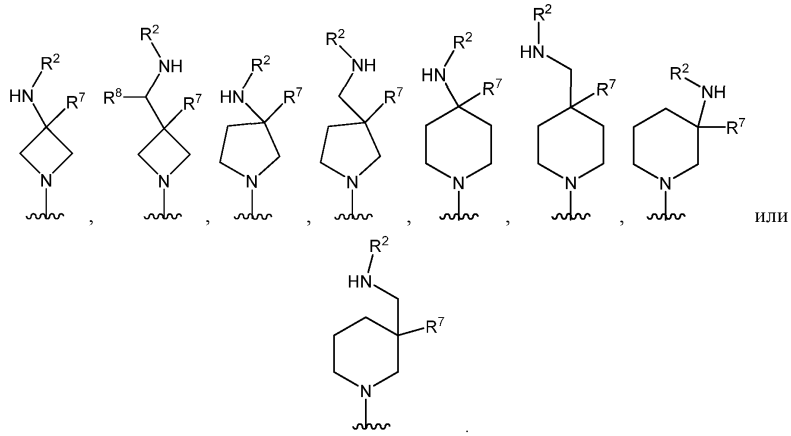
представляет собой



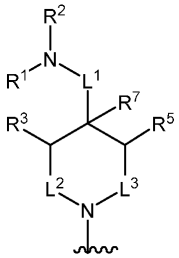
Согласно некоторым вариантам осуществления



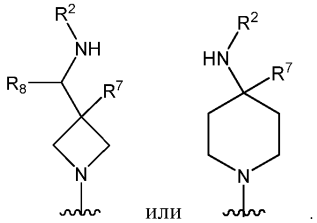
представляет собой


или

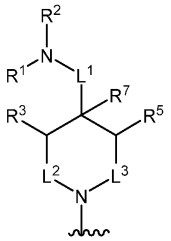
Согласно некоторым вариантам осуществления



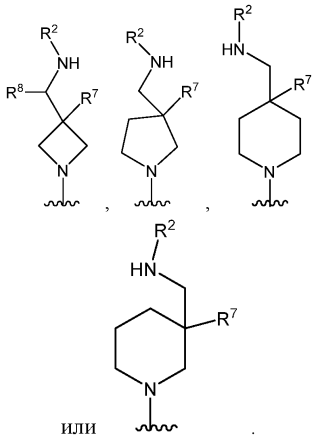
представляет собой



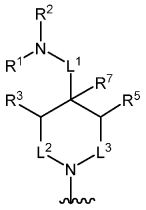
Согласно некоторым вариантам осуществления



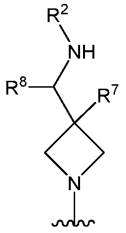
представляет собой



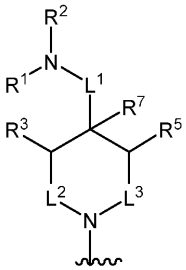
Согласно некоторым вариантам осуществления



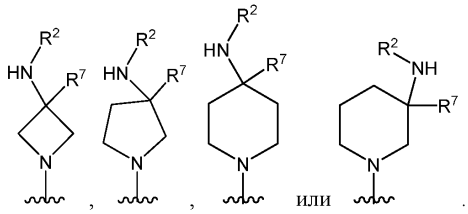
представляет собой



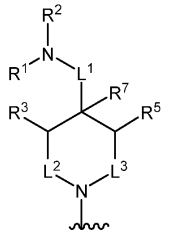
Согласно некоторым вариантам осуществления



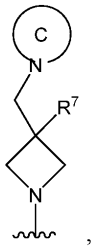
представляет собой



Согласно некоторым вариантам осуществления



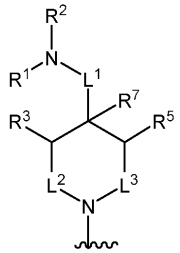
представляет собой



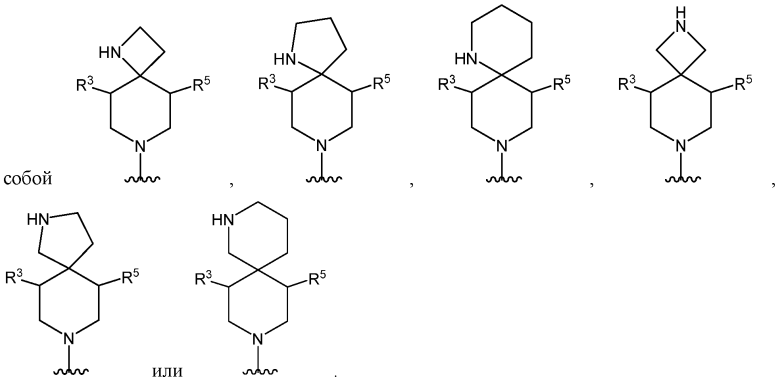
,

где кольцо C представляет собой незамещенный или замещенный N-содержащий C_2-C_6-гетероциклоалкил.

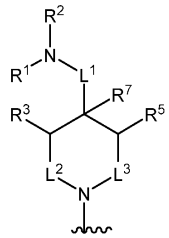
Согласно некоторым вариантам осуществления



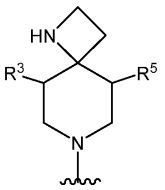
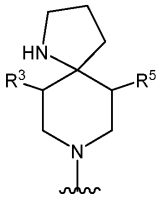
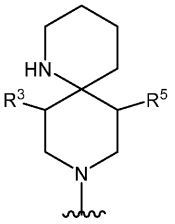
представляет



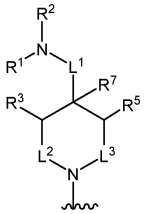
Согласно некоторым вариантам осуществления



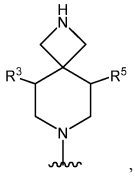
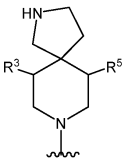
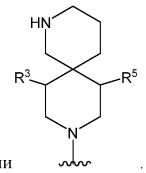
представляет собой



или


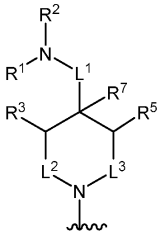
Согласно некоторым вариантам осуществления



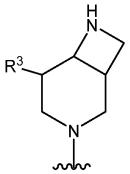
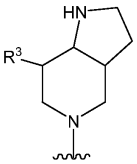
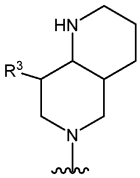
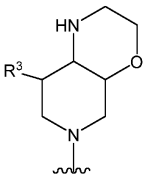
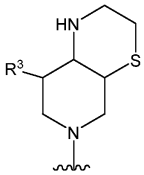
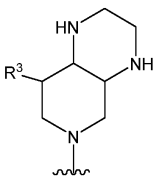
представляет собой




или

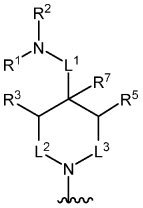
Согласно некоторым вариантам осуществления



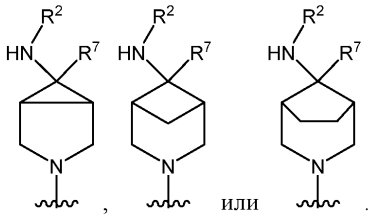
представляет собой






или


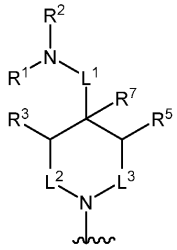
Согласно некоторым вариантам осуществления



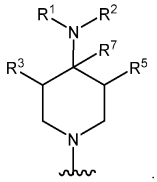
представляет собой



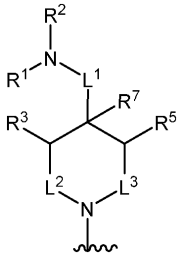
Согласно некоторым вариантам осуществления



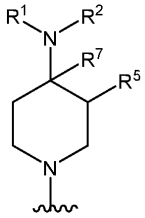
представляет собой



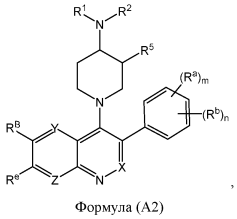
Согласно некоторым вариантам осуществления



представляет собой



Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (AII) характеризуется структурой формулы (A2), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, диастереомерная смесь, отдельные энантиомеры или пролекарство



Формула (A2)

где каждый R^a и R^b независимо представляет собой водород, галоген, незамещенный или замещенный C_1-C_6-алкил, незамещенный или замещенный C_1-C_6-фторалкил, незамещенный или замещенный C_1-C_6-гетероалкил, незамещенный или замещенный моноциклический карбоцикл, незамещенный или замещенный моноциклический гетероцикл, -CN, -OH, $-OR^{14}$, $-CO_2R^{15}$, $-CH_2CO_2R^{15}$, $-C(=O)N(R^{15})_2$, $-CH_2C(=O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})_2$, $-CH_2N(R^{15})_2$, $-CH(CF_3)N(R^{15})_2$, $-NR^{15}C(=O)R^{14}$, $-CH_2NR^{15}C(=O)R^{14}$,$-SR^{14}$, $-S(=O)R^{14}$, $-SO_2R^{14}$, $-SO_2N(R^{15})_2$ или $-C(=NOR^{15})R^{15}$;

m представляет собой 1 или 2;

n представляет собой 0, 1 или 2;

или если один R^a и один R^b находятся на смежных атомах кольца A, тогда смежные R^a и R^b группы взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного 5- или 6-членного моноциклического карбоцикла или незамещенного или замещенного

5- или 6-членного моноциклического гетероцикла;

R^B представляет собой незамещенное или замещенное кольцо B, которое представляет собой незамещенный или замещенный фенил или незамещенный или замещенный пиридинил, причем, если кольцо B замещено, тогда кольцо B замещено p R^c и q R^d;

каждый R^c и R^d независимо представляет собой водород, галоген, незамещенный или замещенный C_1-C_6-алкил, незамещенный или замещенный C_1-C_6-фторалкил, незамещенный или замещенный моноциклический карбоцикл, незамещенный или замещенный моноциклический гетероцикл, -CN, -OH, $-OR^{14}$, $-C(=O)R^{15}$, $-OC(=O)R^{15}$, $-CO_2R^{15}$, $-CH_2CO_2R^{15}$, $-C(=O)N(R^{15})_2$, $-OC(=O)N(R^{15})_2$, $-NR^{15}C(=O)N(R^{15})_2$, $-NR^{15}C(=O)OR^{14}$, $-NR^{15}C(=O)NR^{15}OR^{14}$, $-C(=O)NR^{15}OR^{15}$, $-CH_2C(=O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})_2$, $-CH_2N(R^{15})_2$, $-CH(CF_3)N(R^{15})_2$, $-NR^{15}C(=O)R^{14}$, $-CH_2NR^{15}C(=O)R^{14}$,$-SR^{14}$, $-S(=O)R^{14}$, $-SO_2R^{14}$, $-SO_2N(R^{15})_2$, $-C(=NOR^{15})R^{15}$, $-N(R^{15})SO_2R^{14}$, $-C(=O)NR^{15}S(=O)_2R^{14}$, $-S(=O)_2NR^{15}C(=O)R^{14}$, $C(=NR^{15})N(R^{15})_2$, $-NR^{15}C(=NR^{15})N(R^{15})_2$, $-NR^{15}C(=CR^{14}R^{15})N(R^{15})_2$,$C(=O)NR^{15}C(=NR^{15})N(R^{15})_2$ или $-C(=O)NR^{15}C(=CR^{14}R^{15})N(R^{15})_2$;

p представляет собой 1 или 2;

q представляет собой 0, 1 или 2;

или если один R^c и один R^d находятся на смежных атомах кольца B, тогда смежные R^c и R^d группы взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного 5- или 6-членного моноциклического карбоцикла или незамещенного или замещенного 5- или 6-членного моноциклического гетероцикла;

X представляет собой CR^f или N;

Y представляет собой CR^f или N;

Z представляет собой CR^f или N;

R^e представляет собой водород, галоген, C_1-C_4-алкил, C_1-C_4-фторалкил, -CN, OH или $-OR^{14}$;

каждый R^f независимо представляет собой водород, галоген, C_1-C_4-алкил, C_1-C_4-фторалкил, -CN, -OH или $-OR^{14}$;

R^1 и R^2 независимо представляют собой водород, незамещенный или замещенный C_1-C_6-алкил, незамещенный или замещенный C_1-C_6-гетероалкил, незамещенный или замещенный C_1-C_6-фторалкил, незамещенный или замещенный C_3-C_6-циклоалкил или замещенный или незамещенный C_2-C_6-гетероциклоалкил;

или R^1 и R^2 взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием кольца C, которое представляет собой незамещенный или замещенный N-содержащий C_2-C_8-гетероциклоалкил;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, -OH, $-OR^{14}$, $-SR^{14}$, $-S(=O)R^{14}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-N(R^{15})_2$, -CN, $-C(=O)OR^{15}$, $-C(=O)N(R^{15})_2$, незамещенного или замещенного C_1-C_6-алкила, незамещенного или замещенного C_1-C_6-гетероалкила и незамещенного или замещенного C_1-C_6-фторалкила;

или R^2 и R^5 взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного 4-7-членного насыщенного N-содержащего гетероциклического кольца;

каждый R^{14} независимо выбран из незамещенного или замещенного C_1-C_6-алкила, незамещенного или замещенного C_1-C_6-гетероалкила, незамещенного или замещенного C_3-C_{10}-циклоалкила, замещенного или незамещенного C_2-C_{10}гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила;

каждый R^{15} независимо выбран из водорода, незамещенного или замещенного C_1-C_6-алкила, незамещенного или замещенного C_1-C_6-гетероалкила, незамещенного или замещенного C_3-C_{10}-циклоалкила, незамещенного или замещенного C_2-C_{10}-гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила;

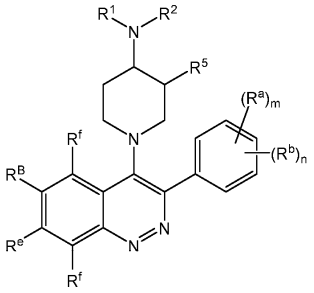
или два R^{15} на том же атоме N взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного N-содержащего гетероцикла;

причем каждый замещенный алкил, замещенный фторалкил, замещенный гетероалкил, замещенный карбоцикл и замещенный гетероцикл замещен одной или несколькими R^s группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6-алкила, моноциклического карбоцикла, моноциклического гетероцикла, -CN, $-OR^{16}$, $-CO_2R^{16}$, $-C(=O)N(R^{16})_2$, $-N(R^{16})_2$, $-NR^{16}C(=O)R^{17}$, $-SR^{16}$, $-S(=O)R^{17}$, $-SO_2R^{17}$ или $-SO_2N(R^{16})_2$;

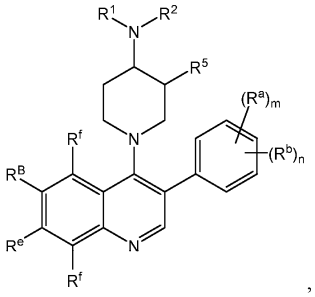
каждый R^{16} независимо выбран из водорода, C_1-C_6-алкила, C_1-C_6-гетероалкила, C_3-C_6-циклоалкила, C_2-C_6-гетероциклоалкила, фенила, бензила, 5-членного гетероарила и 6-членного гетероарила; или две группы R^{16} взяты вместе с атомом N, к которому они присоединены, с образованием N-содержащего гетероцикла;

каждый R^{17} независимо выбран из C_1-C_6-алкила, C_1-C_6-гетероалкила, C_3-C_6-циклоалкила, C_2-C_6-гетероциклоалкила, фенила, бензила, 5-членного гетероарила и 6-членного гетероарила.

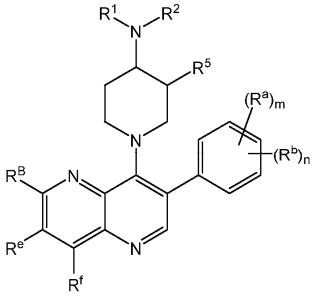
Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (AII) или формулы (A2) характеризуется структурой формулы (AIIa), формулы (AIIb), формулы (AIIc), формулы (AIId), формулы (AIIe), формулы (AIIf), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, диастереомерная смесь, отдельные энантиомеры или пролекарство:



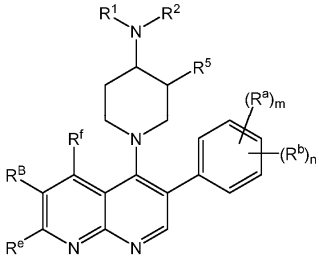
Формула (AIIa)



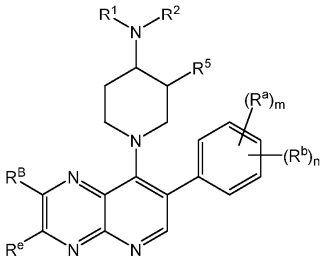
Формула (AIIb)



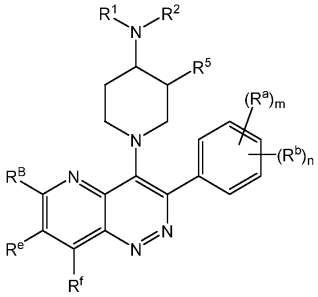
Формула (AIIc)



Формула (AIId)



Формула (AIIe)



Формула (AIIf).

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (AII) или формулы (A2) характеризуется структурой формулы (AIIa), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, диастереомерная смесь, отдельные энантиомеры или пролекарство.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (AII) или формулы (A2) характеризуется структурой формулы (AIIb), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, диастереомерная смесь, отдельные энантиомеры или пролекарство.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (AII) или формулы (A2) характеризуется структурой формулы (AIIc), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, диастереомерная смесь, отдельные энантиомеры или пролекарство.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (AII) или формулы (A2) характеризуется структурой формулы (AIId), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, диастереомерная смесь, отдельные энантиомеры или пролекарство.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (AII) или формулы (A2) характеризуется структурой формулы (IIe), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, диастереомерная смесь, отдельные энантиомеры или пролекарство.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (AII) или формулы (A2) характеризуется структурой формулы (AIIf), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, диастереомерная смесь, отдельные энантиомеры или пролекарство.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^e представляет собой водород, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ или $-OCF_3$; каждый R^f независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ или $-OCF_3$.

Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R^a независимо представляет собой водород, галоген, незамещенный или замещенный C_1-C_4-алкил, незамещенный или замещенный C1-C4фторалкил, незамещенный или замещенный C_1-C_4-гетероалкил, -CN, -OH, $-OR^{14}$, $-CO_2R^{15}$, $-CH_2CO_2R^{15}$, $-C(=O)N(R^{15})_2$, $-CH_2C(=O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})_2$, $-CH_2N(R^{15})_2$, $-CH(CF_3)N(R^{15})_2$, $-NR^{15}C(=O)R^{14}$, $-CH_2NR^{15}C(=O)R^{14}$,$-SR^{14}$, $-S(=O)R^{14}$, $-SO_2R^{14}$, $-SO_2N(R^{15})_2$ или $-C=N(R^{14})OR^{15}$; и

каждый R^b независимо представляет собой водород, галоген, незамещенный или замещенный C_1-

C_4-алкил, незамещенный или замещенный C_1-C_4-фторалкил, незамещенный или замещенный C_1-C_4-гетероалкил, -CN, -OH, -O-(незамещенный или замещенный C_1-C_4-алкил) или -O-(незамещенный или замещенный C_1-C_4-фторалкил).

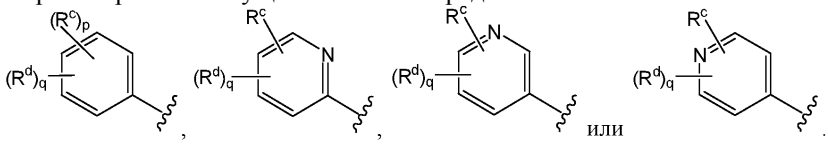
Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R^a независимо представляет собой водород, галоген, незамещенный или замещенный C_1-C_4-алкил, незамещенный или замещенный C_1-C_4-фторалкил, незамещенный или замещенный C_1-C_4-гетероалкил, -CN, -OH, $-OR^{14}$, $-CO_2R^{15}$, $-CH_2CO_2R^{15}$, $-C(=O)N(R^{15})_2$, $-CH_2C(=O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})_2$ или $-CH_2N(R^{15})_2$; и каждый R^b независимо представляет собой водород, галоген, незамещенный или замещенный C_1-C_4-алкил, незамещенный или замещенный C_1-C_4-гетероалкил, -CN, -O-(незамещенный или замещенный C_1-C_4-алкил) или -O-(незамещенный или замещенный C_1-C_4-фторалкил).

Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R^a независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CN$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$, $-CH_2CO_2H$, $-CH_2CO_2CH_3$, $-CH_2CO_2CH_2CH_3$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHCH_3$, $-C(=O)N(CH_3)_2$, $-CH_2C(=O)NH_2$, $-CH_2C(=O)NHCH_3$, $-CH_2C(=O)N(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHCH_3$ или $-CH_2N(CH_3)_2$;

каждый R^b независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CN$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCF_3$.

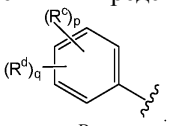
Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R^a независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-OCF_3$ или $-CH_2CH_2OH$; каждый R^b независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -CN, $-OCH_3$, $-OCF_3$.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^B представляет собой

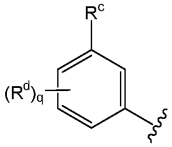


или

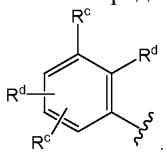
Согласно некоторым вариантам осуществления R^B представляет собой



Согласно некоторым вариантам осуществления R^B представляет собой



Согласно некоторым вариантам осуществления R^B представляет собой



Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R^c независимо представляет собой водород, галоген, незамещенный или замещенный C_1-C_4-алкил, незамещенный или замещенный C_1-C_4-фторалкил, незамещенный или замещенный C_1-C_4-гетероалкил, -CN, -OH, $-OR^{14}$, $-CO_2R^{15}$, $-CH_2CO_2R^{15}$, $-C(=O)N(R^{15})_2$, $-NR^{15}C(=O)NR^{15}OR^{14}$, $-C(=O)NR^{15}OR^{15}$,$-CH_2C(=O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})_2$, $-CH_2N(R^{15})_2$, $-CH(CF_3)N(R^{15})_2$, $-NR^{15}C(=O)R^{14}$, $-CH_2NR^{15}C(=O)R^{14}$,$-SR^{14}$, $-S(=O)R^{14}$, $-SO_2R^{14}$, $-SO_2N(R^{15})_2$, $-C=N(R^{15})OR^{15}$ или $N(R^{15})SO_2R^{14}$; и

R^d независимо представляет собой водород, галоген, незамещенный или замещенный C_1-C_4-алкил, незамещенный или замещенный C_1-C_4-фторалкил, незамещенный или замещенный моноциклический 4-7-членный гетероцикл, -CN, -OH, -O-(незамещенный или замещенный C_1-C_4-алкил), -O-(незамещенный или замещенный C_1-C_4-гетероалкил), -O-(незамещенный или замещенный C_1-C_4-фторалкил), $-C(=O)R^{15}$, $-OC(=O)R^{15}$, $-CO_2R^{15}$, $-CH_2CO_2R^{15}$, $-C(=O)N(R^{15})_2$, $-OC(=O)N(R^{15})_2$, $-NR^{15}C(=O)N(R^{15})_2$, $-NR^{15}C(=O)OR^{14}$, $-NR^{15}C(=O)NR^{15}OR^{14}$, $-C(=O)NR^{15}OR^{15}$, $-CH_2C(=O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})_2$, $-CH_2N(R^{15})_2$, $-CH(CF_3)N(R^{15})_2$, $-NR^{15}C(=O)R^{14}$, $-CH_2NR^{15}C(=O)R^{14}$, $-SO_2N(R^{15})_2$, $-C(=NOR^{15})R^{15}$, $-N(R^{15})SO_2R^{14}$, $-C(=O)NR^{15}S(=O)_2R^{14}$ или $-S(=O)_2NR^{15}C(=O)R^{14}$, $-C(=NR^{15})N(R^{15})_2$; или

если один R^c и один R^d находятся на смежных атомах кольца B, тогда смежные R^c и R^d группы взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного 5- или 6-членного моноциклического карбоцикла или незамещенного или замещенного

5- или 6-членного моноциклического гетероцикла.

Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R^c независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CN$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCF_3$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$, $-CH_2CO_2H$, $-CH_2CO_2CH_3$, $-CH_2CO_2CH_2CH_3$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHCH_3$, $-C(=O)NHOCH_3$, $-C(=O)N(CH_3)_2$, $-SO_2N(CH_3)_2$, -C(=NOH)H, $-C(=NOCH_3)H$, $-CH_2C(=O)NH_2$, $-CH_2C(=O)NHCH_3$, $-CH_2C(=O)N(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCO_2CH_3$, $-NHSO_2CH_3$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $CH(CF_3)NH_2$, азетидинил или пирролидинил;

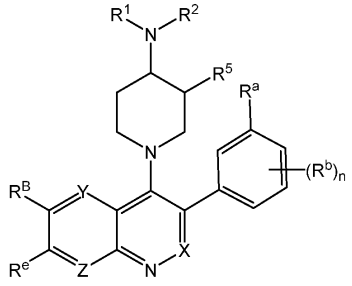
каждый R^d независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CN$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2OCH_3$, $-OCH_2OCH_2CH_3$, OCH_2CH_2OH, $-C(=O)NHOCH_3$, -C(=NOH)H, $-C(=NOCH_3)H$, $-CH_2C(=O)NH_2$, $-NH_2$, $NHCO_2CH_3$, $NHSO_2CH_3$, $NH(C=O)NHCH_3$, $NH(C=O)NHOCH_3$, $CH(CF_3)NH_2$; или

если один R^c и один R^d находятся на смежных атомах кольца B, тогда смежные R^c и R^d группы взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного 5- или 6-членного моноциклического гетероцикла.

Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R^c независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-NH_2$, $-C(=O)NH_2$, $-CONHCH_3$, -C(=NOH)H, $-C(=NOCH_3)H$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2N(CH_3)_2$, азетидинил или пирролидинил; каждый R^d независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2OCH_3$, $-CH_2OH$, $-OCH_2CH_2OH$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHOCH_3$, NH_2, $NHCO_2CH_3$,$NH(C=O)NHOCH_3$, $CH_2(C=O)NH_2$; или

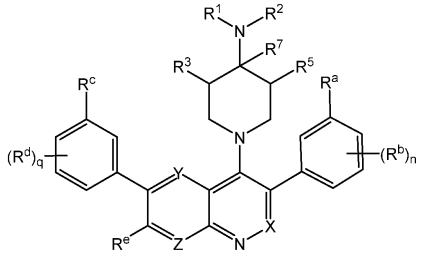
если один R^c и один R^d находятся на смежных атомах кольца B, тогда смежные R^c и R^d группы взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного 5-членного моноциклического гетероцикла.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (AI), формулы (AII) или формулы (A2) характеризуется структурой формулы (AIII), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, диастереомерная смесь, отдельные энантиомеры или пролекарство



Формула (AIII).

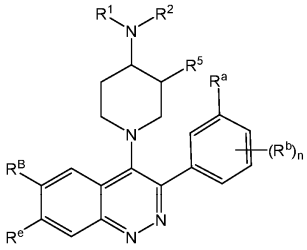
Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или формулы (II) характеризуется структурой формулы (III), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, диастереомерная смесь, отдельные энантиомеры или пролекарство:



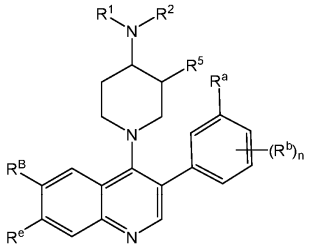
Формула (III).

Согласно некоторым вариантам осуществления R^7 представляет собой водород или метил.

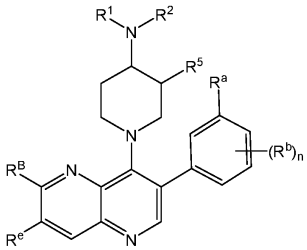
Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (AIII) характеризуется структурой формулы (AIIIa), формулы (AIIIb), формулы (AIIIc), формулы (AIIId), формулы (AIIIe), формулы (AIIIf) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, диастереомерная смесь, отдельные энантиомеры или пролекарство



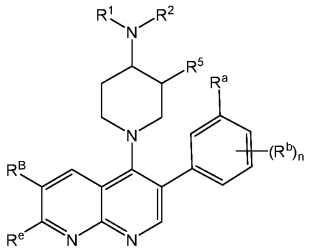
Формула (AIIIa)



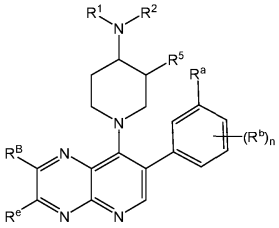
Формула (AIIIb)



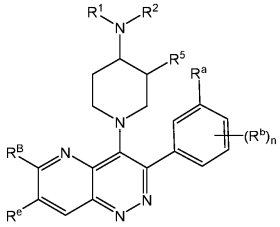
Формула (AIIIc)



Формула (AIIId)

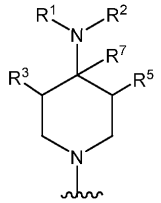


Формула (AIIIe)

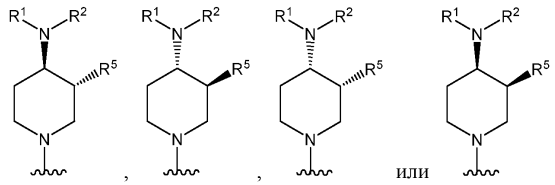


Формула (AIIIf).

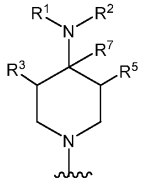
Согласно некоторым вариантам осуществления



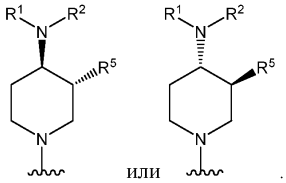
представляет собой



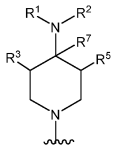
Согласно другим вариантам осуществления



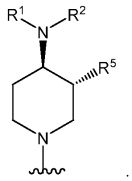
представляет собой



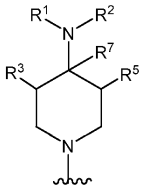
Согласно некоторым вариантам осуществления



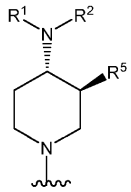
представляет собой



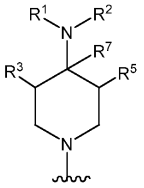
Согласно другим вариантам осуществления



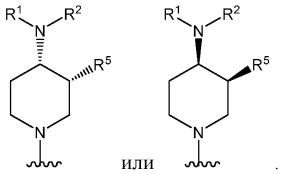
представляет собой



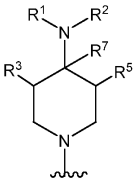
Согласно некоторым вариантам осуществления



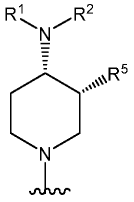
представляет собой



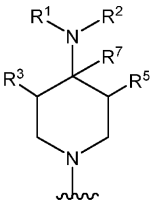
Согласно другим вариантам осуществления



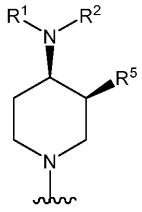
представляет собой



Согласно некоторым вариантам осуществления



представляет собой



Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой водород;

R^2 представляет собой водород, незамещенный или замещенный C_1-C_6-алкил, незамещенный или замещенный C_1-C_6-фторалкил, незамещенный или замещенный C_3-C_6-циклоалкил или замещенный или незамещенный C_2-C_6-гетероциклоалкил; или R^1 и R^2 взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием кольца C, которое представляет собой незамещенный или замещенный N-содержащий C_2-C_6-гетероциклоалкил;

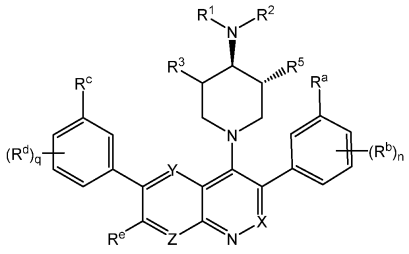
R^5 каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, -OH, $-OR^{14}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-N(R^{15})_2$, -CN, $-C(=O)OR^{15}$, $-C(=O)N(R^{15})_2$, незамещенного или замещенного C_1-C_6-алкила и незамещенного или замещенного C_1-C_6-фторалкила; или R^2 и R^5 взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного 4-7-членного насыщенного N-содержащего гетероциклического кольца.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой водород;

R^2 представляет собой водород, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, CH_2CH_2F, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, циклопропил, $-CH_2CH_2CH_2F$, $CH_2CH_2CH_2OH$, $CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-C(CH_3)_3$, циклобутил, циклопентил, циклогексил, оксетанил, тетрагидрофуранил или тетрагидропиранил; или R^1 и R^2 взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием кольца C, которое представляет собой незамещенный или замещенный азетидинил, незамещенный или замещенный пирролидинил, незамещенный или замещенный пиперидинил, незамещенный или замещенный морфолинил, незамещенный или замещенный тиоморфолинил, незамещенный или замещенный пиперазинил или незамещенный или замещенный азепанил;

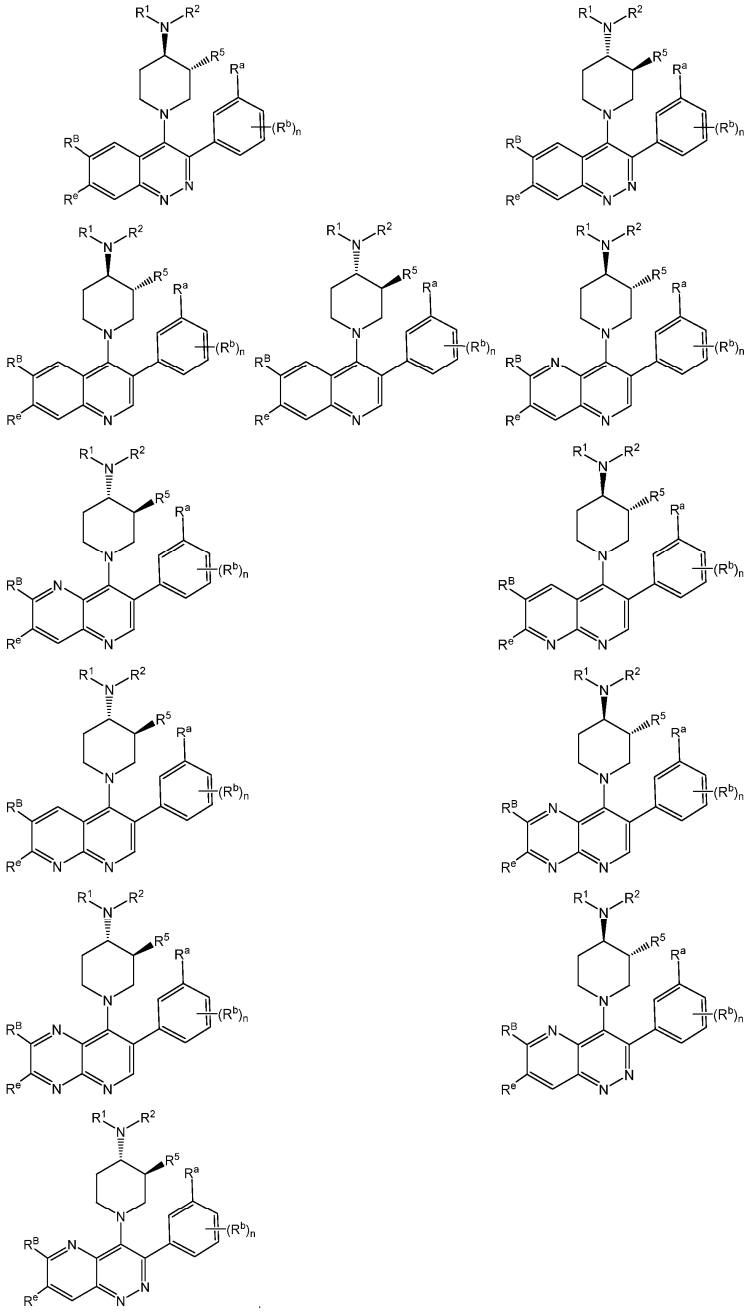
R^5 представляет собой водород, F, Cl, Br, -OH, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-OCH_2CH_3$, $-OCF_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$ или $-CF_3$, -CN, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHCH_3$, $-C(=O)N(CH_3)_2$; или R^2 и R^5 взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного моноциклического 4-7-членного гетероциклического кольца, выбранного из незамещенного или замещенного азетидинила, незамещенного или замещенного пирролидинила, незамещенного или замещенного пиперидинила, незамещенного или замещенного морфолинила, незамещенного или замещенного тиоморфолинила, незамещенного или замещенного пиперазинила или незамещенного или замещенного азепанила.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (III) характеризуется структурой формулы (IIIa), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, диастереомерная смесь, отдельные энантиомеры или пролекарство

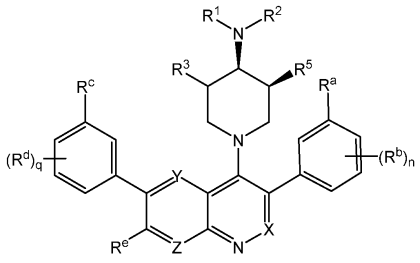


Формула (IIIa).

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (AIII) характеризуется следующими структурами, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, диастереомерная смесь, отдельные энантиомеры или пролекарство

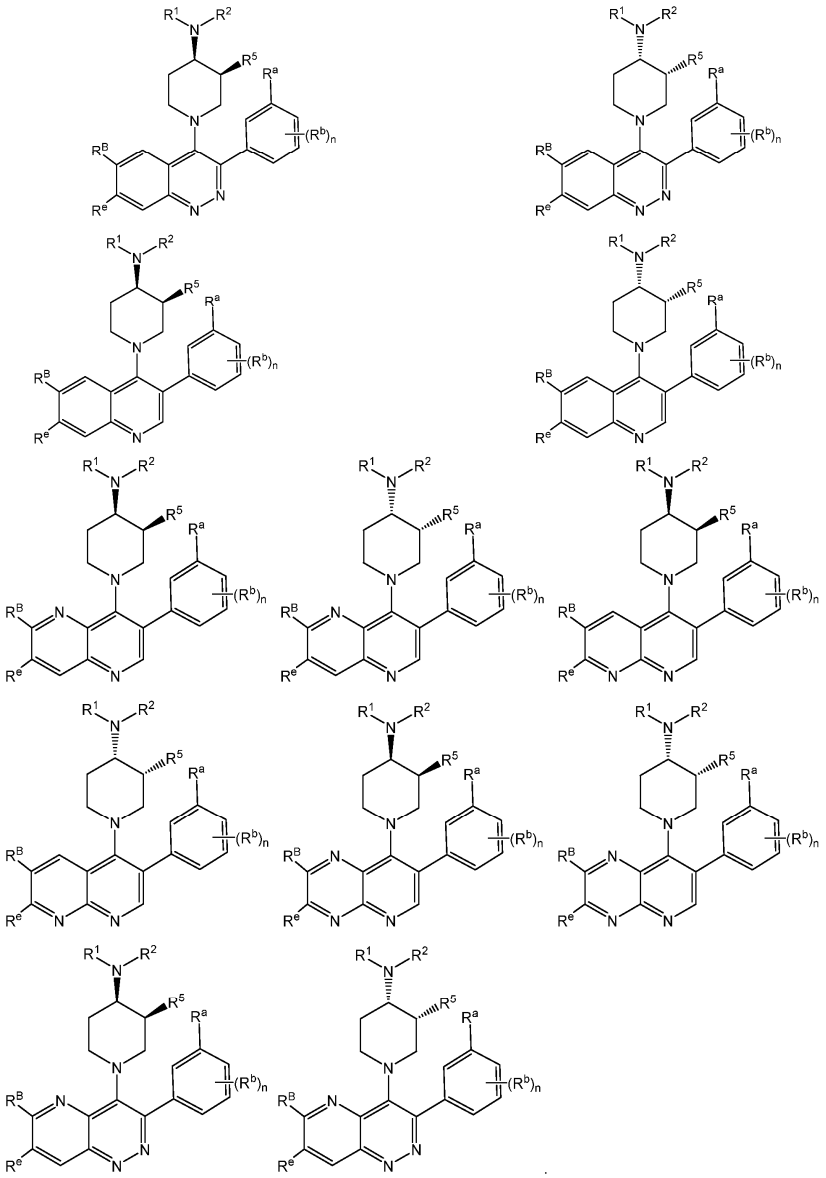


Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (III) характеризуется структурой формулы (IIIb), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, диастереомерная смесь, отдельные энантиомеры или пролекарство:



Формула (IIIb).

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (AIII) характеризуется следующими структурами, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, диастереомерная смесь, отдельные энантиомеры или пролекарство

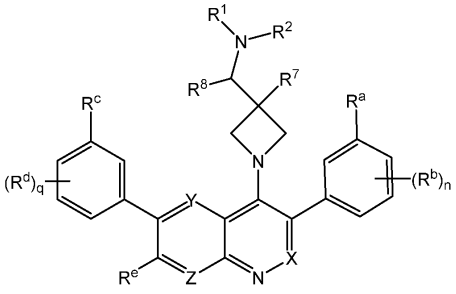


Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой водород; и R^2 представляет собой водород, метил, этил, 2-фторэтил, 2-гидроксиэтил, 2-метоксиэтил, н-пропил, изо-пропил, н-бутил, изо-бутил, втор-бутил или трет-бутил или оксетанил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^2 представляет собой водород; или R^1 и R^2 взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием кольца C, которое представляет собой незамещенный или замещенный азетидинил, незамещенный или замещенный пирролидинил, незамещенный или замещенный пиперидинил, незамещенный или замещенный морфолинил, незамещенный или замещенный тиоморфолинил или незамещенный или замещенный пиперазинил.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой водород и

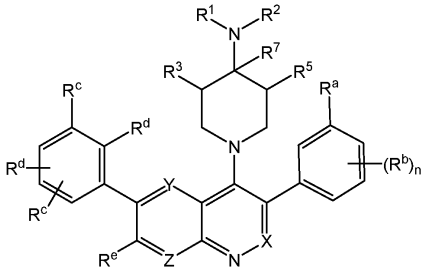
R^2 представляет собой водород, метил, этил, 2-фторэтил, 2-гидроксиэтил, 2-метоксиэтил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил или оксетанил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^2 представляет собой водород.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или формулы (II) характеризуется структурой формулы (IV), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, диастереомерная смесь, отдельные энантиомеры или пролекарство



Формула (IV).

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или формулы (II) характеризуется структурой формулы (V), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, диастереомерная смесь, отдельные энантиомеры или пролекарство



Формула (V).

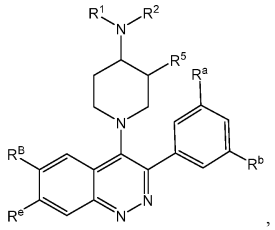
Согласно некоторым вариантам осуществления R^7 представляет собой водород или метил.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^8 представляет собой водород или метил или этил.

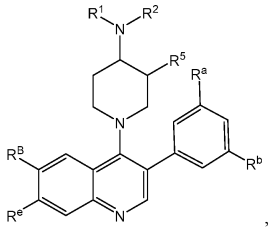
Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (AI), формулы (AII) или формулы (A2) характеризуется структурой формулы (AV), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, диастереомерная смесь, отдельные энантиомеры или пролекарство

Формула (AV).

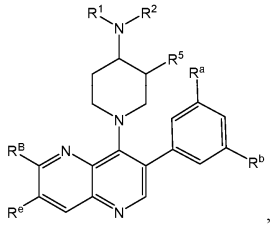
Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (AV) характеризуется следующей структурой формулы (AVa), формулы (AVb), формулы (AVc), формулы (AVd), формулы (AVe), формулы (AVf), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, диастереомерная смесь, отдельные энантиомеры или пролекарство



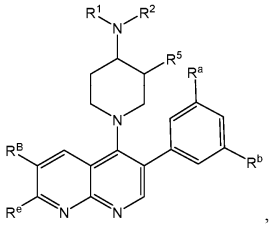
Формула (AVa)



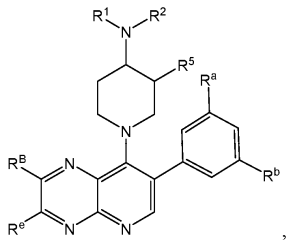
Формула (AVb)



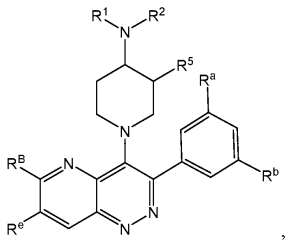
Формула (AVc)



Формула (AVd)

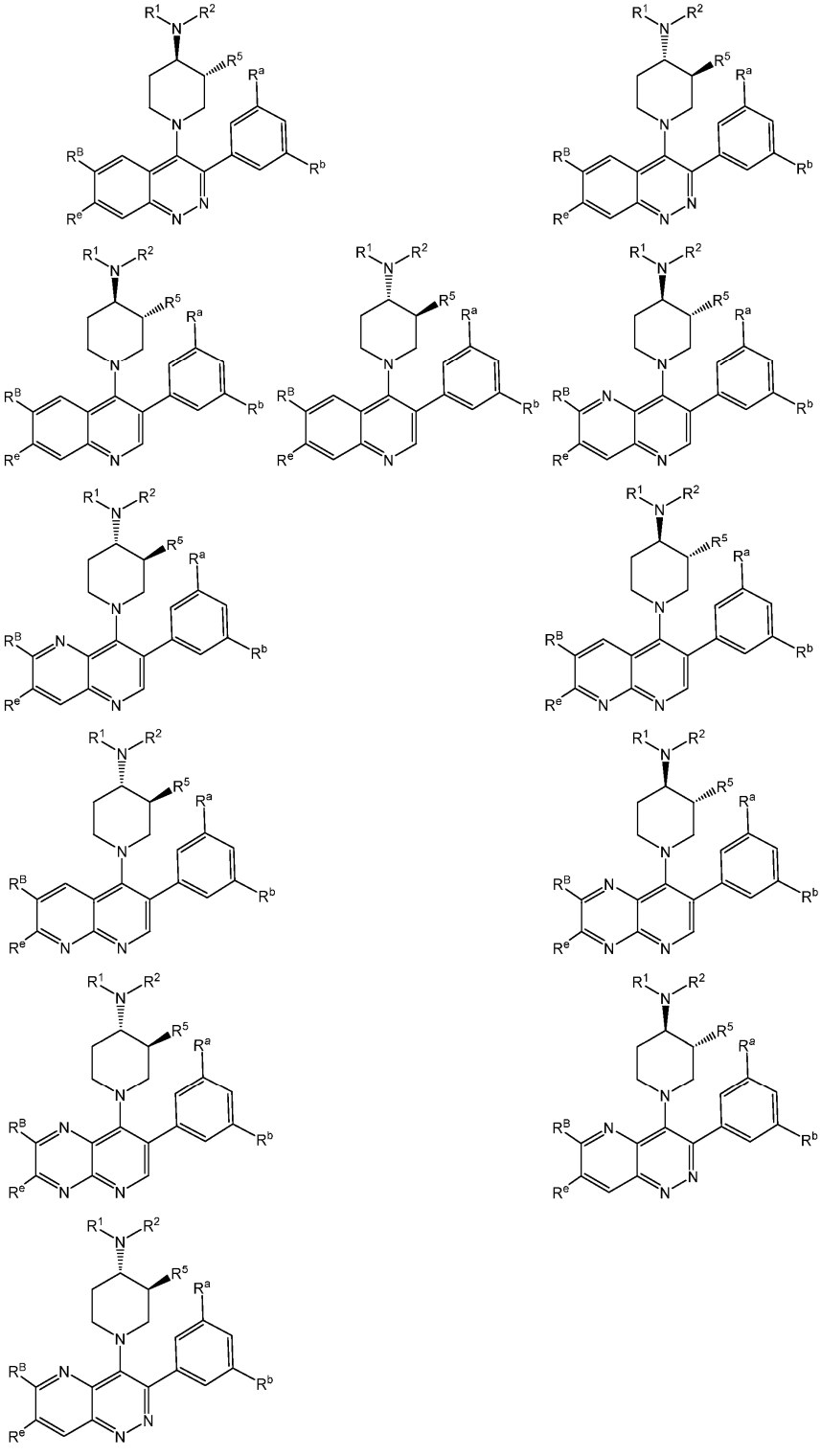


Формула (AVe)

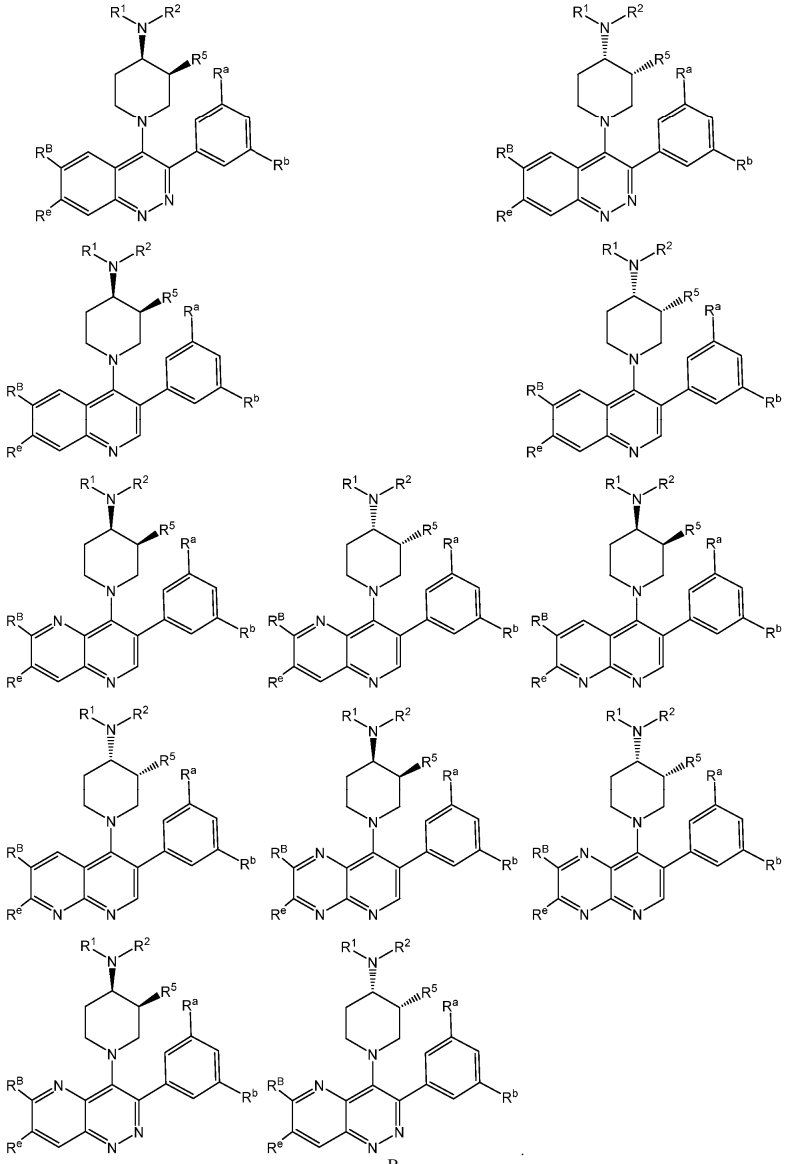


Формула (AVf).

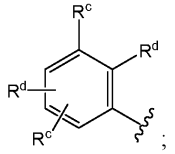
Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (AV) характеризуется следующими структурами, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, диастереомерная смесь, отдельные энантиомеры или пролекарство



Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (AV) характеризуется следующими структурами, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, диастереомерная смесь, отдельные энантиомеры или пролекарство



Согласно некоторым вариантам осуществления R^B представляет собой



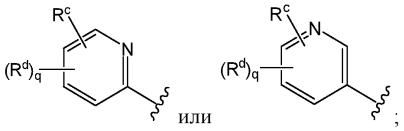
;

R^1 представляет собой водород;

R^2 представляет собой водород, метил, этил, 2-фторэтил, 2-гидроксиэтил, 2-метоксиэтил, н-пропил, изопропил, циклопропил, 3-фторпропил, 3-метоксипропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, циклобутил или трет-бутил или оксетанил;

R^5 представляет собой водород, F, Cl, Br, -OH, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-OCH_2CH_3$, $-OCF_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$ или $-CF_3$, -CN, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHCH_3$, $-C(=O)N(CH_3)_2$; или R^2 и R^5 взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного моноциклического 4-7-членного гетероциклического кольца, выбранного из незамещенного или замещенного азетидинила, незамещенного или замещенного пирролидинила, незамещенного или замещенного пиперидинила, незамещенного или замещенного морфолинила, незамещенного или замещенного тиоморфолинила, незамещенного или замещенного пиперазинила или незамещенного или замещенного азепанила.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^B представляет собой



R^1 представляет собой водород;

R^2 представляет собой водород, метил, этил, 2-фторэтил, 2-гидроксиэтил, 2-метоксиэтил, н-пропил, изопропил, циклопропил, 3-фторпропил, 3-метоксипропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, циклобутил или трет-бутил или оксетанил;

R^5 представляет собой водород, F, Cl, Br, -OH, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-OCH_2CH_3$, $-OCF_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$ или $-CF_3$, -CN, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHCH_3$, $-C(=O)N(CH_3)_2$; или R^2 и R^5 взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного моноциклического 4-7-членного гетероциклического кольца, выбранного из незамещенного или замещенного азетидинила, незамещенного или замещенного пирролидинила, незамещенного или замещенного пиперидинила, незамещенного или замещенного морфолинила, незамещенного или замещенного тиоморфолинила, незамещенного или замещенного пиперазинила или незамещенного или замещенного азепанила.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^a представляет собой водород, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-CH_2OH$ или $-CH_2CH_2OH$;

R^b представляет собой водород, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -CN, -OH, $-OCH_3$ или $-OCF_3$;

каждый R^c независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-NH_2$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=NOH)H$, $-C(=NOCH_3)H$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2N(CH_3)_2$, азетидинил или пирролидинил;

каждый R^d независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2OCH_3$, $-CH_2OH$, $-OCH_2CH_2OH$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHOCH_3$, $-NH_2$, $-NHCO_2CH_3$, $-NH(C=O)NHOCH_3$, $-CH_2(C=O)NH_2$; R^e представляет собой водород, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -CN, -OH, $-OCH_3$ или $-OCF_3$;

R^1 представляет собой водород;

R^2 представляет собой водород;

R^5 представляет собой водород, F, Cl, Br, -OH, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-OCH_2CH_3$, $-OCF_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -CN, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHCH_3$ или $-C(=O)N(CH_3)_2$; или R^2 и R^5 взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного моноциклического 6-членного гетероциклического кольца, выбранного из незамещенного или замещенного пиперидинила, незамещенного или замещенного морфолинила, незамещенного или замещенного тиоморфолинила или незамещенного или замещенного пиперазинила.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^a представляет собой водород, F, Cl, $-CH_3$, $-CF_3$, -CN, -OH, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-OCH_3$ или $-OCF_3$; R^b представляет собой водород, F, Cl, $-CH_3$, $-CF_3$, -CN, -OH, $-OCH_3$ или $-OCF_3$;

каждый R^c независимо представляет собой водород, F, Cl, $-CH_3$, $-CF_3$, -CN, -OH, $-NH_2$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-CONH_2$, $-C(C=NOH)H$, $-C(C=NOCH_3)H$;

каждый R^d независимо представляет собой водород, F, Cl, $-CH_3$, $-CF_3$, -CN, -OH, $-NH_2$, $-OCH_3$, $-OCF_3$;

R^1 представляет собой водород;

R^2 представляет собой водород; R^5 представляет собой водород или

R^2 и R^5 взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием незамещенного или замещенного морфолинила.

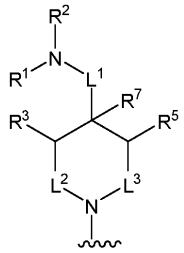
Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой водород и R^2 представляет собой водород, метил, этил, 2-фторэтил, 2-гидроксиэтил, 2-метоксиэтил, 2-аминоэтил, 2-метиламиноэтил, 2-диметиламиноэтил, 2-карбоксиэтил, н-пропил, изопропил, циклопропил, 3-фторпропил, 3-метоксипропил, 3-карбоксипропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил, циклобутил или оксетанил. Согласно некоторым другим вариантам осуществления R^1 представляет собой водород и R^2 представляет собой метил, этил, 2-фторэтил, 2-гидроксиэтил, 2-метоксиэтил, н-пропил, изопропил, циклопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, циклобутил или трет-бутил или оксетанил; или R^1 и R^2 взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием кольца C, которое представляет собой незамещенный или замещенный азетидинил, незамещенный или замещенный пирролидинил, незамещенный или замещенный пиперидинил, незамещенный или замещенный морфолинил, незамещенный или замещенный тиоморфолинил, или незамещенный или замещенный пиперазинил.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой водород и R^2 представляет собой водород, метил, этил, 2-фторэтил, 2-гидроксиэтил, 2-метоксиэтил, 2-аминоэтил, 2-метиламиноэтил, 2-диметиламиноэтил, 2-карбоксиэтил, н-пропил, изопропил, циклопропил, 3-фторпропил, 3-метоксипропил, 3-карбоксипропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил, циклобутил или оксетанил. Согласно некоторым другим вариантам осуществления R^1 представляет собой во-

дород; и

R^2 представляет собой метил, этил, 2-фторэтил, 2-гидроксиэтил, 2-метоксиэтил, н-пропил, изопропил, циклопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, циклобутил или трет-бутил или оксетанил.

Согласно некоторым вариантам осуществления

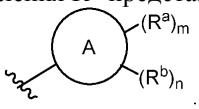


Представляет собой A, как описано в табл. 1, 2, 3 или 4.

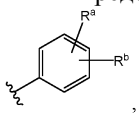
Согласно некоторым вариантам осуществления R^3 представляет собой водород.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^5 представляет собой водород, -F, -Cl, -Br, -OH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, -SH, $-SCH_3$, $-SCH_2CH_3$, $-SCH(CH_3)_2$, $-SCH_2CH_2CH_3$, $-S(=O)CH_3$, $-S(=O)CH_2CH_3$, $-S(=O)CH(CH_3)_2$, $-S(=O)CH_2CH_2CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2CH_2CH_3$, $-S(=O)_2CH(CH_3)_2$, $-S(=O)_2CH_2CH_2CH_3$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-NH(CH_2CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)_2$, -CN, метил, этил, фторэтил, н-пропил, фторпропил, изопропил, циклопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил или циклобутил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^5 представляет собой водород, фтор или метокси.

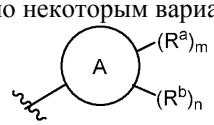
Согласно некоторым вариантам осуществления R^A представляет собой



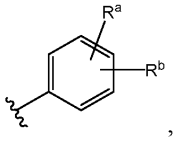
Согласно некоторым вариантам осуществления R^A представляет собой



как описано в табл. 1, 2, 3 или 4. Согласно некоторым вариантам осуществления

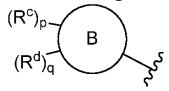


представляет собой

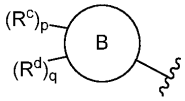


как описано в табл. 1, 2, 3 или 4.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^B представляет собой



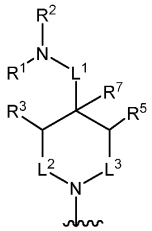
Согласно некоторым вариантам осуществления R^B описан в табл. 1, 2, 3 или 4. Согласно некоторым вариантам осуществления



представляет собой R^B, как описано в табл. 1, 2, 3 или 4.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^e описан в табл. 1.

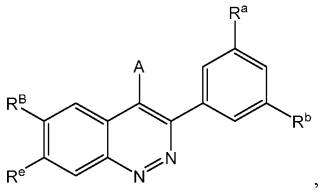
Согласно некоторым вариантам осуществления



представляет собой A, как описано в табл. 1, 2, 3 или 4.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения ха-

рактеризуются следующей структурой, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, диастереомерная смесь или отдельные энантиомеры:

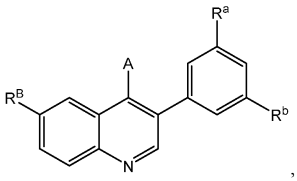


Где R^a, R^b, A и R^B описаны в табл. 1, 2, 3 или 4;

R^e описаны в табл. 1.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^a, R^b, A, R^B и R^e описаны в табл. 1.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения характеризуются следующей структурой, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, диастереомерная смесь или отдельные энантиомеры:

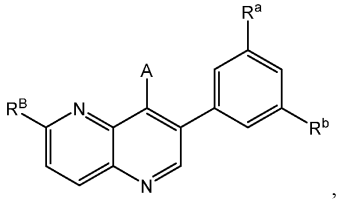


где

R^a, R^b, A и R^B описаны в табл. 1, 2, 3 или 4.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^a, R^b, A и R^B описаны в табл. 2.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения характеризуются следующей структурой, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, диастереомерная смесь или отдельные энантиомеры:

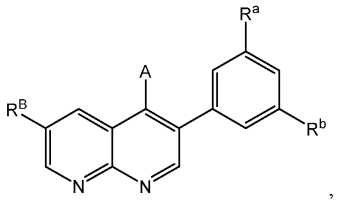


где

R^a, R^b, A и R^B описаны в табл. 1, 2, 3 или 4.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^a, R^b, A и R^B описаны в табл. 3.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения характеризуются следующей структурой, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, диастереомерная смесь или отдельные энантиомеры:



где

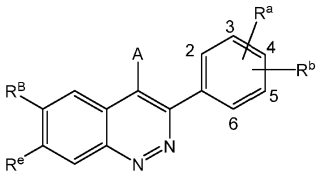
R^a, R^b, A и R^B описаны в табл. 1, 2, 3 или 4.

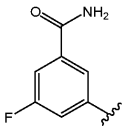
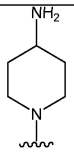
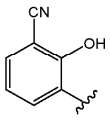
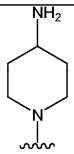
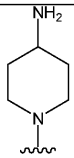
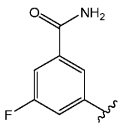
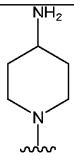
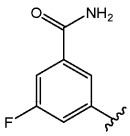
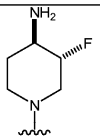
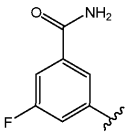
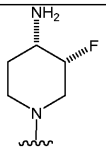
Согласно некоторым вариантам осуществления R^a, R^b, A и R^B описаны в табл. 4.

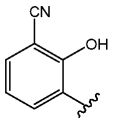
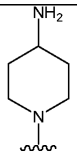
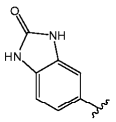
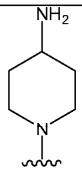
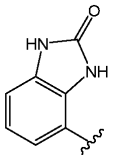
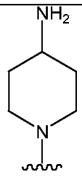
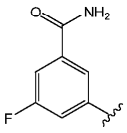
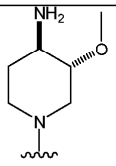
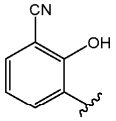
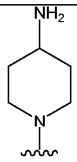
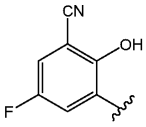
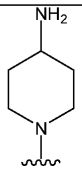
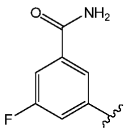
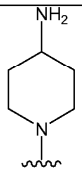
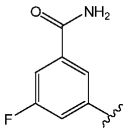
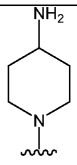
В настоящем описании предусмотрена любая комбинация описанных выше групп для различных переменных. По всему описанию группы и их заместители выбраны специалистом в области с обеспечением стабильных фрагментов и соединений.

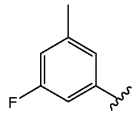
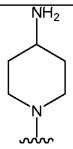
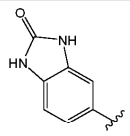
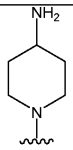
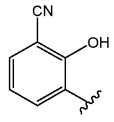
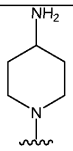
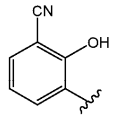
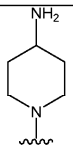
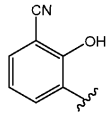
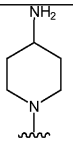
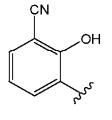
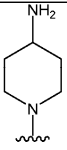
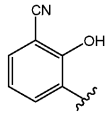
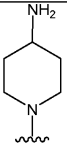
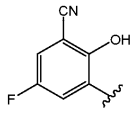
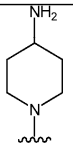
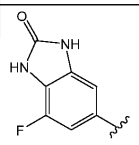
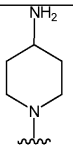
Приводимые в качестве примера соединения формулы (I) включают в себя соединения, описанные в следующих таблицах:

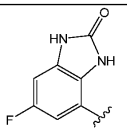
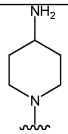
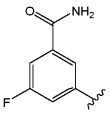
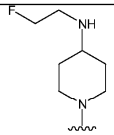
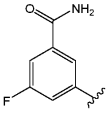
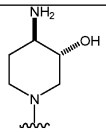
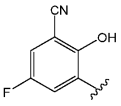
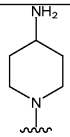
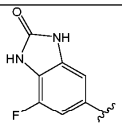
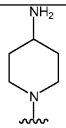
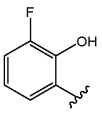
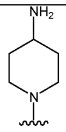
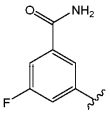
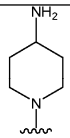
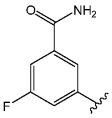
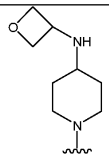
Таблица 1

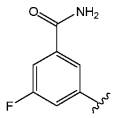
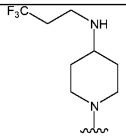
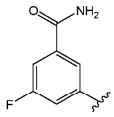
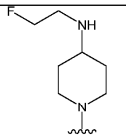
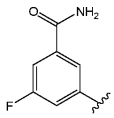
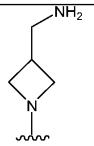
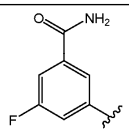
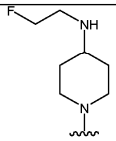
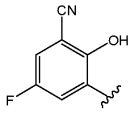
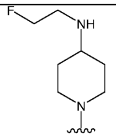
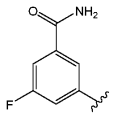
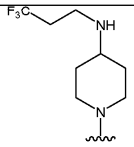
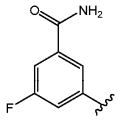
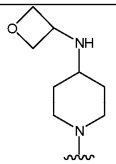
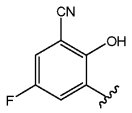
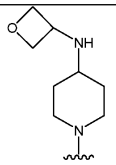


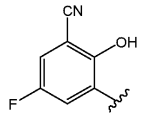
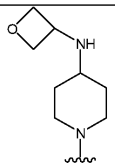
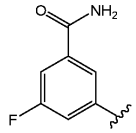
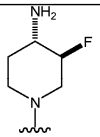
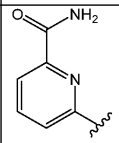
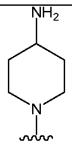
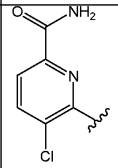
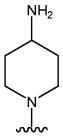
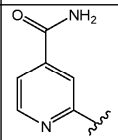
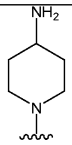
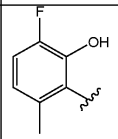
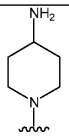
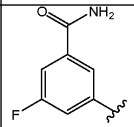
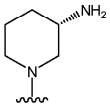
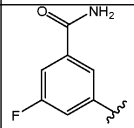
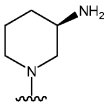
№ соед.	R^B	R^c	A	R^a	R^b
1-1		Cl		3-CH_3	5-CH_3
1-2		Cl		3-CH_3	5-CH_3
1-3	Cl	Cl		3-CH_3	5-CH_3
1-4		Cl		3-F	5-CH_3
1-5		Cl	 (рацемическое)	3-F	5-CH_3
1-6		Cl	 (рацемическое)	3-F	5-CH_3

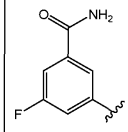
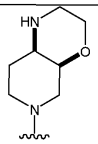
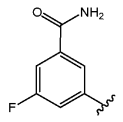
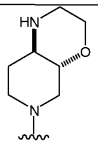
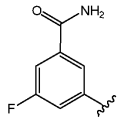
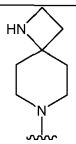
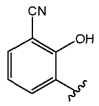
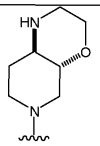
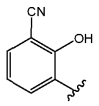
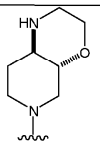
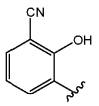
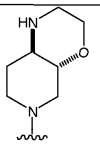
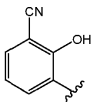
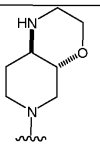
1-7		Cl		3-F	5-CH_3
1-8		Cl		3-F	5-CH_3
1-9		Cl		3-F	5-CH_3
1-10		Cl	 (рацемическое)	3-F	5-CH_3
1-11		Cl		3-Cl	5-Cl
1-12		Cl		3-Cl	5-CH_3
1-13		H		3-F	5-CH_3
1-14		H		3-F	5-F

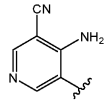
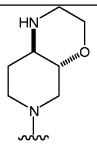
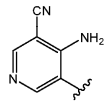
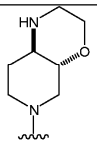
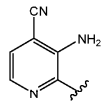
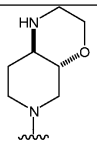
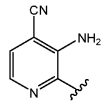
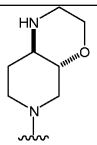
1-15		H		3-F	5-$CONH_2$
1-16		H		3-F	5-CH_3
1-17		H		3-F	5-CH_3
1-18		H		3-Cl	5-CH_3
1-19		H		3-Cl	5-F
1-20		H		3-F	5-F
1-21		H		3-Cl	5-Cl
1-22		H		3-Cl	5-CH_3
1-23		H		3-Cl	5-CH_3

1-24		H		3-Cl	5-CH_3
1-25		Cl		3-F	5-CH_3
1-26		Cl	 (рацемическое)	3-F	5-CH_3
1-27		H		3-Cl	5-Cl
1-28		H		3-Cl	5-Cl
1-29		H		3-Cl	5-CH_3
1-30		H		3-Cl	5-Cl
1-31		H		3-Cl	5-Cl

1-32		H		3-Cl	5-Cl
1-33		H		3-Cl	5-Cl
1-34		H		3-Cl	5-Cl
1-35		Cl		3-Cl	5-CH_3
1-36		Cl		3-Cl	5-CH_3
1-37		Cl		3-Cl	5-CH_3
1-38		Cl		3-Cl	5-CH_3
1-39		Cl		3-Cl	5-CH_3

1-40		H		3-Cl	5-CH_3
1-41		Cl	 (рацемическое)	3-Cl	5-CH_3
1-42		Cl		3-Cl	5-CH_3
1-43		Cl		3-Cl	5-CH_3
1-44		Cl		3-Cl	5-CH_3
1-45		H		3-Cl	5-CH_3
1-46		H		3-Cl	5-CH_3
1-47		H		3-Cl	5-CH_3

1-48		H	 (рацемическое)	3-Cl	5-CH_3
1-49		H	 (рацемическое)	3-Cl	5-CH_3
1-50		H		3-Cl	5-CH_3
1-51		H	 (рацемическое)	3-Cl	5-Cl
1-52		H	 (рацемическое)	3-Cl	5-CH_3
1-53		H	 (рацемическое)	3-F	5-CH_3
1-54		H	 (рацемическое)	3-F	5-F

1-55		H	 (рацемическое)	3-F	5-F
1-56		H	 (рацемическое)	3-F	5-CH_3
1-57		H	 (рацемическое)	3-F	5-F
1-58		H	 (рацемическое)	3-F	5-CH_3

Соединения в табл. 1 называются

1-1: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-7-хлор-3-(3,5-диметилфенил)циннолин-6-ил]-5-фторбензамид;

1-2: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-7-хлор-3-(3,5-диметилфенил)циннолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрил;

1-3: 1-[6,7-дихлор-3-(3,5-диметилфенил)циннолин-4-ил]пиперидин-4-амин;

1-4: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-7-хлор-3-(3-фтор-5-метилфенил)циннолин-6-ил]-5-фторбензамид;

1-5: 3-{4-[транс-4-амино-3-фторпиперидин-1-ил]-7-хлор-3-(3-фтор-5-метилфенил)циннолин-6-ил}-5-фторбензамид;

1-6: 3-{4-[цис-4-амино-3-фторпиперидин-1-ил]-7-хлор-3-(3-фтор-5-метилфенил)циннолин-6-ил}-5-фторбензамид;

1-7: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-7-хлор-3-(3-фтор-5-метилфенил)циннолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрил;

1-8: 5-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-7-хлор-3-(3-фтор-5-метилфенил)циннолин-6-ил]-2,3-дигидро-1Н-1,3-бензодиазол-2-он;

1-9: 4-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-7-хлор-3-(3-фтор-5-метилфенил)циннолин-6-ил]-2,3-дигидро-1Н-1,3-бензодиазол-2-он;

1-10: 3-{4-[транс-4-амино-3-метоксипиперидин-1-ил]-7-хлор-3-(3-фтор-5-метилфенил)циннолин-6-ил}-5-фторбензамид;

1-11: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-7-хлор-3-(3,5-дихлорфенил)циннолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрил;

1-12: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-7-хлор-3-(3-хлор-5-метилфенил)циннолин-6-ил]-5-фтор-2-гидроксибензонитрил;

1-13: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)циннолин-6-ил]-5-фторбензамид;

1-14: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)циннолин-6-ил]-5-фторбензамид;

1-15: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-6-(3-фтор-5-метилфенил)циннолин-3-ил]-5-фторбензамид;

1-16: 5-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)циннолин-6-ил]-2,3-дигидро-1Н-1,3-бензодиазол-2-он;

1-17: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)циннолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрил;

1-18: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-хлор-5-метилфенил)циннолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрил;

1-19: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-хлор-5-фторфенил)циннолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрил;

1-20: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)циннолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрил;

1-21: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дихлорфенил)циннолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрил;

1-22: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-хлор-5-метилфенил)циннолин-6-ил]-5-фтор-2-гидроксибензонитрил;

1-23: 6-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-хлор-5-метилфенил)циннолин-6-ил]-4-фтор-2,3-дигидро-1Н-1,3-бензодиазол-2-он;

1-24: 4-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-хлор-5-метилфенил)циннолин-6-ил]-6-фтор-2,3-дигидро-1Н-1,3-бензодиазол-2-он;

1-25: 3-[7-хлор-3-(3-фтор-5-метилфенил)-4-{4-[(2-фторэтил)амино]пиперидин-1-

ил}циннолин-6-ил]-5-фторбензамид;

1-26: 3-{4-[транс-4-амино-3-гидроксипиперидин-1-ил]-7-хлор-3-(3-фтор-5-метилфенил)циннолин-6-ил}-5-фторбензамид;

1-27: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-7-хлор-3-(3,5-дихлорфенил)циннолин-6-ил]-5-фтор-2-гидроксибензонитрил;

1-28: 6-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дихлорфенил)циннолин-6-ил]-4-фтор-2,3-дигидро-1Н-1,3-бензодиазол-2-он;

1-29: 2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-хлор-5-метилфенил)циннолин-6-ил]-6-фторфенол;

1-30: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дихлорфенил)циннолин-6-ил]-5-фторбензамид;

1-31: 3-[3-(3,5-дихлорфенил)-4-{4-[(оксетан-3-ил)амино]пиперидин-1-ил}циннолин-6-ил]-5-фторбензамид;

1-32: 3-[3-(3,5-дихлорфенил)-4-{4-[(3,3,3-трифторпропил)амино]пиперидин-1-ил}циннолин-6-ил]-5-фторбензамид;

1-33: 3-[3-(3,5-дихлорфенил)-4-{4-[(2-фторэтил)амино]пиперидин-1-ил}циннолин-6-ил]-5-фторбензамид;

1-34: 3-{4-[3-(аминометил)азетидин-1-ил]-3-(3,5-дихлорфенил)циннолин-6-ил}-5-фторбензамид

1-35: 3-[7-хлор-3-(3-хлор-5-метилфенил)-4-{4-[(2-фторэтил)амино]пиперидин-1-ил}циннолин-6-ил]-5-фторбензамид;

1-36: 3-[7-хлор-3-(3-хлор-5-метилфенил)-4-{4-[(2-фторэтил)амино]пиперидин-1-ил}циннолин-6-ил]-5-фтор-2-гидроксибензонитрил;

1-37: 3-[7-хлор-3-(3-хлор-5-метилфенил)-4-{4-[(3,3,3-трифторпропил)амино]пиперидин-1-ил}циннолин-6-ил]-5-фторбензамид;

1-38: 3-[7-хлор-3-(3-хлор-5-метилфенил)-4-{4-[(оксетан-3-ил)амино]пиперидин-1-ил}циннолин-6-ил]-5-фторбензамид;

1-39: 3-[7-хлор-3-(3-хлор-5-метилфенил)-4-{4-[(оксетан-3-ил)амино]пиперидин-1-ил}циннолин-6-ил]-5-фтор-2-гидроксибензонитрил;

1-40: 3-[3-(3-хлор-5-метилфенил)-4-{4-[(оксетан-3-ил)амино]пиперидин-1-ил}циннолин-6-ил]-5-фтор-2-гидроксибензонитрил;

1-41: 3-{4-[транс-4-амино-3-фторпиперидин-1-ил]-7-хлор-3-(3-хлор-5-метилфенил)циннолин-6-ил}-5-фторбензамид;

1-42: 6-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-7-хлор-3-(3-хлор-5-метилфенил)циннолин-6-ил]пиридин-2-карбоксамид;

1-43: 6-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-7-хлор-3-(3-хлор-5-метилфенил)циннолин-6-ил]-5-хлорпиридин-2-карбоксамид;

1-44: 2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-7-хлор-3-(3-хлор-5-метилфенил)циннолин-6-ил]пиридин-4-карбоксамид;

1-45: 2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-хлор-5-метилфенил)циннолин-6-ил]-6-фтор-3-метилфенол;

1-46: 3-{4-[(3S)-3-аминопиперидин-1-ил]-3-(3-хлор-5-метилфенил)циннолин-6-ил}-5-фторбензамид;

1-47: 3-{4-[(3R)-3-аминопиперидин-1-ил]-3-(3-хлор-5-метилфенил)циннолин-6-ил}-5-фторбензамид;

1-48: 3-{4-[цис-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3-хлор-5-метилфенил)циннолин-6-ил}-5-фторбензамид;

1-49: 3-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3-хлор-5-метилфенил)циннолин-6-ил}-5-фторбензамид;

1-50: 3-[3-(3-хлор-5-метилфенил)-4-{1,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил}циннолин-6-ил]-5-фторбензамид;

1-51: 3-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дихлорфенил)циннолин-6-ил}-2-гидроксибензонитрил;

1-52: 3-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3-хлор-5-метилфенил)циннолин-6-ил}-2-гидроксибензонитрил;

1-53: 3-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3-фтор-5-метилфенил)циннолин-6-ил}-2-гидроксибензонитрил;

1-54: 3-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)циннолин-6-ил}-2-гидроксибензонитрил;

1-55: 5-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)циннолин-6-ил}-4-аминопиридин-3-карбонитрил;

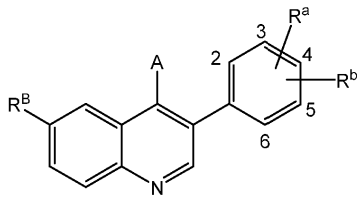
1-56: 5-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3-фтор-5-метилфенил)циннолин-6-ил}-4-аминопиридин-3-карбонитрил;

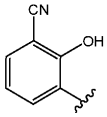
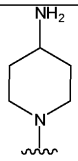
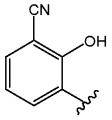
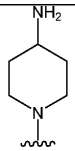
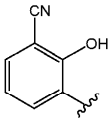
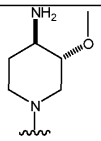
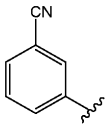
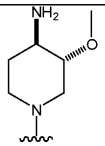
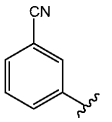
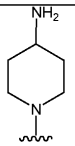
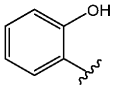
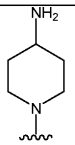
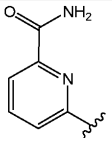
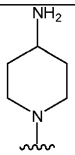
1-57: 2-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)циннолин-6-ил}-3-аминопиридин-4-карбонитрил;

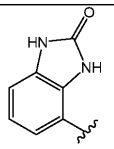
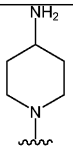
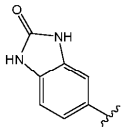
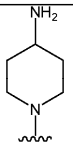
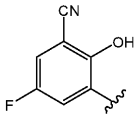
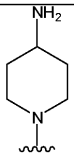
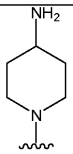
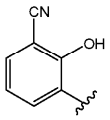
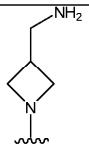
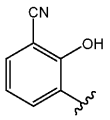
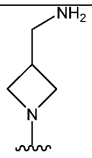
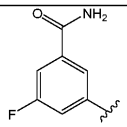
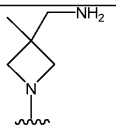
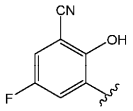
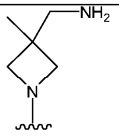
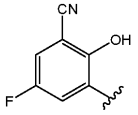
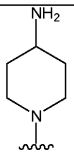
1-58: 2-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3-фтор-5-метилфенил)циннолин-6-ил}-3-аминопиридин-4-карбонитрил.

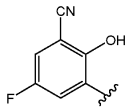
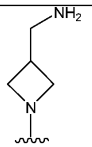
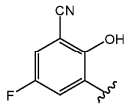
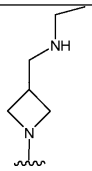
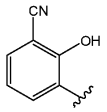
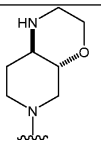
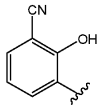
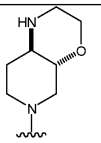
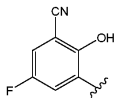
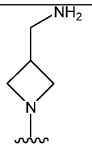
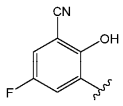
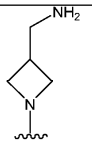
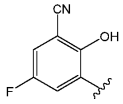
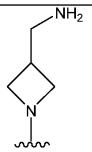
Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлена фармацевтически приемлемая соль соединения, которое описано в табл. 1.

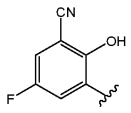
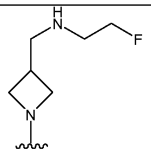
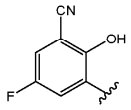
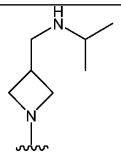
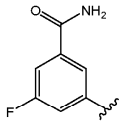
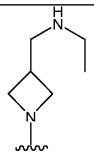
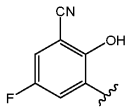
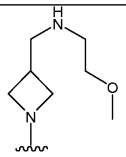
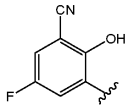
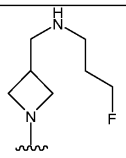
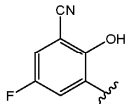
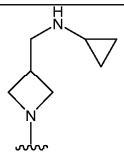
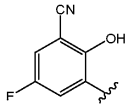
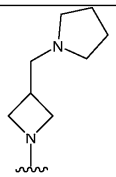
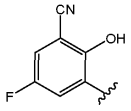
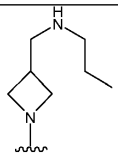
Таблица 2

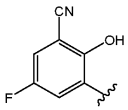
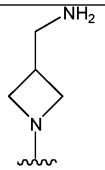
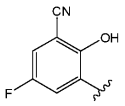
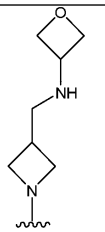
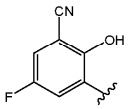
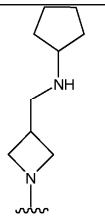
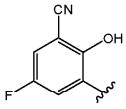
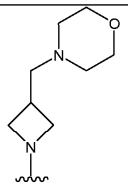
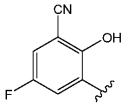
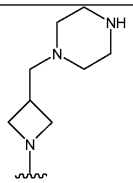
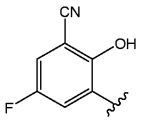
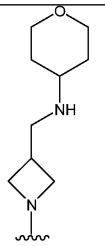


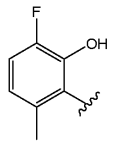
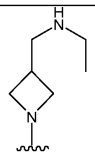
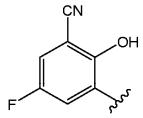
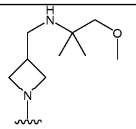
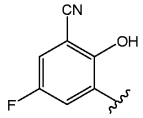
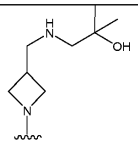
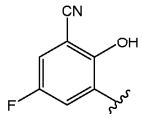
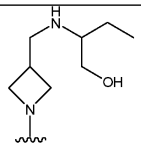
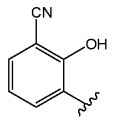
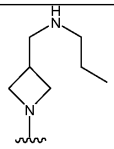
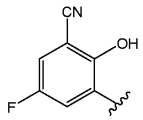
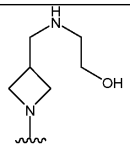
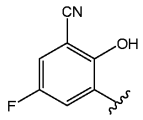
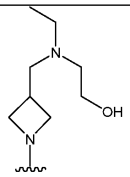
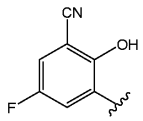
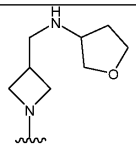
№ соед.	R^B	A	R^a	R^b
2-1			3-F	5-CH_3
2-2			3-F	5-F
2-3		 (рацемическое)	3-F	5-F
2-4		 (рацемическое)	3-F	5-F
2-5			3-F	5-F
2-6			3-F	5-F
2-7			3-F	5-CH_3

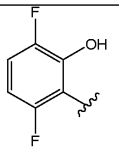
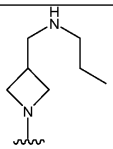
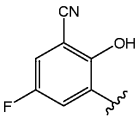
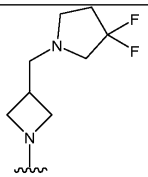
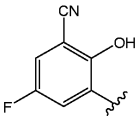
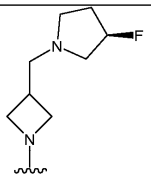
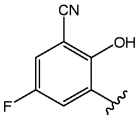
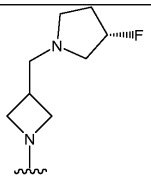
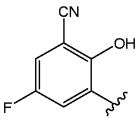
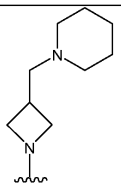
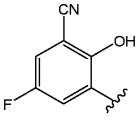
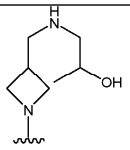
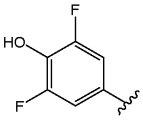
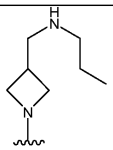
2-8			3-F	5-CH_3
2-9			3-F	5-CH_3
2-10			3-F	5-F
2-11	H		3-Cl	5-Cl
2-12			3-F	5-CH_3
2-13			3-Cl	5-CH_3
2-14			3-F	5-CH_3
2-15			3-Cl	5-CH_3
2-16			3-F	5-CH_3

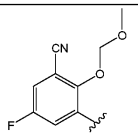
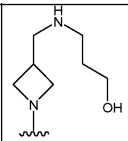
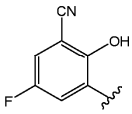
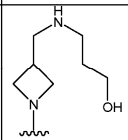
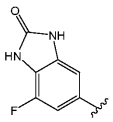
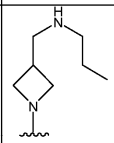
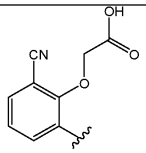
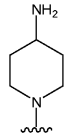
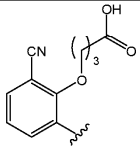
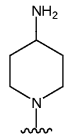
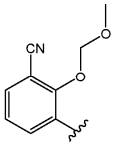
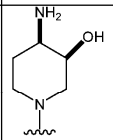
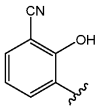
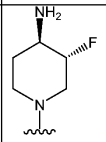
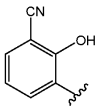
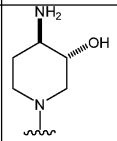
2-17			3-F	5-CH_3
2-18			3-F	5-CH_3
2-19		 рацемическое	3-F	5-F
2-20		 рацемическое	3-Cl	5-F
2-21			3-F	5-F
2-22			3-Cl	5-CH_3
2-23			3-F	5-F

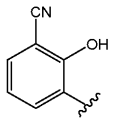
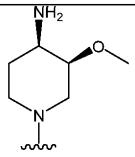
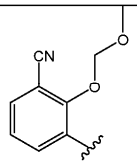
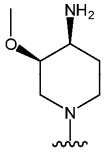
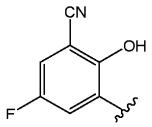
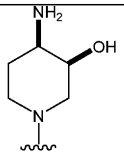
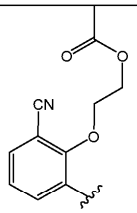
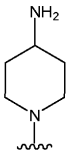
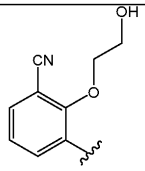
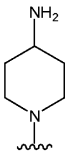
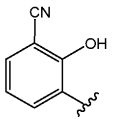
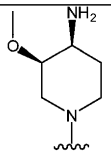
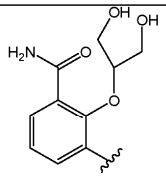
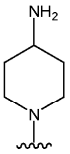
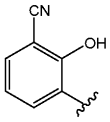
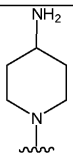
2-24			3-F	5-CH_3
2-25			3-F	5-CH_3
2-26			3-F	5-CH_3
2-27			3-F	5-CH_3
2-28			3-F	5-CH_3
2-29			3-F	5-CH_3
2-30			3-F	5-CH_3
2-31			3-F	5-CH_3

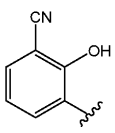
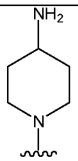
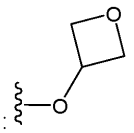
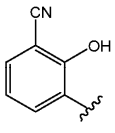
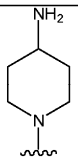
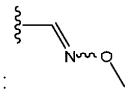
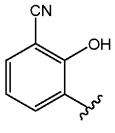
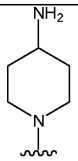
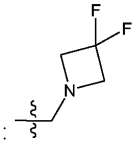
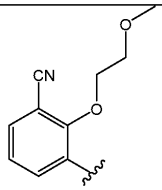
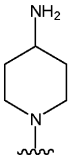
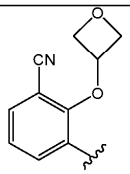
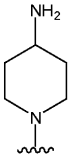
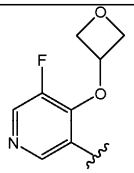
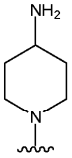
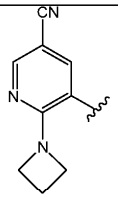
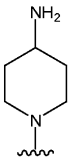
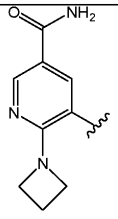
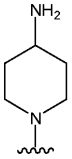
2-32			3-Cl	5-CH_3
2-33			3-F	5-CH_3
2-34			3-F	5-CH_3
2-35			3-F	5-CH_3
2-36			3-F	5-CH_3
2-37			3-F	5-CH_3

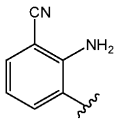
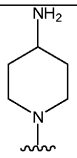
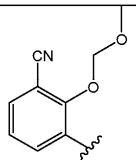
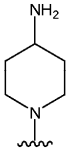
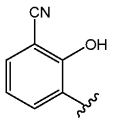
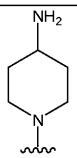
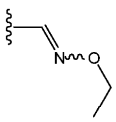
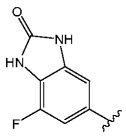
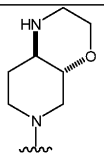
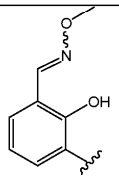
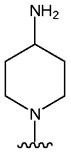
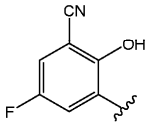
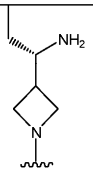
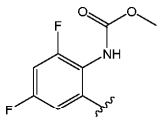
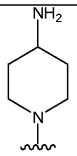
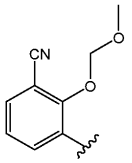
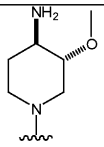
2-38			3-F	5-CH_3
2-39			3-F	5-CH_3
2-40			3-F	5-CH_3
2-41			3-F	5-CH_3
2-42			3-F	5-CH_3
2-43			3-F	5-CH_3
2-44			3-F	5-CH_3
2-45			3-F	5-CH_3

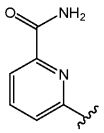
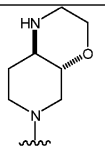
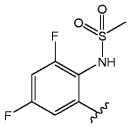
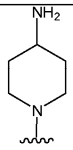
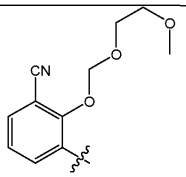
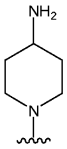
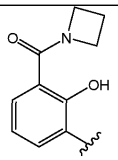
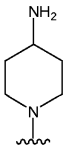
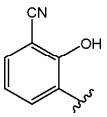
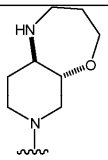
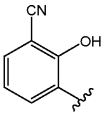
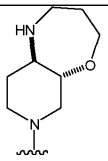
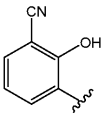
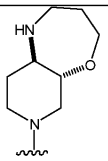
2-46			3-F	5-CH_3
2-47			3-F	5-CH_3
2-48			3-F	5-CH_3
2-49			3-F	5-CH_3
2-50			3-F	5-CH_3
2-51			3-F	5-CH_3
2-52			3-F	5-CH_3

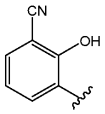
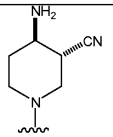
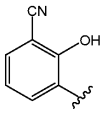
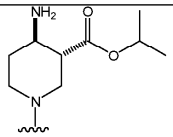
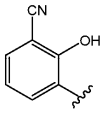
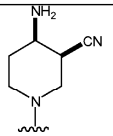
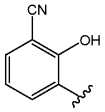
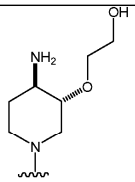
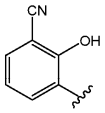
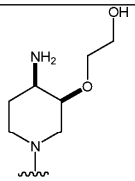
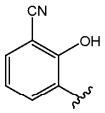
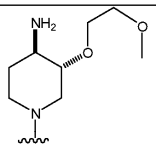
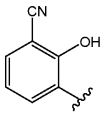
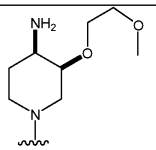
2-53			3-F	5-CH_3
2-54			3-F	5-CH_3
2-55			3-F	5-CH_3
2-56			3-F	3-F
2-57			3-F	3-F
2-58		 рацемическое	3-F	3-F
2-59			3-F	3-F
2-60		 рацемическое	3-F	3-F

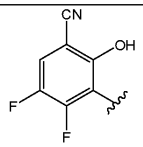
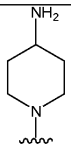
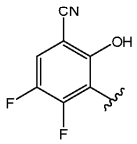
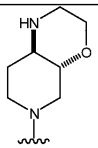
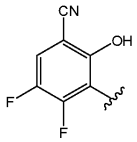
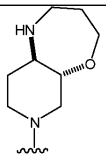
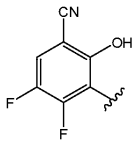
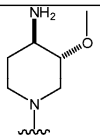
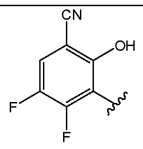
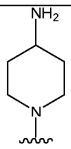
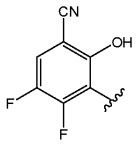
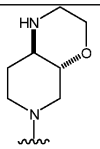
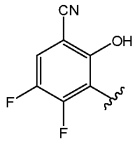
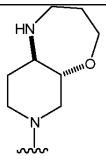
2-61			3-F	3-F
2-62			3-F	3-F
2-63		 рацемическое	3-F	3-F
2-64			3-F	3-F
2-65			3-F	3-F
2-66			3-F	3-F
2-67			3-F	3-F
2-68			3-F	5-$OCH_2CH_2OCH_3$

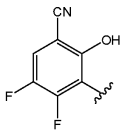
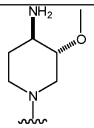
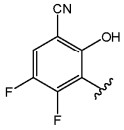
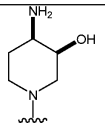
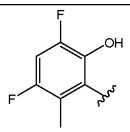
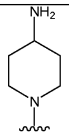
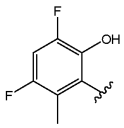
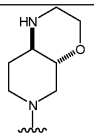
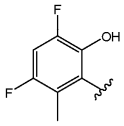
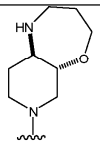
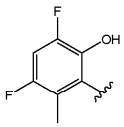
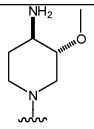
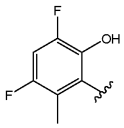
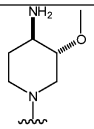
2-69			3-F	5: 
2-70			3-F	5: 
2-71			3-F	5: 
2-72			3-F	3-F
2-73			3-F	3-F
2-74			3-F	3-F
2-75			3-F	3-F
2-76			3-F	3-F

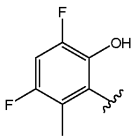
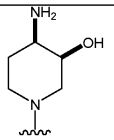
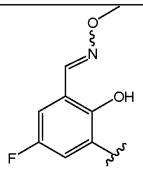
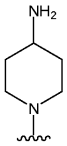
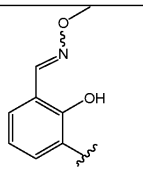
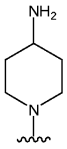
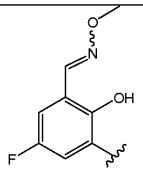
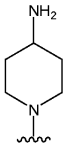
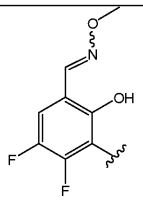
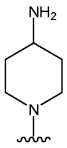
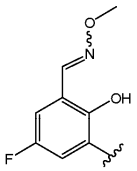
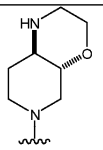
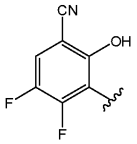
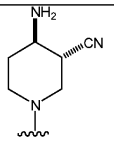
2-77			3-F	3-F
2-78			3-F	3-F
2-79			3-F	5: 
2-80		 рацемическое	3-F	5-F
2-81			3-F	5-F
2-82			3-F	5-CH_3
2-83			3-F	5-F
2-84		 рацемическое	3-F	5-F

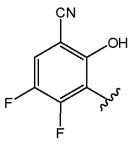
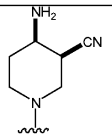
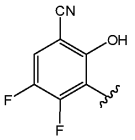
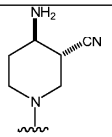
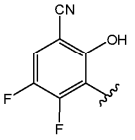
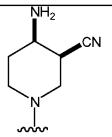
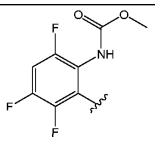
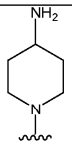
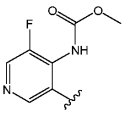
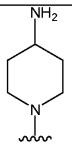
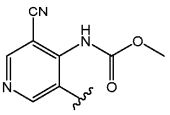
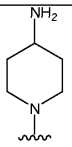
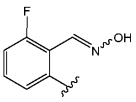
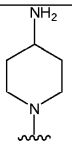
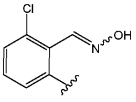
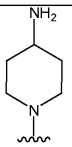
2-85		 рацемическое	3-F	5-F
2-86			3-F	5-F
2-87			3-F	5-F
2-88			3-F	5-CH_3
2-89		 рацемическое	3-F	5-F
2-90		 рацемическое	3-F	5-CH_3
2-91		 рацемическое	3-F	5-OCH_3

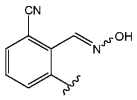
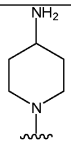
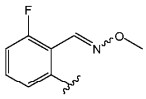
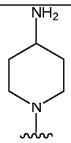
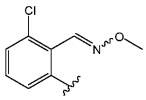
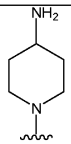
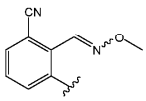
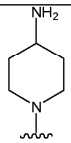
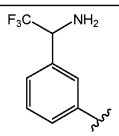
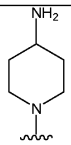
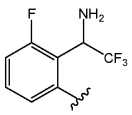
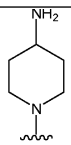
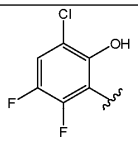
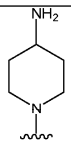
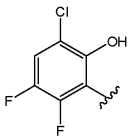
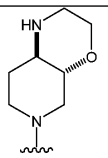
2-92		 рацемическое	3-F	5-F
2-93		 рацемическое	3-F	5-F
2-94		 рацемическое	3-F	5-F
2-95		 рацемическое	3-F	5-F
2-96		 рацемическое	3-F	5-F
2-97		 рацемическое	3-F	5-F
2-98			3-F	5-F

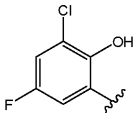
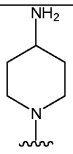
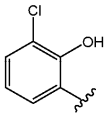
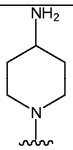
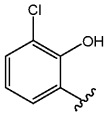
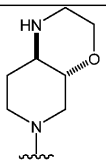
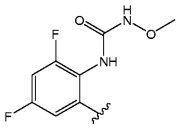
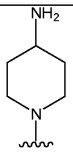
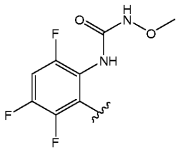
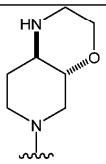
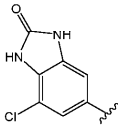
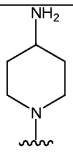
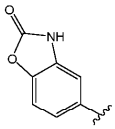
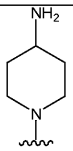
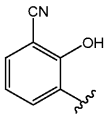
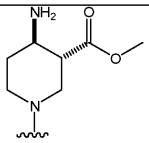
		рацемическое		
2-99			3-F	5-F
2-100		 рацемическое	3-F	5-F
2-101		 рацемическое	3-F	5-F
2-102		 рацемическое	3-F	5-F
2-103			3-F	5-CH_3
2-104		 рацемическое	3-F	5-CH_3
2-105		 рацемическое	3-F	5-CH_3

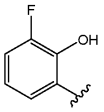
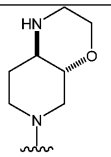
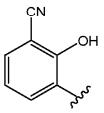
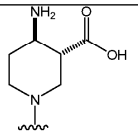
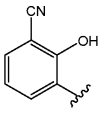
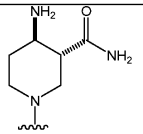
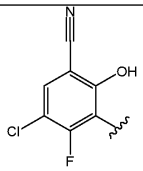
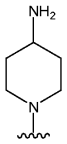
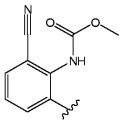
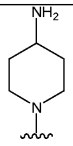
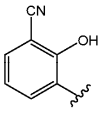
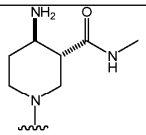
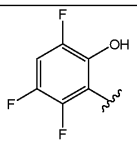
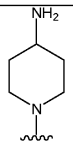
2-106		 рацемическое	3-F	5-CH_3
2-107		 рацемическое	3-F	5-OCH_3
2-108			3-F	5-F
2-109		 рацемическое	3-F	5-F
2-110		 рацемическое	3-F	5-F
2-111		 рацемическое	3-F	5-F
2-112		 рацемическое	3-F	5-CH_3

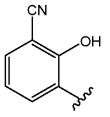
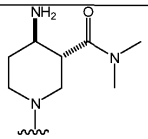
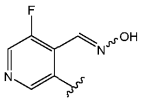
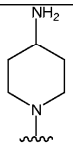
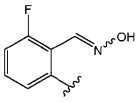
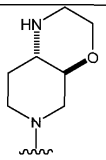
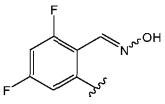
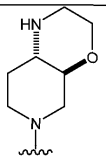
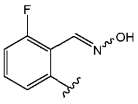
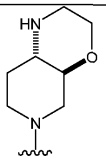
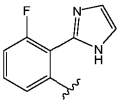
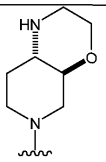
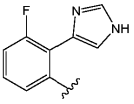
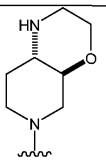
2-113		 рацемическое	3-F	5-OCH_3
2-114			3-F	5-F
2-115			3-F	5-CH_3
2-116			3-F	5-CH_3
2-117			3-F	5-CH_3
2-118		 рацемическое	3-F	5-CH_3
2-119		 рацемическое	3-F	5-F

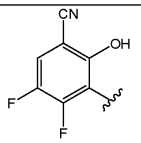
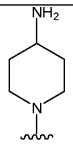
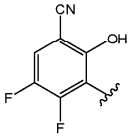
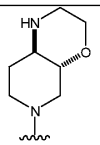
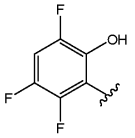
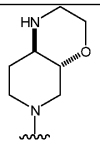
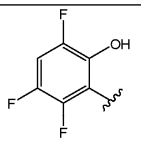
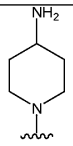
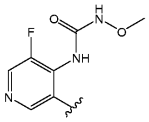
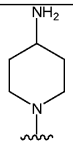
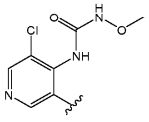
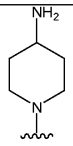
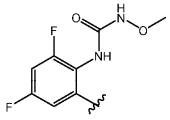
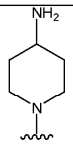
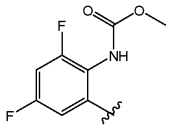
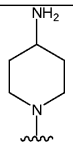
2-120		 рацемическое	3-F	5-F
2-121		 рацемическое	3-F	5-CH_3
2-122		 рацемическое	3-F	5-CH_3
2-123			3-F	5-F
2-124			3-F	5-F
2-125			3-F	5-F
2-126			3-F	5-F
2-127			3-F	5-F

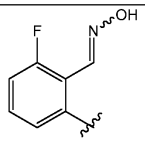
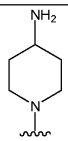
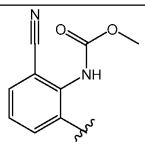
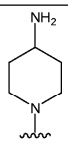
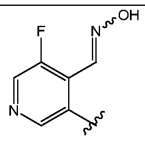
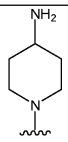
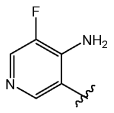
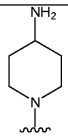
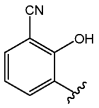
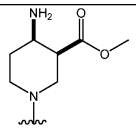
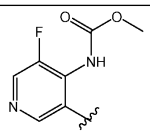
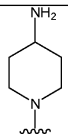
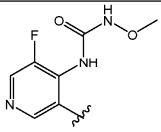
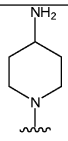
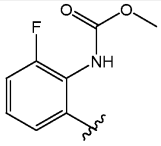
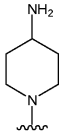
2-128			3-F	5-F
2-129			3-F	5-F
2-130			3-F	5-F
2-131			3-F	5-F
2-132			3-F	5-F
2-133			3-F	5-F
2-134			3-F	5-F
2-135		 рацемическое	3-F	5-F

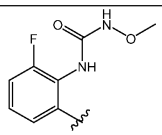
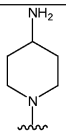
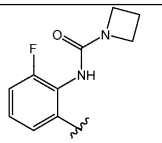
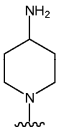
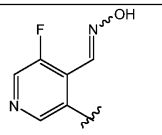
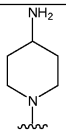
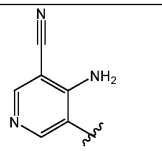
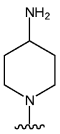
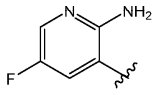
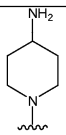
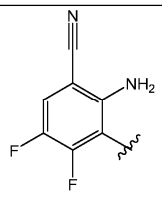
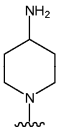
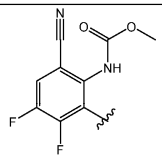
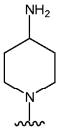
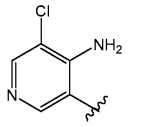
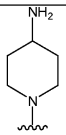
2-136			3-F	5-F
2-137			3-F	5-F
2-138		 рацемическое	3-F	5-F
2-139			3-F	5-F
2-140		 рацемическое	3-F	5-F
2-141			3-F	5-F
2-142			3-F	5-F
2-143		 рацемическое	3-F	5-F

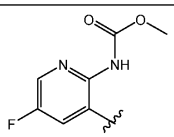
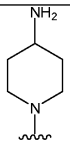
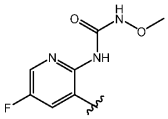
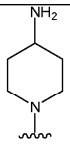
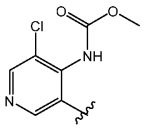
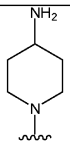
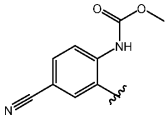
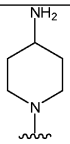
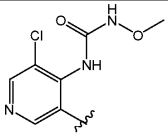
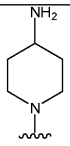
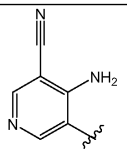
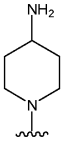
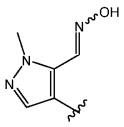
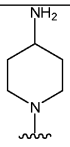
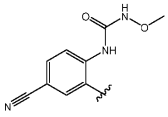
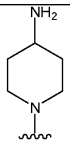
2-144		 рацемическое	3-F	5-F
2-145		 рацемическое	3-F	5-F
2-146		 рацемическое	3-F	5-F
2-147			3-F	5-F
2-148			3-F	5-F
2-149		 рацемическое	3-F	5-F
2-150			3-F	5-F

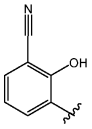
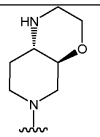
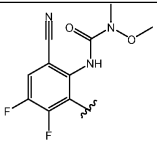
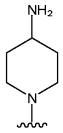
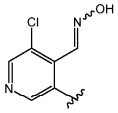
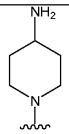
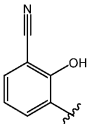
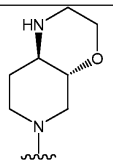
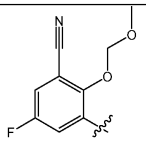
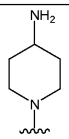
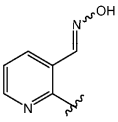
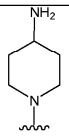
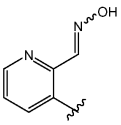
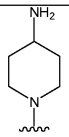
2-151		 рацемическое	3-F	5-F
2-152			3-F	5-F
2-153		 рацемическое	3-F	5-F
2-154		 рацемическое	3-F	5-F
2-155		 рацемическое	3-F	5-OCH$_3$
2-156		 рацемическое	3-F	5-OCH$_3$
2-157		 рацемическое	3-F	5-OCH$_3$

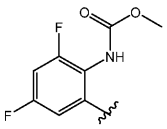
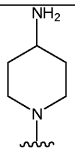
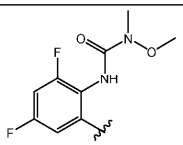
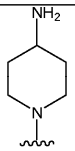
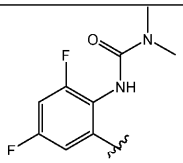
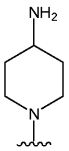
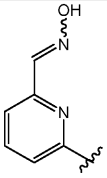
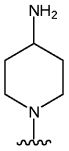
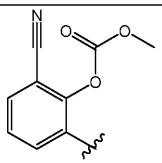
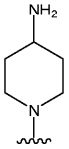
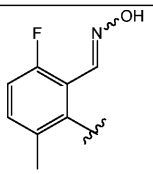
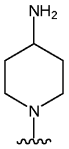
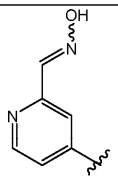
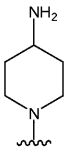
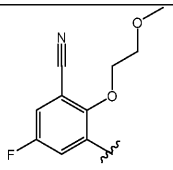
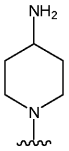
2-158			3-F	5-OCH_3
2-159		 рацемическое	3-F	5-OCH_3
2-160		 рацемическое	3-F	5-OCH_3
2-161			3-F	5-OCH_3
2-162			3-F	5-F
2-163			3-F	5-OCH_3
2-164			3-F	5-OCH_3
2-165			3-F	5-OCH_3

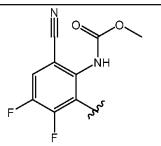
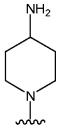
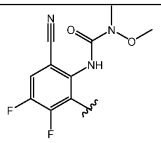
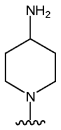
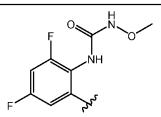
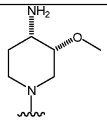
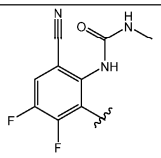
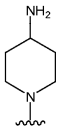
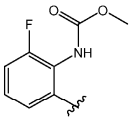
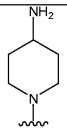
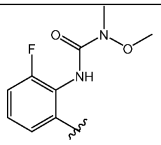
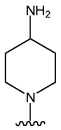
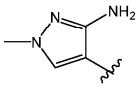
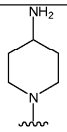
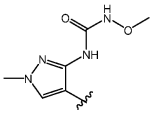
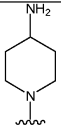
2-166			3-F	5-OCH_3
2-167			3-F	5-OCH_3
2-168			3-F	5-CH_3
2-169			3-F	5-CH_3
2-170		 рацемическое	3-F	5-F
2-171			3-F	5-CH_3
2-172			3-F	5-CH_3
2-173			3-F	5-OCH_3

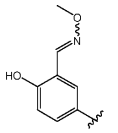
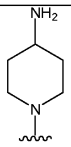
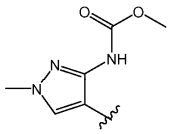
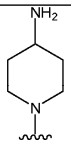
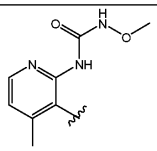
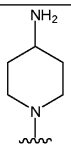
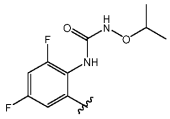
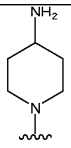
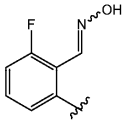
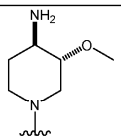
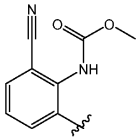
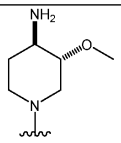
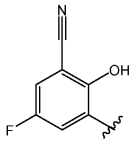
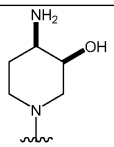
2-174			3-F	5-OCH_3
2-175			3-F	5-OCH_3
2-176			3-F	5-CF_3
2-177			3-F	5-F
2-178			3-F	5-CH_3
2-179			3-F	5-F
2-180			3-F	5-F
2-181			3-F	5-CH_3

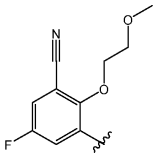
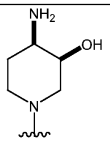
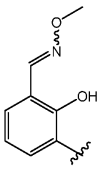
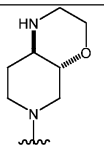
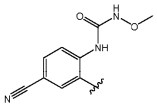
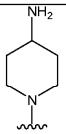
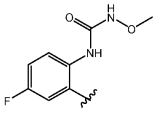
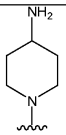
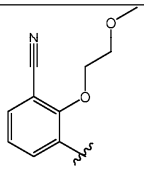
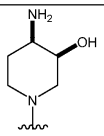
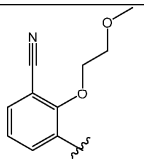
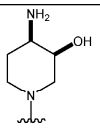
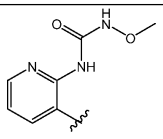
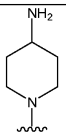
2-182			3-F	5-CH_3
2-183			3-F	5-CH_3
2-184			3-F	5-CH_3
2-185			3-F	5-F
2-186			3-F	5-CH_3
2-187			3-F	5-CH_3
2-188			3-F	5-F
2-189			3-F	5-F

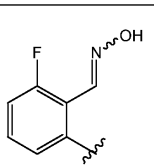
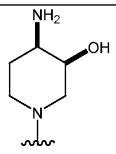
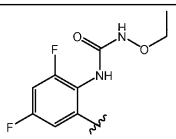
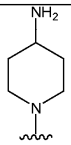
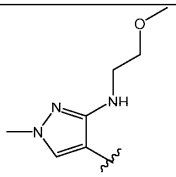
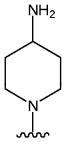
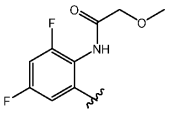
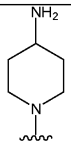
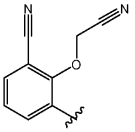
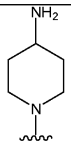
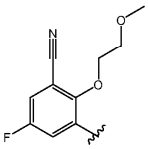
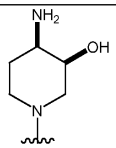
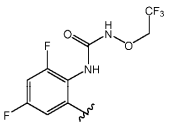
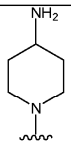
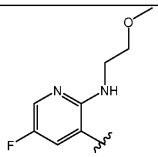
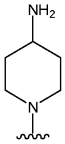
2-190		 Простой энантиомер	3-F	5-F
2-191			3-F	5-F
2-192			3-F	5-F
2-193		 Простой энантиомер	3-F	5-F
2-194			3-F	5-F
2-195			3-F	5-F
2-196			3-F	5-F

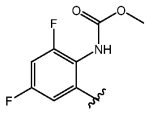
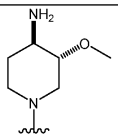
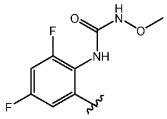
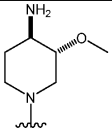
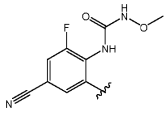
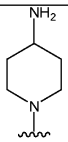
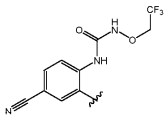
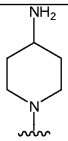
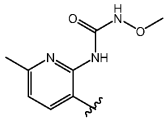
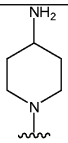
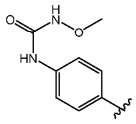
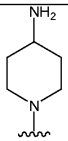
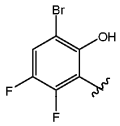
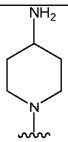
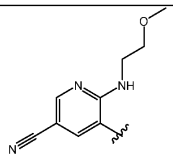
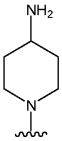
2-197			3-F	5-CH_3
2-198			3-F	5-CH_3
2-199			3-F	5-CH_3
2-200			3-F	5-F
2-201			3-F	5-F
2-202			3-F	5-F
2-203			3-F	5-F
2-204			3-F	5-CH_3

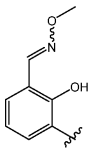
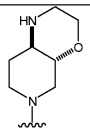
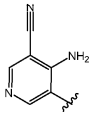
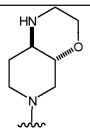
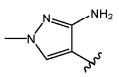
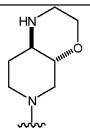
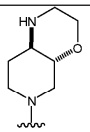
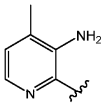
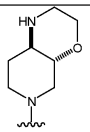
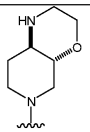
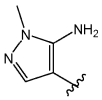
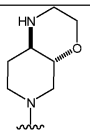
2-205			3-F	5-CH_3
2-206			3-F	5-CH_3
2-207			3-F	5-CH_3
2-208			3-F	5-CH_3
2-209			3-F	5-CH_3
2-210			3-F	5-CH_3
2-211			3-F	5-CH_3
2-212			3-F	5-CH_3

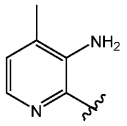
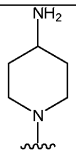
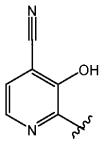
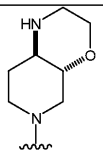
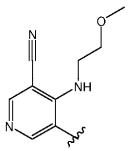
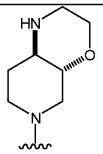
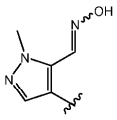
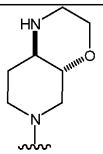
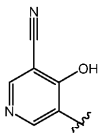
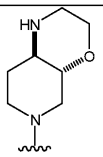
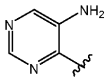
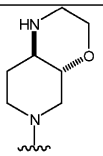
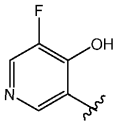
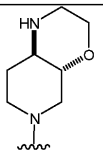
2-213			3-F	5-CH_3
2-214			3-F	5-CH_3
2-215			3-F	5-CH_3
2-216			3-F	5-CH_3
2-217		 рацемическое	3-F	5-CH_3
2-218		 рацемическое	3-F	5-CH_3
2-219		 рацемическое	3-F	5-CH_3

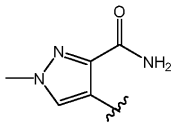
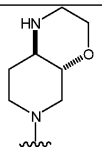
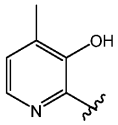
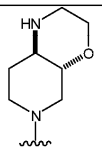
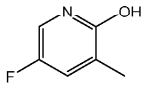
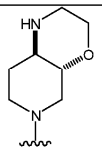
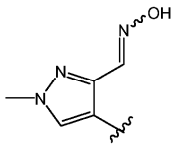
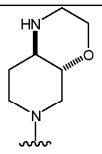
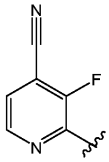
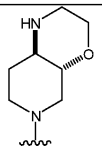
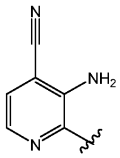
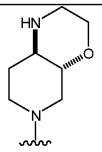
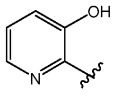
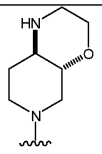
2-220		 рацемическое	3-F	5-CH_3
2-221		 рацемическое	3-F	5-CH_3
2-222			3-F	5-CH_3
2-223			3-F	5-CH_3
2-224		 рацемическое	3-F	5-CH_3
2-225		 рацемическое	3-F	5-F
2-226			3-F	5-CH_3

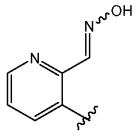
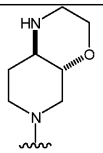
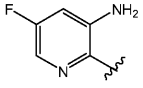
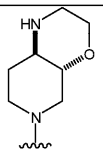
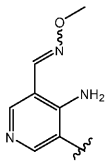
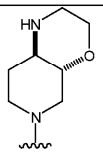
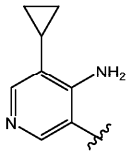
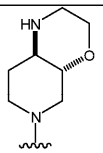
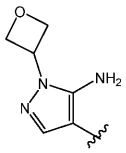
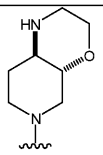
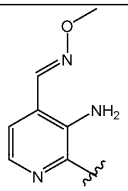
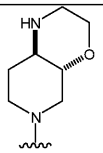
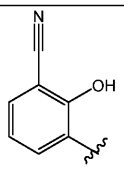
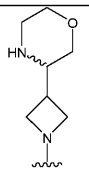
2-227		 рацемическое	3-F	5-F
2-228			3-F	5-CH_3
2-229			3-F	5-CH_3
2-230			3-F	5-CH_3
2-231			3-F	5-F
2-232		 рацемическое	3-F	5-F
2-233			3-F	5-CH_3
2-234			3-F	5-CH_3

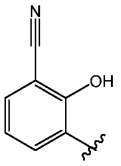
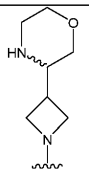
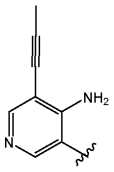
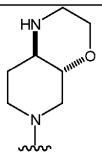
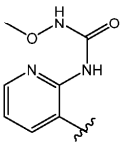
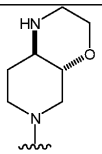
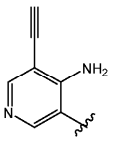
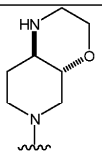
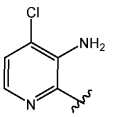
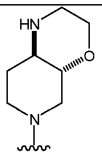
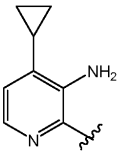
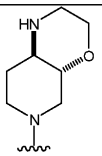
2-235		 рацемическое	3-F	5-CH_3
2-236		 рацемическое	3-F	5-CH_3
2-237			3-F	5-CH_3
2-238			3-F	5-F
2-239			3-F	5-CH_3
2-240			3-F	5-CH_3
2-241			3-F	5-F
2-242			3-F	5-CH_3

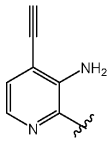
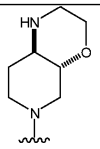
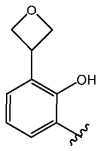
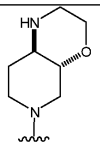
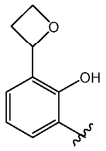
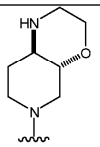
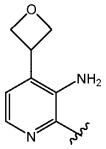
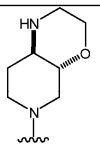
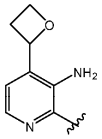
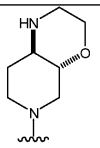
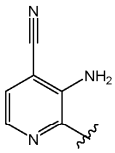
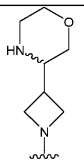
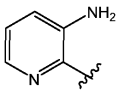
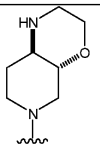
2-243		 рацемическое	3-F	5-F
2-244		 рацемическое	3-F	5-F
2-245		 рацемическое	3-F	5-F
2-246		 рацемическое	3-F	5-F
2-247		 рацемическое	3-F	5-F
2-248		 рацемическое	3-F	5-F
2-249		 рацемическое	3-F	5-F

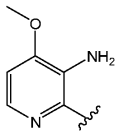
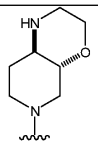
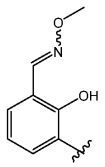
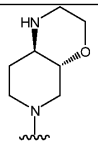
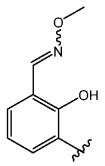
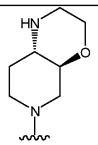
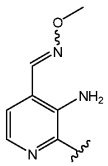
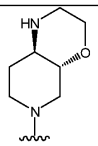
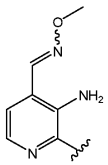
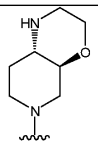
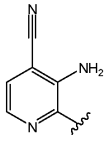
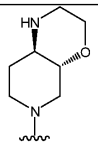
2-250			3-F	5-F
2-251		 рацемическое	3-F	5-F
2-252		 рацемическое	3-F	5-F
2-253		 рацемическое	3-F	5-F
2-254		 рацемическое	3-F	5-F
2-255		 рацемическое	3-F	5-F
2-256		 рацемическое	3-F	5-F

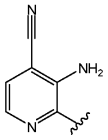
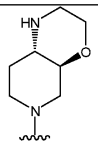
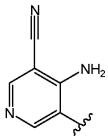
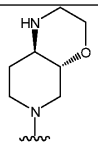
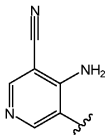
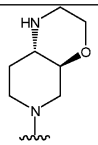
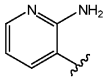
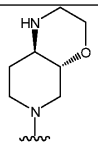
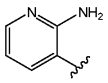
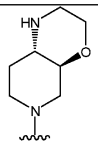
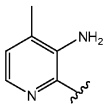
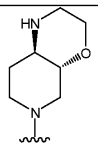
2-257		 рацемическое	3-F	5-F
2-258		 рацемическое	3-F	5-F
2-259		 рацемическое	3-F	5-F
2-260		 рацемическое	3-F	5-F
2-261		 рацемическое	3-F	5-F
2-262		 рацемическое	3-F	5-F
2-263		 рацемическое	3-F	5-F

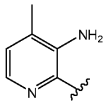
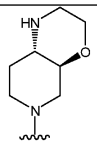
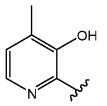
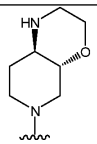
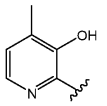
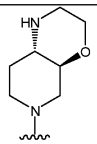
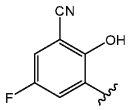
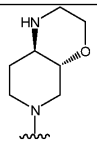
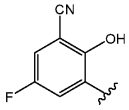
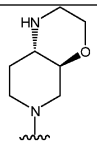
2-264		 рацемическое	3-F	5-F
2-265		 рацемическое	3-F	5-F
2-266		 рацемическое	3-F	5-F
2-267		 рацемическое	3-F	5-F
2-268		 рацемическое	3-F	5-F
2-269		 рацемическое	3-F	5-F
2-270			3-F	5-Me

		рацемическое		
2-271		 рацемическое	3-F	5-F
2-272		 рацемическое	3-F	5-F
2-273		 рацемическое	3-F	5-F
2-274		 рацемическое	3-F	5-F
2-275		 рацемическое	3-F	5-F
2-276		 рацемическое	3-F	5-F

2-277		 рацемическое	3-F	5-F
2-278		 рацемическое	3-F	5-F
2-279		 рацемическое	3-F	5-F
2-280		 рацемическое	3-F	5-F
2-281		 рацемическое	3-F	5-F
2-282		 рацемическое	3-F	5-F
2-283			3-F	5-F

		рацемическое		
2-284		 рацемическое	3-F	5-F
2-285		 Простой энантиомер	3-F	5-F
2-286		 Простой энантиомер	3-F	5-F
2-287		 Простой энантиомер	3-F	5-F
2-288		 Простой энантиомер	3-F	5-F
2-289		 Простой	3-F	5-F

		энантиомер		
2-290		 Простой энантиомер	3-F	5-F
2-291		 Простой энантиомер	3-F	5-F
2-292		 Простой энантиомер	3-F	5-F
2-293		 Простой энантиомер	3-F	5-F
2-294		 Простой энантиомер	3-F	5-F
2-295			3-F	5-F

		Простой энантиомер		
2-296		 Простой энантиомер	3-F	5-F
2-297		 Простой энантиомер	3-F	5-F
2-298		 Простой энантиомер	3-F	5-F
2-299		 Простой энантиомер	3-F	5-F
2-300		 Простой энантиомер	3-F	5-F

Соединения в табл. 2 называются:

2-1: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-2-

гидроксибензонитрил;

2-2: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрил;

2-3: 3-{4-[транс-4-амино-3-метоксипиперидин-1-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-2-гидроксибензонитрил;

2-4: 3-{4-[транс-4-амино-3-метоксипиперидин-1-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}бензонитрил;

2-5: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]бензонитрил;

2-6: 2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]фенол;

2-7: 6-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]пиридин-2-карбоксамид;

2-8: 4-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-2,3-дигидро-1Н-1,3-бензодиазол-2-он;

2-9: 5-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-2,3-дигидро-1Н-1,3-бензодиазол-2-он;

2-10: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-5-фтор-2-гидроксибензонитрил;

2-11: 1-[3-(3,5-дихлорфенил)хинолин-4-ил]пиперидин-4-амин;

2-12: 3-{4-[3-(аминометил)азетидин-1-ил]-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил}-2-гидроксибензонитрил;

2-13: 3-{4-[3-(аминометил)азетидин-1-ил]-3-(3-хлор-5-метилфенил)хинолин-6-ил}-2-гидроксибензонитрил;

2-14: 3-{4-[3-(аминометил)-3-метилазетидин-1-ил]-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил}-5-фторбензамид;

2-15: 3-{4-[3-(аминометил)-3-метилазетидин-1-ил]-3-(3-хлор-5-метилфенил)хинолин-6-ил}-5-фтор-2-гидроксибензонитрил;

2-16: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-5-фтор-2-гидроксибензонитрил;

2-17: 3-{4-[3-(аминометил)азетидин-1-ил]-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил}-5-фтор-2-гидроксибензонитрил;

2-18: 3-(4-{3-[(этиламино)метил]азетидин-1-ил}-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил)-5-фтор-2-гидроксибензонитрил.

2-19: 3-{4-[транс-октагидро-1Н-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-2-гидроксибензонитрил;

2-20: 3-{4-[транс-октагидро-1Н-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3-фтор-5-

метилфенил)хинолин-6-ил}-2-гидроксибензонитрил;

2-21: 3-{4-[3-(аминометил)азетидин-1-ил]-3-(3-хлор-5-фторфенил)хинолин-6-ил}-5-фтор-2-гидроксибензонитрил;

2-22: 3-{4-[3-(аминометил)азетидин-1-ил]-3-(3-хлор-5-метилфенил)хинолин-6-ил}-5-фтор-2-гидроксибензонитрил;

2-23: 3-{4-[3-(аминометил)азетидин-1-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-5-фтор-2-гидроксибензонитрил;

2-24: 5-фтор-3-[3-(3-фтор-5-метилфенил)-4-(3-{[(2-фторэтил)амино]метил}азетидин-1-ил)хинолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрил;

2-25: 5-фтор-3-[3-(3-фтор-5-метилфенил)-4-(3-{[(пропан-2-ил)амино]метил}азетидин-1-ил)хинолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрил;

2-26: 3-(4-{3-[(этиламино)метил]азетидин-1-ил}-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил)-5-фторбензамид;

2-27: 3-[3-(3-фтор-5-метилфенил)-4-(3-{[(2-метоксиэтил)амино]метил}азетидин-1-ил)хинолин-6-ил]-5-фтор-2-гидроксибензонитрил;

2-28: 5-фтор-3-[3-(3-фтор-5-метилфенил)-4-(3-{[(3-фторпропил)амино]метил}азетидин-1-ил)хинолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрил;

2-29: 3-(4-{3-[(циклопропиламино)метил]азетидин-1-ил}-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил)-5-фтор-2-гидроксибензонитрил;

2-30: 5-фтор-3-[3-(3-фтор-5-метилфенил)-4-[3-(пирролидин-1-илметил)азетидин-1-ил]хинолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрил;

2-31: 5-фтор-3-[3-(3-фтор-5-метилфенил)-4-{3-[(пропиламино)метил]азетидин-1-ил}хинолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрил;

2-32: 3-{4-[3-(аминометил)азетидин-1-ил]-3-(3-хлор-5-метилфенил)хинолин-6-ил}-5-фтор-2-гидроксибензонитрил;

2-33: 5-фтор-3-[3-(3-фтор-5-метилфенил)-4-(3-{[(оксетан-3-ил)амино]метил}азетидин-1-ил)хинолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрил;

2-34: 3-(4-{3-[(циклопентиламино)метил]азетидин-1-ил}-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил)-5-фтор-2-гидроксибензонитрил;

2-35: 5-фтор-3-[3-(3-фтор-5-метилфенил)-4-[3-(морфолин-4-илметил)азетидин-1-ил]хинолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрил;

2-36: 3-[3-(3-фтор-5-метилфенил)-4-[3-(пиперазин-1-илметил)азетидин-1-ил]хинолин-6-ил]-5-фтор-2-гидроксибензонитрил;

2-37: 5-фтор-3-[3-(3-фтор-5-метилфенил)-4-(3-{[(оксан-4-ил)амино]метил}азетидин-1-ил)хинолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрил;

2-38: 2-(4-{3-[(этиламино)метил]азетидин-1-ил}-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил)-6-фтор-3-метилфенол;

2-39: 5-фтор-3-[3-(3-фтор-5-метилфенил)-4-(3-{[(1-метокси-2-метилпропан-2-ил)амино]метил}азетидин-1-ил)хинолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрил;

2-40: 5-фтор-3-[3-(3-фтор-5-метилфенил)-4-(3-{[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]метил}азетидин-1-ил)хинолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрил;

2-41: 5-фтор-3-[3-(3-фтор-5-метилфенил)-4-(3-{[(1-гидроксибутан-2-ил)амино]метил}азетидин-1-ил)хинолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрил;

2-42: 3-[3-(3-фтор-5-метилфенил)-4-{3-[(пропиламино)метил]азетидин-1-ил}хинолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрил;

2-43: 5-фтор-3-[3-(3-фтор-5-метилфенил)-4-(3-{[(2-гидроксиэтил)амино]метил}азетидин-1-ил)хинолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрил;

2-44: 3-[4-(3-{[этил(2-гидроксиэтил)амино]метил}азетидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-5-фтор-2-гидроксибензонитрил;

2-45: 5-фтор-3-[3-(3-фтор-5-метилфенил)-4-(3-{[(оксолан-3-ил)амино]метил}азетидин-1-ил)хинолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрил;

2-46: 3,6-дифтор-2-[3-(3-фтор-5-метилфенил)-4-{3-[(пропиламино)метил]азетидин-1-ил}хинолин-6-ил]фенол;

2-47: 3-(4-{3-[(3,3-дифторпирролидин-1-ил)метил]азетидин-1-ил}-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил)-5-фтор-2-гидроксибензонитрил;

2-48: 5-фтор-3-[3-(3-фтор-5-метилфенил)-4-(3-{[(3R)-3-фторпирролидин-1-ил]метил}азетидин-1-ил)хинолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрил;

2-49: 5-фтор-3-[3-(3-фтор-5-метилфенил)-4-(3-{[(3S)-3-фторпирролидин-1-ил]метил}азетидин-1-ил)хинолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрил;

2-50: 5-фтор-3-[3-(3-фтор-5-метилфенил)-4-[3-(пиперидин-1-илметил)азетидин-1-ил]хинолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрил;

2-51: 5-фтор-3-[3-(3-фтор-5-метилфенил)-4-(3-{[(2-гидроксипропил)амино]метил}азетидин-1-ил)хинолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрил;

2-52: 2,6-дифтор-4-[3-(3-фтор-5-метилфенил)-4-{3-[(пропиламино)метил]азетидин-1-ил}хинолин-6-ил]фенол;

2-53: 5-фтор-3-[3-(3-фтор-5-метилфенил)-4-(3-{[(3-гидроксипропил)амино]метил}азетидин-1-ил)хинолин-6-ил]-2-(метоксиметокси)бензонитрил;

2-54: 5-фтор-3-[3-(3-фтор-5-метилфенил)-4-(3-{[(3-гидроксипропил)амино]метил}азетидин-1-ил)хинолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрил;

2-55: 4-фтор-6-[3-(3-фтор-5-метилфенил)-4-{3-[(пропиламино)метил]азетидин-1-ил}хинолин-6-ил]-2,3-дигидро-1H-1,3-бензодиазол-2-он;

2-56: 2-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-6-цианофенокси}уксусная кислота;

2-57: 4-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-6-цианофенокси}бутановая кислота;

2-58: 3-{4-[цис-4-амино-3-гидроксипиперидин-1-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-2-(метоксиметокси)бензонитрил;

2-59: 3-{4-[(3R, 4R)-4-амино-3-фторпиперидин-1-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-2-гидроксибензонитрил;

2-60: 3-{4-[цис-4-амино-3-гидроксипиперидин-1-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-2-гидроксибензонитрил;

2-61: 3-{4-[(3S,4R)-4-амино-3-метоксипиперидин-1-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-2-гидроксибензонитрил;

2-62: 3-{4-[(3R,4S)-4-амино-3-метоксипиперидин-1-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-2-(метоксиметокси)бензонитрил;

2-63: 3-{4-[цис-4-амино-3-гидроксипиперидин-1-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-5-фтор-2-гидроксибензонитрил;

2-64: 2-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-6-цианофенокси}этилацетат;

2-65: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2-(2-гидроксиэтокси)бензонитрил;

2-66: 3-{4-[(3R,4S)-4-амино-3-метоксипиперидин-1-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-2-гидроксибензонитрил;

2-67: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2-[(1,3-дигидроксипропан-2-ил)окси]бензамид;

2-68: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-[3-фтор-5-(2-метоксиэтокси)фенил]хинолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрил;

2-69: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-[3-фтор-5-(оксетан-3-илокси)фенил]хинолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрил;

2-70: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-{3-фтор-5-[(1E)-(метоксиимино)метил]фенил}хинолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрил;

2-71: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-{3-[(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил]-5-фторфенил}хинолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрил;

2-72: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2-(2-

метоксиэтокси)бензонитрил;

2-73: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2-(оксетан-3-илокси)бензонитрил;

2-74: 1-[3-(3,5-дифторфенил)-6-[5-фтор-4-(оксетан-3-илокси)пиридин-3-ил]хинолин-4-ил]пиперидин-4-амин;

2-75: 5-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-6-(азетидин-1-ил)пиридин-3-карбонитрил;

2-76: 5-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-6-(азетидин-1-ил)пиридин-3-карбоксамид;

2-77: 2-амино-3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]бензонитрил;

2-78: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2-(метоксиметокси)бензонитрил;

2-79: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-{3-[(этоксиимино)метил]-5-фторфенил}хинолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрил;

2-80: 6-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-4-фтор-2,3-дигидро-1H-1,3-бензодиазол-2-он;

2-81: 2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-6-[-(метоксиимино)метил]фенол;

2-82: 3-(4-{3-[(1S)-1-аминопропил]азетидин-1-ил}-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил)-5-фтор-2-гидроксибензонитрил;

2-83: метил-N-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-4,6-дифторфенил}карбамат;

2-84: 3-{4-[транс-4-амино-3-метоксипиперидин-1-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-2-(метоксиметокси)бензонитрил;

2-85: 6-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}пиридин-2-карбоксамид;

2-86: N-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-4,6-дифторфенил}метансульфонамид;

2-87: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2-[(2-метоксиэтокси)метокси]бензонитрил;

2-88: 2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-6-(азетидин-1-карбонил)фенол;

2-89: 3-{4-[транс-декагидропиридо[3,4-b][1,4]оксазепин-7-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-2-гидроксибензонитрил;

2-90: 3-{4-[транс-декагидропиридо[3,4-b][1,4]оксазепин-7-ил]-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил}-2-гидроксибензонитрил;

2-91: 3-{4-[транс-декагидропиридо[3,4-b][1,4]оксазепин-7-ил]-3-(3-фтор-5-метоксифенил)хинолин-6-ил}-2-гидроксибензонитрил;

2-92: транс-4-амино-1-[6-(3-циано-2-гидроксифенил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил]пиперидин-3-карбонитрил;

2-93: пропан-2-ил-транс-4-амино-1-[3-(3,5-дифторфенил)-6-(3-этинил-2-гидроксифенил)хинолин-4-ил]пиперидин-3-карбоксилат;

2-94: цис-4-амино-1-[6-(3-циано-2-гидроксифенил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил]пиперидин-3-карбонитрил;

2-95: 3-{4-[транс-4-амино-3-(2-гидроксиэтокси)пиперидин-1-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-2-гидроксибензонитрил;

2-96: 3-{4-[цис-4-амино-3-(2-гидроксиэтокси)пиперидин-1-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-2-гидроксибензонитрил;

2-97: 3-{4-[транс-4-амино-3-(2-метоксиэтокси)пиперидин-1-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-2-гидроксибензонитрил;

2-98: 3-{4-[цис-4-амино-3-(2-метоксиэтокси)пиперидин-1-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-2-гидроксибензонитрил;

2-99: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-4,5-дифтор-2-гидроксибензонитрил;

2-100: 3-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-4,5-дифтор-2-гидроксибензонитрил;

2-101: 3-{4-[транс-декагидропиридо[3,4-b][1,4]оксазепин-7-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-4,5-дифтор-2-гидроксибензонитрил;

2-102: 3-{4-[транс-4-амино-3-метоксипиперидин-1-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-4,5-дифтор-2-гидроксибензонитрил;

2-103: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-4,5-дифтор-2-гидроксибензонитрил;

2-104: 3-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил}-4,5-дифтор-2-гидроксибензонитрил;

2-105: 3-{4-[транс-декагидропиридо[3,4-b][1,4]оксазепин-7-ил]-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил}-4,5-дифтор-2-гидроксибензонитрил;

2-106: 3-{4-[транс-4-амино-3-метоксипиперидин-1-ил]-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил}-4,5-дифтор-2-гидроксибензонитрил;

2-107: 3-{4-[цис-4-амино-3-гидроксипиперидин-1-ил]-3-(3-фтор-5-

метоксифенил)хинолин-6-ил}-4,5-дифтор-2-гидроксибензонитрил;

2-108: 2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-4,6-дифтор-3-метилфенол;

2-109: 2-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-4,6-дифтор-3-метилфенол;

2-110: 2-{4-[транс-декагидропиридо[3,4-b][1,4]оксазепин-7-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-4,6-дифтор-3-метилфенол;

2-111: 2-{4-[транс-4-амино-3-метоксипиперидин-1-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-4,6-дифтор-3-метилфенол;

2-112: 2-{4-[транс-4-амино-3-метоксипиперидин-1-ил]-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил}-4,6-дифтор-3-метилфенол;

2-113: цис-4-амино-1-[6-(3,5-дифтор-2-гидрокси-6-метилфенил)-3-(3-фтор-5-метоксифенил)хинолин-4-ил]пиперидин-3-ол;

2-114: 2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-4-фтор-6-[(метоксиимино)метил]фенол;

2-115: 2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-6-[(метоксиимино)метил]фенол;

2-116: 2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-4-фтор-6-[(метоксиимино)метил]фенол;

2-117: 2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-3,4-дифтор-6-[(метоксиимино)метил]фенол;

2-118: 2-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил}-4-фтор-6-[(1E)-(метоксиимино)метил]фенол;

2-119: транс-4-амино-1-[6-(3-циано-5,6-дифтор-2-гидроксифенил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил]пиперидин-3-карбонитрил;

2-120: цис-4-амино-1-[6-(3-циано-5,6-дифтор-2-гидроксифенил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил]пиперидин-3-карбонитрил;

2-121: транс-4-амино-1-[6-(3-циано-5,6-дифтор-2-гидроксифенил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-4-ил]пиперидин-3-карбонитрил;

2-122: цис-4-амино-1-[6-(3-циано-5,6-дифтор-2-гидроксифенил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-4-ил]пиперидин-3-карбонитрил;

2-123: метил-N-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-3,4,6-трифторфенил}карбамат;

2-124: метил-N-{3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-5-фторпиридин-4-ил}карбамат;

2-125: метил-N-{3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-5-цианопиридин-4-ил}карбамат;

2-126: 1-[3-(3,5-дифторфенил)-6-{3-фтор-2-[(гидроксиимино)метил]фенил}хинолин-4-ил]пиперидин-4-амин;

2-127: 1-(6-{3-хлор-2-[(гидроксиимино)метил]фенил}-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил)пиперидин-4-амин;

2-128: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2-[(гидроксиимино)метил]бензонитрил;

2-129: 1-[3-(3,5-дифторфенил)-6-{3-фтор-2-[(метоксиимино)метил]фенил}хинолин-4-ил]пиперидин-4-амин;

2-130: 1-(6-{3-хлор-2-[(метоксиимино)метил]фенил}-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил)пиперидин-4-амин;

2-131: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2-[(1E)-(метоксиимино)метил]бензонитрил;

2-132: 1-{6-[3-(1-амино-2,2,2-трифторэтил)фенил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил}пиперидин-4-амин;

2-133: 1-{6-[2-(1-амино-2,2,2-трифторэтил)-3-фторфенил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил}пиперидин-4-амин;

2-134: 2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-6-хлор-3,4-дифторфенол;

2-135: 2-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-6-хлор-3,4-дифторфенол;

2-136: 2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-6-хлор-4-фторфенол;

2-137: 2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-6-хлорфенол;

2-138: 2-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-6-хлорфенол;

2-139: 1-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-4,6-дифторфенил}-3-метоксимочевина;

2-140: 1-(2-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-4,6-дифторфенил)-3-метоксимочевина;

2-141: 6-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-4-хлор-2,3-дигидро-1H-1,3-бензодиазол-2-он;

2-142: 5-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2,3-

дигидро-1,3-бензоксазол-2-он;

2-143: метил-транс-4-амино-1-[6-(3-циано-2-гидроксифенил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил]пиперидин-3-карбоксилат;

2-144: 2-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-6-фторфенол;

2-145: транс-4-амино-1-[6-(3-циано-2-гидроксифенил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил]пиперидин-3-карбоновая кислота;

2-146: транс-4-амино-1-[6-(3-циано-2-гидроксифенил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил]пиперидин-3-карбоксамид;

2-147: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-5-хлор-4-фтор-2-гидроксибензонитрил;

2-148: метил-N-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-6-цианофенил}карбамат;

2-149: транс-4-амино-1-[6-(3-циано-2-гидроксифенил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил]-N-метилпиперидин-3-карбоксамид;

2-150: 2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-3,4,6-трифторфенол;

2-151: транс-4-амино-1-[6-(3-циано-2-гидроксифенил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил]-N,N-диметилпиперидин-3-карбоксамид;

2-152: 1-[3-(3,5-дифторфенил)-6-{5-фтор-4-[(гидроксиимино)метил]пиридин-3-ил}хинолин-4-ил]пиперидин-4-амин;

2-153: N-[(2-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-6-фторфенил)метилиден]гидроксиламин;

2-154: N-[(2-{4-[(транс)-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-4,6-дифторфенил)метилиден]гидроксиламин;

2-155: N-[(2-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3-фтор-5-метоксифенил)хинолин-6-ил}-6-фторфенил)метилиден]гидроксиламин;

2-156: 4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-6-[3-фтор-2-(1H-имидазол-2-ил)фенил]-3-(3-фтор-5-метоксифенил)хинолин;

2-157: 4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-6-[3-фтор-2-(1H-имидазол-5-ил)фенил]-3-(3-фтор-5-метоксифенил)хинолин;

2-158: 3-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3-фтор-5-метоксифенил)хинолин-6-ил}-4,5-дифтор-2-гидроксибензонитрил;

2-159: 3-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3-фтор-5-метоксифенил)хинолин-6-ил}-4,5-дифтор-2-гидроксибензонитрил;

2-160: 2-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3-фтор-5-метоксифенил)хинолин-6-ил}-3,4,6-трифторфенол;

2-161: 1-[3-(3-фтор-5-метоксифенил)-6-(2,3,5-трифтор-6-гидроксифенил)хинолин-4-ил]пиперидин-4-ол;

2-162: 1-{3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-5-гидроксипиридин-4-ил}-3-метоксимочевина;

2-163: 1-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метоксифенил)хинолин-6-ил]-6-хлорфенил}-3-метоксимочевина;

2-164: 1-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метоксифенил)хинолин-6-ил]-4,6-дифторфенил}-3-метоксимочевина;

2-165: метил-N-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метоксифенил)хинолин-6-ил]-4,6-дифторфенил}карбамат;

2-166: 1-(6-{3-фтор-2-[(гидроксиимино)метил]фенил}-3-(3-фтор-5-метоксифенил)хинолин-4-ил)пиперидин-4-амин;

2-167: метил-N-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метоксифенил)хинолин-6-ил]-6-цианофенил}карбамат;

2-168: 1-(6-{5-фтор-4-[(гидроксиимино)метил]пиридин-3-ил}-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-4-ил)пиперидин-4-амин;

2-169: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-5-фторпиридин-4-амин;

2-170: метил-(транс)-4-амино-1-[6-(3-циано-2-гидроксифенил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил]пиперидин-3-карбоксилат;

2-171: метил-N-{3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-5-фторпиридин-4-ил}карбамат;

2-172: 1-{3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-5-фторпиридин-4-ил}-3-метоксимочевина;

2-173: метил-N-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метоксифенил)хинолин-6-ил]-6-фторфенил}карбамат;

2-174: 1-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метоксифенил)хинолин-6-ил]-6-фторфенил}-3-метоксимочевина;

2-175: N-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метоксифенил)хинолин-6-ил]-6-фторфенил}азетидин-1-карбоксамид;

2-176: 1-(6-{5-фтор-4-[(гидроксиимино)метил]пиридин-3-ил}-3-[3-фтор-5-(трифторметил)фенил]хинолин-4-ил)пиперидин-4-амин;

2-177: 4-амино-5-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-

ил]пиридин-3-карбонитрил;

2-178: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-5-фторпиридин-2-амин;

2-179: 2-амино-3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-4,5-дифторбензонитрил;

2-180: метил-N-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-6-циано-3,4-дифторфенил}карбамат;

2-181: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-5-хлорпиридин-4-амин;

2-182: метил-N-{3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-5-фторпиридин-2-ил}карбамат;

2-183: 1-{3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-5-фторпиридин-2-ил}-3-метоксимочевина;

2-184: метил-N-{3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-5-хлорпиридин-4-ил}карбамат;

2-185: метил-N-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-4-цианофенил}карбамат;

2-186: 1-{3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-5-хлорпиридин-4-ил}-3-метоксимочевина;

2-187: 4-амино-5-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]пиридин-3-карбонитрил;

2-188: 1-[3-(3,5-дифторфенил)-6-{5-[(гидроксиимино)метил]-1-метил-1H-пиразол-4-ил}хинолин-4-ил]пиперидин-4-амин;

2-189: 1-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-4-цианофенил}-3-метоксимочевина;

2-190: 3-{4-[(4αS,8αS)-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-2-гидроксибензонитрил;

2-191: 1-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-6-циано-3,4-дифторфенил}-3-метокси-3-метилмочевина;

2-192: 1-(6-{5-хлор-4-[(гидроксиимино)метил]пиридин-3-ил}-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил)пиперидин-4-амин;

2-193: 3-{4-[(4αR,8αR)-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-2-гидроксибензонитрил;

2-194: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-5-фтор-2-(метоксиметокси)бензонитрил;

2-195: 1-[3-(3,5-дифторфенил)-6-{3-[(гидроксиимино)метил]пиридин-2-ил}хинолин-4-ил]пиперидин-4-амин;

2-196: 1-[3-(3,5-дифторфенил)-6-{2-[(гидроксиимино)метил]пиридин-3-ил}хинолин-4-ил]пиперидин-4-амин;

2-197: метил-N-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-4,6-дифторфенил}карбамат;

2-198: 1-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-4,6-дифторфенил}-3-метокси-3-метилмочевина;

2-199: 1-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-4,6-дифторфенил}-3,3-диметилмочевина;

2-200: 1-[3-(3,5-дифторфенил)-6-{6-[(гидроксиимино)метил]пиридин-2-ил}хинолин-4-ил]пиперидин-4-амин;

2-201: 2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-6-цианофенилметилкарбонат;

2-202: 1-[3-(3,5-дифторфенил)-6-{3-фтор-2-[(гидроксиимино)метил]-6-метилфенил}хинолин-4-ил]пиперидин-4-амин;

2-203: 1-[3-(3,5-дифторфенил)-6-{2-[(гидроксиимино)метил]пиридин-4-ил}хинолин-4-ил]пиперидин-4-амин;

2-204: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-5-фтор-2-(2-метоксиэтокси)бензонитрил;

2-205: метил-N-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-6-циано-3,4-дифторфенил}карбамат;

2-206: 1-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-6-циано-3,4-дифторфенил}-3-метокси-3-метилмочевина;

2-207: 1-(2-{4-[цис-4-амино-3-метоксипиперидин-1-ил]-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил}-4,6-дифторфенил)-3-метоксимочевина;

2-208: 1-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-6-циано-3,4-дифторфенил}-3-метилмочевина;

2-209: метил-N-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-6-фторфенил}карбамат;

2-210: 1-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-6-фторфенил}-3-метокси-3-метилмочевина;

2-211: 1-[6-(3-амино-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-4-ил]пиперидин-4-амин;

2-212: 1-{4-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-1-

метил-1H-пиразол-3-ил}-3-метоксимочевина;

2-213: 4-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-2-[(метоксиимино)метил]фенол;

2-214: метил-N-{4-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-1-метил-1H-пиразол-3-ил}карбамат;

2-215: 1-{3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-4-метилпиридин-2-ил}-3-метоксимочевина;

2-216: 1-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-4,6-дифторфенил}-3-(пропан-2-илокси)мочевина;

2-217: транс-1-(6-{3-фтор-2-[(гидроксиимино)метил]фенил}-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-4-ил)-3-метоксипиперидин-4-амин;

2-218: метил-N-(2-{4-[транс-4-амино-3-метоксипиперидин-1-ил]-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил}-6-цианофенил)карбамат;

2-219: цис-3-{4-[4-амино-3-гидроксипиперидин-1-ил]-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил}-5-фтор-2-гидроксибензонитрил;

2-220: цис-3-{4-[4-амино-3-гидроксипиперидин-1-ил]-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил}-5-фтор-2-(2-метоксиэтокси)бензонитрил;

2-221: 2-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил}-6-[(метоксиимино)метил]фенол;

2-222: 1-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-4-цианофенил}-3-метоксимочевина;

2-223: 1-{3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-5-фторфенил}-3-метоксимочевина;

2-224: цис-3-{4-[4-амино-3-гидроксипиперидин-1-ил]-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил}-2-(2-метоксиэтокси)бензонитрил;

2-225: цис-3-{4-[4-амино-3-гидроксипиперидин-1-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-2-(2-метоксиэтокси)бензонитрил;

2-226: 1-{3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]пиридин-2-ил}-3-метоксимочевина;

2-227: цис-4-амино-1-(6-{3-фтор-2-[(гидроксиимино)метил]фенил}-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-4-ил)пиперидин-3-ол;

2-228: 1-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-4,6-дифторфенил}-3-этоксимочевина;

2-229: 1-[3-(3-фтор-5-метилфенил)-6-{3-[(2-метоксиэтил)амино]-1-метил-1H-пиразол-4-ил}хинолин-4-ил]пиперидин-4-амин;

2-230: N-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-4,6-дифторфенил}-2-метоксиацетамид;

2-231: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2-(цианометокси)бензонитрил;

2-232: цис-3-{4-[4-амино-3-гидроксипиперидин-1-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-5-фтор-2-(2-метоксиэтокси)бензонитрил;

2-233: 1-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-4,6-дифторфенил}-3-(2,2,2-трифторэтокси)мочевина;

2-234: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-5-фтор-N-(2-метоксиэтил)пиридин-2-амин;

2-235: метил-N-(2-{4-[транс-4-амино-3-метоксипиперидин-1-ил]-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил}-4,6-дифторфенил)карбамат;

2-236: 1-(2-{4-[транс-4-амино-3-метоксипиперидин-1-ил]-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил}-4,6-дифторфенил)-3-метоксимочевина;

2-237: 1-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-4-циано-6-фторфенил}-3-метоксимочевина;

2-238: 1-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-4-цианофенил}-3-(2,2,2-трифторэтокси)мочевина;

2-239: 1-{3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-6-метилпиридин-2-ил}-3-метоксимочевина;

2-240: 1-{4-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]фенил}-3-метоксимочевина;

2-241: 2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-6-бром-3,4-дифторфенол;

2-242: 5-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-6-[(2-метоксиэтил)амино]пиридин-3-карбонитрил;

2-243: 2-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-6-[(1E)-(метоксиимино)метил]фенол;

2-244: 5-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-4-аминопиридин-3-карбонитрил;

2-245: 4-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-1-метил-1H-пиразол-3-амин;

2-246: 3-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}пиридин-2-амин;

2-247: 2-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-

дифторфенил)хинолин-6-ил}-4-метилпиридин-3-амин;

2-248: 3-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}пиридин-2-ол;

2-249: 4-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-1-метил-1H-пиразол-5-амин;

2-250: 2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-4-метилпиридин-3-амин;

2-251: 2-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-3-гидроксипиридин-4-карбонитрил;

2-252: 5-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-4-[(2-метоксиэтил)амино]пиридин-3-карбонитрил;

2-253: N-[(4-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-1-метил-1H-пиразол-5-ил)метилиден]гидроксиламин;

2-254: 5-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-4-гидроксипиридин-3-карбонитрил;

2-255: 4-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}пиримидин-5-амин;

2-256: 3-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-5-фторпиридин-4-ол;

2-257: 4-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-1-метил-1H-пиразол-3-карбоксамид;

2-258: 2-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-4-метилпиридин-3-ол;

2-259: 3-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-5-фторпиридин-2-ол;

2-260: N-[(4-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-1-метил-1H-пиразол-3-ил)метилиден]гидроксиламин;

2-261: 2-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-3-фторпиридин-4-карбонитрил;

2-262: 2-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-3-аминопиридин-4-карбонитрил;

2-263: 2-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}пиридин-3-ол;

2-264: N-[(3-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}пиридин-2-ил)метилиден]гидроксиламин;

2-265: 2-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-5-фторпиридин-3-амин;

2-266: 3-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-5-[(метоксиимино)метил]пиридин-4-амин;

2-267: 3-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-5-циклопропилпиридин-4-амин;

2-268: 4-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-5-амин;

2-269: 2-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-4-[(метоксиимино)метил]пиридин-3-амин;

2-270: 3-[3-(3-фтор-5-метилфенил)-4-[3-(морфолин-3-ил)азетидин-1-ил]хинолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрил;

2-271: 3-[3-(3,5-дифторфенил)-4-[3-(морфолин-3-ил)азетидин-1-ил]хинолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрил;

2-272: 3-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-5-(проп-1-ин-1-ил)пиридин-4-амин;

2-273: 1-(3-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}пиридин-2-ил)-3-метоксимочевина;

2-274: 3-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-5-этинилпиридин-4-амин;

2-275: 2-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-4-хлорпиридин-3-амин;

2-276: 2-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-4-циклопропилпиридин-3-амин;

2-277: 2-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-4-этинилпиридин-3-амин;

2-278: 2-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-6-(оксетан-3-ил)фенол;

2-279: 2-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-6-(оксетан-2-ил)фенол;

2-280: 2-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-4-(оксетан-3-ил)пиридин-3-амин;

2-281: 2-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-4-(оксетан-2-ил)пиридин-3-амин;

2-282: 3-амино-2-[3-(3-фтор-5-метилфенил)-4-[3-(морфолин-3-ил)азетидин-1-

ил]хинолин-6-ил]пиридин-4-карбонитрил;

2-283: 2-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}пиридин-3-амин;

2-284: 2-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-4-метоксипиридин-3-амин;

2-285: 2-{4-[(4αR,8αR)-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-6-[(метоксиимино)метил]фенол;

2-286: 2-{4-[(4αS,8αS)-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-6-[(метоксиимино)метил]фенол;

2-287: 2-{4-[(4aR,8aR)-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-4-[(метоксиимино)метил]пиридин-3-амин;

2-288: 2-{4-[(4αS,8αS)-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-4-[(метоксиимино)метил]пиридин-3-амин;

2-289: 2-{4-[(4αR,8αR)-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-3-аминопиридин-4-карбонитрил;

2-290: 2-{4-[(4αS,8αS)-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-3-аминопиридин-4-карбонитрил;

2-291: (5-{4-[(4αR,8αR)-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-4-аминопиридин-3-карбонитрил;

2-292: (5-{4-[(4αS,8αS)-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-4-аминопиридин-3-карбонитрил;

2-293: 3-{4-[(4αR,8αR)-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}пиридин-2-амин;

2-294: 3-{4-[(4αS,8αS)-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}пиридин-2-амин;

2-295: 2-{4-[(4αR,8αR)-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-4-метилпиридин-3-амин;

2-296: 2-{4-[(4αS,8αS)-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-4-метилпиридин-3-амин;

2-297: 2-{4-[(4αR,8αR)-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-4-метилпиридин-3-ол;

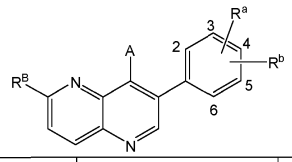
2-298: 2-{4-[(4αS,8αS)-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-4-метилпиридин-3-ол;

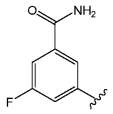
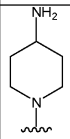
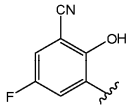
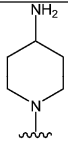
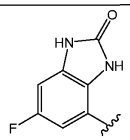
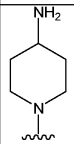
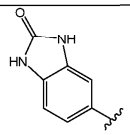
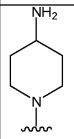
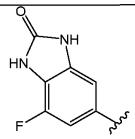
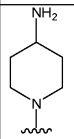
2-299: 3-{4-[(4αR,8αR)-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-5-фтор-2-гидроксибензонитрил;

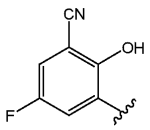
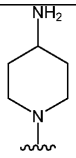
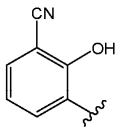
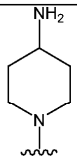
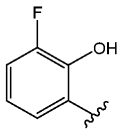
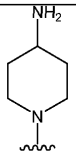
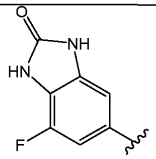
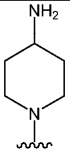
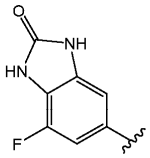
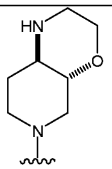
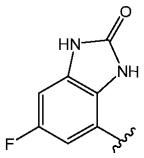
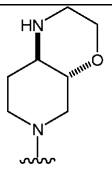
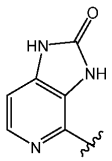
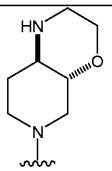
2-300: 3-{4-[(4αS,8αS)-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-5-фтор-2-гидроксибензонитрил.

Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлена фармацевтически приемлемая соль соединения, которое описано в табл. 2.

Таблица 3



№ соед.	R^B	A	R^a	R^b
3-1			3-F	5-CH_3
3-2			3-F	5-CH_3
3-3			3-F	5-CH_3
3-4			3-F	5-CH_3
3-5			3-F	5-CH_3

3-6			3-Cl	5-CH_3
3-7			3-F	5-CH_3
3-8			3-F	5-CH_3
3-9			3-F	5-F
3-10		 рацемическое	3-F	5-F
3-11		 рацемическое	3-F	5-CH_3
3-12		 рацемическое	3-F	5-F

Соединения в табл. 3 называются:

3-1: 3-[8-(4-аминопиперидин-1-ил)-7-(3-фтор-5-метилфенил)-1,5-нафтиридин-2-ил]-5-фторбензамид;

3-2: 3-[8-(4-аминопиперидин-1-ил)-7-(3-фтор-5-метилфенил)-1,5-нафтиридин-2-ил]-5-фтор-2-гидроксибензонитрил;

3-3: 4-[8-(4-аминопиперидин-1-ил)-7-(3-фтор-5-метилфенил)-1,5-нафтиридин-2-ил]-6-фтор-2,3-дигидро-1H-1,3-бензодиазол-2-он;

3-4: 5-[8-(4-аминопиперидин-1-ил)-7-(3-фтор-5-метилфенил)-1,5-нафтиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-1,3-бензодиазол-2-он;

3-5: 6-[8-(4-аминопиперидин-1-ил)-7-(3-фтор-5-метилфенил)-1,5-нафтиридин-2-ил]-4-фтор-2,3-дигидро-1H-1,3-бензодиазол-2-он;

3-6: 3-[8-(4-аминопиперидин-1-ил)-7-(3-хлор-5-метилфенил)-1,5-нафтиридин-2-ил]-5-фтор-2-гидроксибензонитрил;

3-7: 3-[8-(4-аминопиперидин-1-ил)-7-(3-фтор-5-метилфенил)-1,5-нафтиридин-2-ил]-2-гидроксибензонитрил;

3-8: 2-[8-(4-аминопиперидин-1-ил)-7-(3-фтор-5-метилфенил)-1,5-нафтиридин-2-ил]-6-фторфенол.

3-9: 6-[8-(4-аминопиперидин-1-ил)-7-(3,5-дифторфенил)-1,5-нафтиридин-2-ил]-4-фтор-2,3-дигидро-1H-1,3-бензодиазол-2-он;

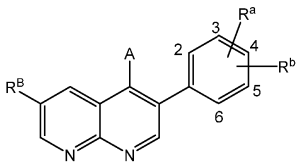
3-10: 6-{8-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-7-(3,5-дифторфенил)-1,5-нафтиридин-2-ил}-4-фтор-2,3-дигидро-1H-1,3-бензодиазол-2-он;

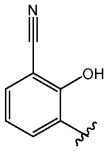
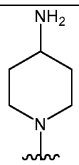
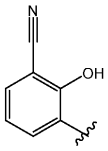
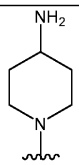
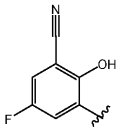
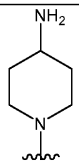
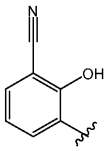
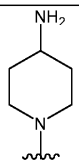
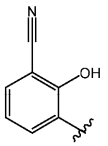
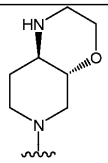
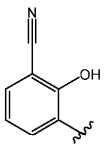
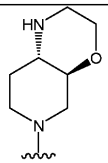
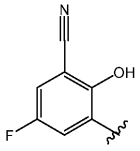
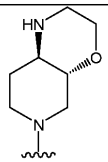
3-11: 4-{8-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-7-(3-фтор-5-метилфенил)-1,5-нафтиридин-2-ил}-6-фтор-2,3-дигидро-1H-1,3-бензодиазол-2-он;

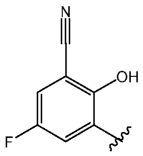
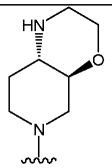
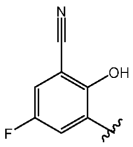
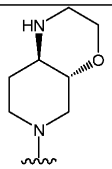
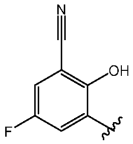
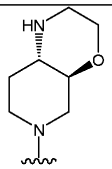
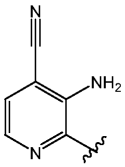
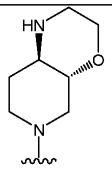
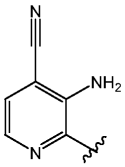
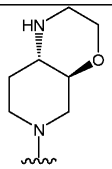
3-12: 4-{8-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-7-(3,5-дифторфенил)-1,5-нафтиридин-2-ил}-1H,2H,3H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-он.

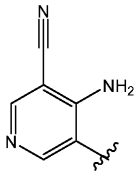
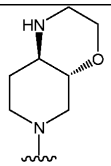
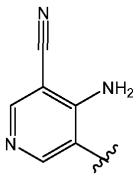
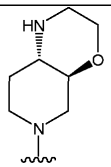
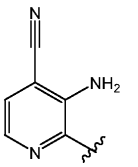
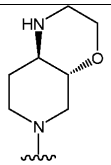
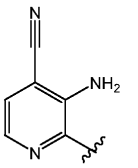
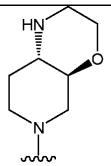
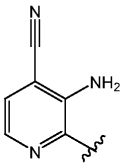
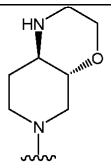
Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлена фармацевтически приемлемая соль соединения, которое описано в табл. 3.

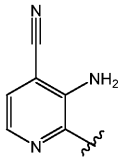
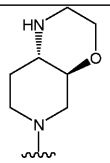
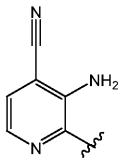
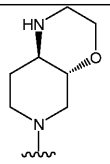
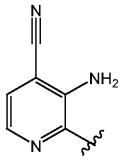
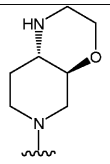
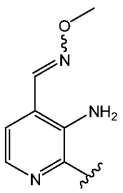
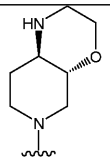
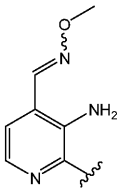
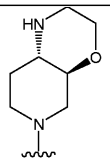
Таблица 4

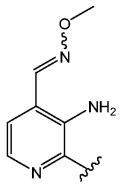
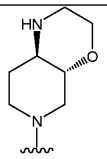
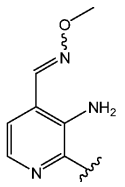
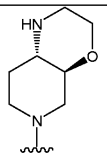
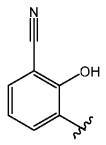
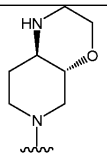
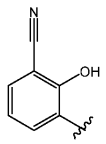
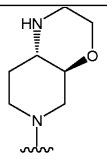
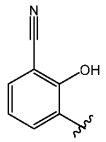
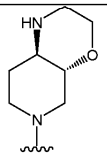


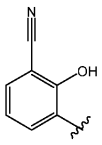
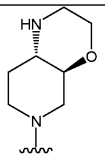
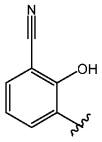
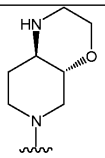
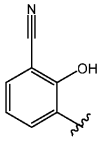
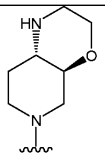
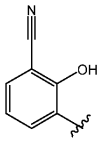
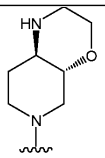
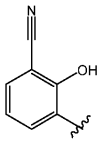
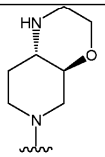
№ соед.	R^B	A	R^a	R^b
4-1			3-F	5-F
4-2			3-F	5-CH_3
4-3			3-F	5-CH_3
4-4			3-Cl	5-CH_3
4-5		 Простой энантиомер	3-F	5-CH_3
4-6		 Простой энантиомер	3-F	5-CH_3
4-7		 Простой	3-F	5-CH_3

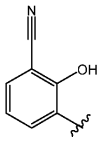
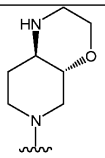
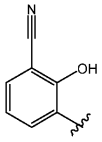
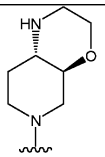
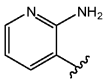
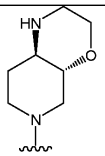
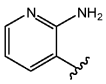
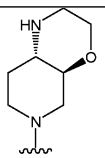
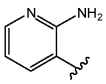
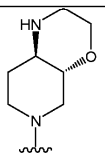
		энантиомер		
4-8		 Простой энантиомер	3-F	5-CH_3
4-9		 Простой энантиомер	3-F	5-F
4-10		 Простой энантиомер	3-F	5-F
4-11		 Простой энантиомер	3-F	5-F
4-12		 Простой энантиомер	3-F	5-F

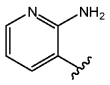
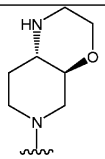
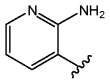
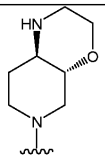
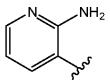
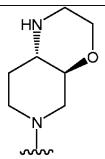
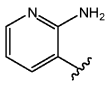
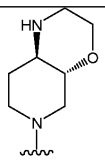
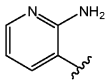
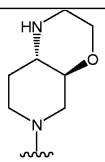
4-13		 Простой энантиомер	3-F	5-F
4-14		 Простой энантиомер	3-F	5-F
4-15		 Простой энантиомер	3-F	5-CH_3
4-16		 Простой энантиомер	3-F	5-CH_3
4-17		 Простой энантиомер	3-F	5-Cl

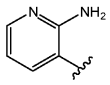
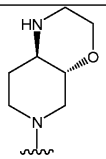
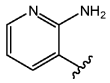
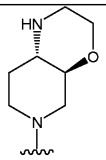
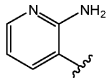
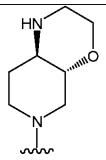
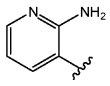
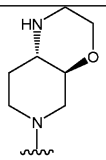
4-18		 Простой энантиомер	3-F	5-Cl
4-19		 Простой энантиомер	3-Cl	5-CH_3
4-20		 Простой энантиомер	3-Cl	5-CH_3
4-21		 Простой энантиомер	3-F	5-F
4-22		 Простой энантиомер	3-F	5-F

4-23		 Простой энантиомер	3-Cl	5-CH_3
4-24		 Простой энантиомер	3-Cl	5-CH_3
4-25		 Простой энантиомер	3-F	5-F
4-26		 Простой энантиомер	3-F	5-F
4-27		 Простой энантиомер	3-F	5-Cl

4-28		 Простой энантиомер	3-F	5-Cl
4-29		 Простой энантиомер	3-F	5-OCH_3
4-30		 Простой энантиомер	3-F	5-OCH_3
4-31		 Простой энантиомер	3-Cl	5-CH_3
4-32		 Простой энантиомер	3-Cl	5-CH_3

4-33		 Простой энантиомер	3-Cl	5-Cl
4-34		 Простой энантиомер	3-Cl	5-Cl
4-35		 Простой энантиомер	3-F	5-F
4-36		 Простой энантиомер	3-F	5-F
4-37		 Простой энантиомер	3-F	5-CH_3

4-38		 Простой энантиомер	3-F	5-CH_3
4-39		 Простой энантиомер	3-F	5-OCH_3
4-40		 Простой энантиомер	3-F	5-OCH_3
4-41		 Простой энантиомер	3-F	5-Cl
4-42		 Простой энантиомер	3-F	5-Cl

4-43		 Простой энантиомер	3-Cl	5-CH_3
4-44		 Простой энантиомер	3-Cl	5-CH_3
4-45		 Простой энантиомер	3-Cl	5-Cl
4-46		 Простой энантиомер	3-Cl	5-Cl

Соединения в табл. 4 называются:

4-1: 3-[5-(4-аминопиперидин-1-ил)-6-(3,5-дифторфенил)-1,8-нафтиридин-3-ил]-2-гидроксибензонитрил;

4-2: 3-[5-(4-аминопиперидин-1-ил)-6-(3-фтор-5-метилфенил)-1,8-нафтиридин-3-ил]-2-гидроксибензонитрил;

4-3: 3-[5-(4-аминопиперидин-1-ил)-6-(3-фтор-5-метилфенил)-1,8-нафтиридин-3-ил]-5-фтор-2-гидроксибензонитрил;

4-4: 3-[5-(4-аминопиперидин-1-ил)-6-(3-хлор-5-метилфенил)-1,8-нафтиридин-3-ил]-2-гидроксибензонитрил;

4-5: 3-{5-[(4αR,8αR)-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-6-(3-фтор-5-

метилфенил)-1,8-нафтиридин-3-ил}-2-гидроксибензонитрил;

4-6: 3-{5-[(4αS,8αS)-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-6-(3-фтор-5-метилфенил)-1,8-нафтиридин-3-ил}-2-гидроксибензонитрил;

4-7: 3-{5-[(4αR,8αR)-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-6-(3-фтор-5-метилфенил)-1,8-нафтиридин-3-ил}-5-фтор-2-гидроксибензонитрил;

4-8: 3-{5-[(4αS,8αS)-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-6-(3-фтор-5-метилфенил)-1,8-нафтиридин-3-ил}-5-фтор-2-гидроксибензонитрил;

4-9: 3-{5-[(4αR,8αR)-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-6-(3,5-дифторфенил)-1,8-нафтиридин-3-ил}-5-фтор-2-гидроксибензонитрил;

4-10: 3-{5-[(4αS,8αS)-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-6-(3,5-дифторфенил)-1,8-нафтиридин-3-ил}-5-фтор-2-гидроксибензонитрил;

4-11: 2-{5-[(4αR,8αR)-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-6-(3-фтор-5-метилфенил)-1,8-нафтиридин-3-ил}-3-аминопиридин-4-карбонитрил;

4-12: 2-{5-[(4aS,8aS)-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-6-(3-фтор-5-метилфенил)-1,8-нафтиридин-3-ил}-3-аминопиридин-4-карбонитрил;

4-13: 5-{5-[(4αR,8αR)-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-6-(3,5-дифторфенил)-1,8-нафтиридин-3-ил}-4-аминопиридин-3-карбонитрил;

4-14: 5-{5-[(4αS,8αS)-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-6-(3,5-дифторфенил)-1,8-нафтиридин-3-ил}-4-аминопиридин-3-карбонитрил;

4-15: 2-{5-[(4αR,8αR)-октагидро-1H-пиридо[3,4-b][1,4]оксазин-6-ил]-6-(3-фтор-5-метилфенил)-1,8-нафтиридин-3-ил}-3-аминопиридин-4-карбонитрил;

4-16: 2-{5-[(4αS,8αS)-октагидро-1H-пиридо[3,4-b][1,4]оксазин-6-ил]-6-(3-фтор-5-метилфенил)-1,8-нафтиридин-3-ил}-3-аминопиридин-4-карбонитрил;

4-17: 2-{5-[(4αR,8αR)-октагидро-1H-пиридо[3,4-b][1,4]оксазин-6-ил]-6-(3-хлор-5-фторфенил)-1,8-нафтиридин-3-ил}-3-аминопиридин-4-карбонитрил;

4-18: 2-{5-[(4αS,8αS)-октагидро-1H-пиридо[3,4-b][1,4]оксазин-6-ил]-6-(3-хлор-5-фторфенил)-1,8-нафтиридин-3-ил}-3-аминопиридин-4-карбонитрил;

4-19: 2-{5-[(4αR,8αR)-октагидро-1H-пиридо[3,4-b][1,4]оксазин-6-ил]-6-(3-хлор-5-метилфенил)-1,8-нафтиридин-3-ил}-3-аминопиридин-4-карбонитрил;

4-20: 2-{5-[(4αS,8αS)-октагидро-1H-пиридо[3,4-b][1,4]оксазин-6-ил]-6-(3-хлор-5-метилфенил)-1,8-нафтиридин-3-ил}-3-аминопиридин-4-карбонитрил;

4-21: 2-{5-[(4αR,8αR)-октагидро-1H-пиридо[3,4-b][1,4]оксазин-6-ил]-6-(3,5-дифторфенил)-1,8-нафтиридин-3-ил}-4-[(метоксиимино)метил]пиридин-3-амин;

4-22: 2-{5-[(4αS,8αS)-октагидро-1H-пиридо[3,4-b][1,4]оксазин-6-ил]-6-(3,5-

дифторфенил)-1,8-нафтиридин-3-ил}-4-[(метоксиимино)метил]пиридин-3-амин;

4-23: 2-{5-[(4αR,8αR)-октагидро-1H-пиридо[3,4-b][1,4]оксазин-6-ил]-6-(3-хлор-5-метилфенил)-1,8-нафтиридин-3-ил}-4-[(метоксиимино)метил]пиридин-3-амин;

4-24: 2-{5-[(4αS,8αS)-октагидро-1H-пиридо[3,4-b][1,4]оксазин-6-ил]-6-(3-хлор-5-метилфенил)-1,8-нафтиридин-3-ил}-4-[(метоксиимино)метил]пиридин-3-амин;

4-25: 3-{5-[(4αR,8αR)-октагидро-1H-пиридо[3,4-b][1,4]оксазин-6-ил]-6-(3,5-дифторфенил)-1,8-нафтиридин-3-ил}-2-гидроксибензонитрил;

4-26: 3-{5-[(4αS,8αS)-октагидро-1H-пиридо[3,4-b][1,4]оксазин-6-ил]-6-(3,5-дифторфенил)-1,8-нафтиридин-3-ил}-2-гидроксибензонитрил;

4-27: 3-{5-[(4αR,8αR)-октагидро-1H-пиридо[3,4-b][1,4]оксазин-6-ил]-6-(3-хлор-5-фторфенил)-1,8-нафтиридин-3-ил}-2-гидроксибензонитрил;

4-28: 3-{5-[(4αS,8αS)-октагидро-1H-пиридо[3,4-b][1,4]оксазин-6-ил]-6-(3-хлор-5-фторфенил)-1,8-нафтиридин-3-ил}-2-гидроксибензонитрил;

4-29: 3-{5-[(4αR,8αR)-октагидро-1H-пиридо[3,4-b][1,4]оксазин-6-ил]-6-(3-фтор-5-метоксифенил)-1,8-нафтиридин-3-ил}-2-гидроксибензонитрил;

4-30: 3-{5-[(4αS,8αS)-октагидро-1H-пиридо[3,4-b][1,4]оксазин-6-ил]-6-(3-фтор-5-метоксифенил)-1,8-нафтиридин-3-ил}-2-гидроксибензонитрил;

4-31: 3-{5-[(4αR,8αR)-октагидро-1H-пиридо[3,4-b][1,4]оксазин-6-ил]-6-(3-хлор-5-метилфенил)-1,8-нафтиридин-3-ил}-2-гидроксибензонитрил;

4-32: 3-{5-[(4αS,8αS)-октагидро-1H-пиридо[3,4-b][1,4]оксазин-6-ил]-6-(3-хлор-5-метилфенил)-1,8-нафтиридин-3-ил}-2-гидроксибензонитрил;

4-33: 3-{5-[(4αR,8αR)-октагидро-1H-пиридо[3,4-b][1,4]оксазин-6-ил]-6-(3,5-дихлорфенил)-1,8-нафтиридин-3-ил}-2-гидроксибензонитрил;

4-34: 3-{5-[(4αS,8αS)-октагидро-1H-пиридо[3,4-b][1,4]оксазин-6-ил]-6-(3,5-дихлорфенил)-1,8-нафтиридин-3-ил}-2-гидроксибензонитрил;

4-35: 3-{5-[(4αR,8αR)-октагидро-1H-пиридо[3,4-b][1,4]оксазин-6-ил]-6-(3,5-дифторфенил)-1,8-нафтиридин-3-ил}пиридин-2-амин;

4-36: 3-{5-[(4αS,8αS)-октагидро-1H-пиридо[3,4-b][1,4]оксазин-6-ил]-6-(3,5-дифторфенил)-1,8-нафтиридин-3-ил}пиридин-2-амин;

4-37: 3-{5-[(4αR,8αR)-октагидро-1H-пиридо[3,4-b][1,4]оксазин-6-ил]-6-(3-фтор-5-метилфенил)-1,8-нафтиридин-3-ил}пиридин-2-амин;

4-38: 3-{5-[(4αS,8αS)-октагидро-1H-пиридо[3,4-b][1,4]оксазин-6-ил]-6-(3-фтор-5-метилфенил)-1,8-нафтиридин-3-ил}пиридин-2-амин;

4-39: 3-{5-[(4αR,8αR)-октагидро-1H-пиридо[3,4-b][1,4]оксазин-6-ил]-6-(3-фтор-5-

метоксифенил)-1,8-нафтиридин-3-ил}пиридин-2-амин;

4-40: 3-{5-[(4αS,8αS)-октагидро-1H-пиридо[3,4-b][1,4]оксазин-6-ил]-6-(3-фтор-5-метоксифенил)-1,8-нафтиридин-3-ил}пиридин-2-амин;

4-41: 3-{5-[(4αR,8αR)-октагидро-1H-пиридо[3,4-b][1,4]оксазин-6-ил]-6-(3-хлор-5-фторфенил)-1,8-нафтиридин-3-ил}пиридин-2-амин;

4-42: 3-{5-[(4αS,8αS)-октагидро-1H-пиридо[3,4-b][1,4]оксазин-6-ил]-6-(3-хлор-5-фторфенил)-1,8-нафтиридин-3-ил}пиридин-2-амин;

4-43: 3-{5-[(4αR,8αR)-октагидро-1H-пиридо[3,4-b][1,4]оксазин-6-ил]-6-(3-хлор-5-метилфенил)-1,8-нафтиридин-3-ил}пиридин-2-амин;

4-44: 3-{5-[(4αS,8αS)-октагидро-1H-пиридо[3,4-b][1,4]оксазин-6-ил]-6-(3-хлор-5-метилфенил)-1,8-нафтиридин-3-ил}пиридин-2-амин;

4-45: 3-{5-[(4αR,8αR)-октагидро-1H-пиридо[3,4-b][1,4]оксазин-6-ил]-6-(3,5-дихлорфенил)-1,8-нафтиридин-3-ил}пиридин-2-амин;

4-46: 3-{5-[(4αS,8αS)-октагидро-1H-пиридо[3,4-b][1,4]оксазин-6-ил]-6-(3,5-дихлорфенил)-1,8-нафтиридин-3-ил}пиридин-2-амин.

Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлена фармацевтически приемлемая соль соединения, которое описано в табл. 4.

Согласно одному аспекту описанные в настоящем изобретении соединения находятся в форме фармацевтически приемлемых солей. Кроме того, активные метаболиты таких соединений, которые характеризуются тем же типом активности, включены в объем настоящего раскрытия. Кроме того, описанные в настоящем изобретении соединения могут существовать в несольватированных, а также в сольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т.п. Сольватированные формы представленных в настоящем изобретении соединений также рассматриваются как раскрытые в настоящем изобретении.

Используемый в настоящем описании "фармацевтически приемлемый" относится к веществу, такому как носитель или разбавитель, которое не убирает биологическую активность или свойства соединения и является относительно нетоксичным, т. е. вещество вводили субъекту, не вызывая нежелательных биологических эффектов или без взаимодействия неподходящим способом с любым из компонентов композиции, в которой он содержится.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к форме терапевтически эффективного средства, что состоит из катионной формы терапевтически активного средства в комбинации с подходящим анионом, или согласно альтернативным вариантам осуществления анионной формы терапевтически активного средства в комбинации с подходящим катионом. Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use. International Union of Pure and Applied Chemistry, Wiley-VCH 2002. S.M. Berge, L.D. Bighley, D.C. Monkhouse, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19. P. H. Stahl and C. G. Wermuth, editors, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, Weinheim/Zürich:Wiley-VCH/VHCA, 2002. Фармацевтические соли типично являются более растворимыми и более быстро растворимыми в желудке и желудочном соке, чем неионные виды, и, таким образом, применимы в виде твердых лекарственных форм. Более того, поскольку их растворимость часто является функцией pH, возможно селективное растворение в одной или другой части желудочно-кишечного тракта и этой способностью можно управлять как одним аспектом режимов длительного и замедленного высвобождения. Также, поскольку солеобразующая молекула может быть в равновесии с нейтральной формой, прохождение через биологические мембраны может быть отрегулировано.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтически приемлемые соли получали путем осуществления взаимодействия соединения формулы (I) с кислотой. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) (т.е. форма свободного основания) является основным и реагирует с органической кислотой или неорганической кислотой. Неорганические кислоты включают в себя без ограничения хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, фосфорную кислоту, азотную кислоту и метафосфорную кислоту. Органические кислоты включают в себя без ограничения 1-гидрокси-2-нафтойную кислоту; 2,2-дихлоруксусную кислоту; 2-гидроксиэтансульфоновую кислоту; 2-оксоглутаровую кислоту; 4-ацетамидобензойную кислоту; 4-аминосалициловую кислоту; уксусную кислоту; адипиновую кислоту; аскорбиновую кислоту (L); аспарагиновую кислоту (L); бензолсульфоновую кислоту; бензойную кислоту; камфорную кислоту (+); камфор-10-сульфоновую кислоту (+); каприновую кислоту (декановую кислоту); капроевую кислоту (гексановую кислоту); каприловую кислоту (октановую кислоту); угольную кислоту; коричную кислоту; лимонную кислоту; цикламиновую кислоту; додецилсерную кислоту; этан-1,2-дисульфоновую кислоту; этансульфоновую кислоту; муравьиную кислоту; фумаровую кислоту; галактаровую кислоту; гентизиновую ки-

слоту; глюкогептоновую кислоту (D); глюконовую кислоту (D); глюкуроновую кислоту (D); глутаминовую кислоту; глутаровую кислоту; глицерофосфорную кислоту; гликолевую кислоту; гиппуровую кислоту; изомасляную кислоту; молочную кислоту (DL); лактобионовую кислоту; лауриновую кислоту; малеиновую кислоту; яблочную кислоту (-L); малоновую кислоту; миндальную кислоту (DL); метансульфоновую кислоту; нафталин-1,5-дисульфоновую кислоту; нафталин-2-сульфоновую кислоту; никотиновую кислоту; масляную кислоту; щавелевую кислоту; пальмитиновую кислоту; памовую кислоту; фосфорную кислоту; пропионовую кислоту; пироглутаминовую кислоту (-L); салициловую кислоту; себациновую кислоту; стеариновую кислоту; янтарную кислоту; серную кислоту; виннокаменную кислоту (+L); тиоциановую кислоту; толуолсульфоновую кислоту (пара) и ундеценовую кислоту.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) получали в виде хлоридной соли, сульфатной соли, бромидной соли, мезилатной соли, малеатной соли, цитратной соли или фосфатной соли.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтически приемлемые соли получали путем осуществления взаимодействия соединения формулы (I) с основанием. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) является кислотным и реагирует с основанием. В таких случаях кислотный протон соединения формулы (I) заменен ионом металла, например, ионом лития, натрия, калия, магния, кальция или алюминия. В некоторых случаях описанные в настоящем изобретении соединения взаимодействуют с органическим основанием, таким как без ограничения этаноламин, диэтаноламин, триэтаноламин, трометамин, меглюмин, N-метилглюкамин, дициклогексиламин, трис(гидроксиметил)метиламин. В других случаях описанные в настоящем изобретении соединения образуют соли с аминокислотами, таким как без ограничения аргинин, лизин и т.п. Приемлемые неорганические основания, используемые для образования солей с соединениями, которые включают в себя кислотный протон, включают в себя без ограничения гидроксид алюминия, гидроксид кальция, гидроксид калия, карбонат натрия, карбонат калия, гидроксид натрия, гидроксид лития и т.п. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения получали в виде натриевой соли, кальциевой соли, калиевой соли, магниевой соли, меглюминовой соли, N-метилглюкаминовой соли или аммонийной соли.

Следует понимать, что ссылка на фармацевтически приемлемую соль включает в себя продукты присоединения растворителя. Согласно некоторым вариантам осуществления сольваты содержат или стехиометрические, или не стехиометрические количества растворителя, и они образованы в течение процесса кристаллизации с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т. п. Гидраты образуются, если растворителем является вода, или алкоголяты образуются, если растворителем является спирт. Сольваты описанных в настоящем изобретении соединений в целях удобства получали или образовывали в течение описанных в настоящем изобретении способов. Кроме того, представленные в настоящем изобретении соединения необязательно существуют в несольватированных, а также сольватированных формах.

Описанные в настоящем изобретении способы и составы включают в себя применение N-оксидов (при необходимости) или фармацевтически приемлемых солей соединений, характеризующихся структурой формулы (I), а также активных метаболитов таких соединений, обладающих одним типом активности.

Согласно некоторым вариантам осуществления участки на органических радикалах (например, алкильных группах, ароматических кольцах) соединений формулы (I) чувствительны к различным метаболическим реакциям. Включение соответствующих заместителей в органические радикалы будет сокращать, минимизировать или устранять такой метаболический путь. Согласно конкретным вариантам осуществления соответствующим заместителем для сокращения или устранения чувствительности ароматического кольца к метаболическим реакциям является только в качестве примера галоген, дейтерий, алкильная группа, галогеналкильная группа или дейтероалкильная группа.

Согласно другому варианту осуществления описанные в настоящем изобретении соединения помечены изотопно (например, радиоизотопом) или другими способами, включая без ограничения применение хромофоров или флуоресцентных фрагментов, биолюминесцентных меток или хемилюминесцентных меток.

Описанные в настоящем изобретении соединения включают в себя изотопно меченые соединения, которые являются идентичными соединениям, изложенным в различных формулах и структурах, представленных в настоящем изобретении, но при этом один или несколько атомов заменены атомом с атомной массой или массовым числом, отличным от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по настоящему изобретению, включают в себя изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, серы, фтора, хлора, йода, фосфора, такие как, например, ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I, ^{131}I, ^{32}P и ^{33}P. Согласно одному аспекту описанные в настоящем изобретении изотопно меченые соединения, например соединения, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как ^{3}H и ^{14}C, применимы при анализах распределения в тканях лекарственного средства и/или субстрата. Согласно одному аспекту замещение изотопами, такими как дейтерий, обеспечивает определенные терапевтические преимущества, полученные в результате большей устойчивости к инактивации в процессе метаболизма, такие как, например, повы-

шенный in vivo период полураспада или измененные метаболические пути для сокращения нежелательных метаболитов или пониженная дозировка.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) обладают одним или несколькими стереоцентрами и каждый стереоцентр существует независимо в любой из R или S конфигурации. Например, согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) существует в R конфигурации, если присутствует один стереоцентр. Согласно другим вариантам осуществления соединение формулы (I) существует в S конфигурации, если присутствует один стереоцентр. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) существует в RR конфигурации, если присутствуют два стереоцентра. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) существует в RS конфигурации, если присутствуют два стереоцентра. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) существует в SS конфигурации, если присутствуют два стереоцентра. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) существует в SR конфигурации, если присутствуют два стереоцентра.

Представленные в настоящем изобретении соединения включают в себя все диастереоизомерные, отдельные энантиомерные, атропоизомерные и эпимерные формы, а также их соответствующие смеси. Представленные в настоящем изобретении соединения и способы включают в себя все цис-, транс-, син-, анти-, противоположные (E) и с одной стороны (Z) изомеры, а также их соответствующие смеси.

Отдельные стереоизомеры получали, при необходимости, способами, такими как стереоселективный синтез и/или разделение стереоизомеров при помощи хиральных хроматографических колонок или разделением диастереомеров при помощи или не хиральных, или хиральных хроматографических колонок или кристаллизацией и перекристаллизацией в соответствующем растворителе или в смеси растворителей. Согласно определенным вариантам осуществления соединения формулы (I) получали в виде их отдельных стереоизомеров путем осуществления взаимодействия рацемической смеси соединения с оптически активным расщепляющим средством с образованием пары диастереоизомерных соединений/солей, разделяя диастереомеры и восстанавливая оптически чистые отдельные энантиомеры. Согласно некоторым вариантам осуществления расщепление отдельных энантиомеров соединений формулы (I) проводят с применением ковалентных диастереоизомерных производных, описанных в настоящем изобретении соединений. Согласно другому варианту осуществления диастереомеры соединений формулы (I) разделяют методами разделения/расщепления на основе различий в растворимости. Согласно другим вариантам осуществления разделение стереоизомеров соединений формулы (I) проводили методом хроматографии или путем образования диастереоизомерных солей и разделением методом перекристаллизации или хроматографии, или любой их комбинацией. Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981. Согласно некоторым вариантам осуществления стереоизомеры получали стереоселективным синтезом.

Отделение отдельных энантиомеров от рацемической смеси возможно с применением хиральной сверхкритической жидкостной хроматографии (SFC) или хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC). Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем изобретении энантиомеры отделяли друг от друга с применением хиральной SFC или хиральной HPLC. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I), которые включают в себя один или несколько хиральных центров (например, соединения формулы (I), которые включают в себя фрагмент транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил), разделяли на отдельные энантиомеры с применением хиральной SFC или хиральной HPLC. Доступен широкий диапазон условий и подходящих колонок.

Полисахаридные хиральные неподвижные фазы (CSP) Daicel присутствуют среди колонок, используемых для хиральных разделений SFC. Согласно некоторым вариантам осуществления Daicel аналитические неподвижные и покрытые колонки CHIRALPAK и CHIRALCEL HPLC могут быть использованы для анализа SFC.

Согласно некоторым вариантам осуществления просеивание для пригодности применения колонки SFC проводили на четырех главных неподвижных фазах (CHIRALPAK IA, IB, IC и ID) и четырех главных покрытых колонках (CHIRALPAK AD и AS и CHIRALCEL OD и OJ) с переменными концентрациями органического модификатора. Доступен ряд фаз колонки, в том числе без ограничения OD и OJ, OX и OZ хлорированные фазы, и диапазон дополнительных CHIRALCEL фаз на основе целлюлозы, включая OA, OB, OC, OF, OG и OK.

Неограничивающие примеры хиральных селекторов, предусмотренных для применения при разделении энантиомеров, включают в себя амилозы трис(3,5-диметилфенилкарбамат), целлюлозы трис(3,5-диметилфенилкарбамат), целлюлозы трис(3,5-дихлорфенилкарбамат), амилозы трис(3-хлорфенилкарбамат), амилозы трис(3,5-дихлорфенилкарбамат), амилозы трис(3-хлор,4-метилфенилкарбамат), амилозы трис((S)-альфа-метилбензилкарбамат), амилозы трис(5-хлор-2-метилфенилкарбамат), целлюлозы трис(4-метилбензоат), целлюлозы трис(4-хлор-3-метилфенилкарбамат) и целлюлозы трис(3-хлор-4-метилфенилкарбамат).

Неограничивающие примеры хиральных колонок, предусмотренных для применения при разделении энантиомеров, включают в себя CHIRALPAK IA SFC, CHIRALPAK AD-H SFC, CHIRALPAK IB

SFC, CHIRALCEL OD-H SFC, CHIRALPAK IC SFC, CHIRALPAK ID SFC, CHIRALPAK IE SFC, CHIRALPAK IF SFC, CHIRALPAK AZ-H SFC, CHIRALPAK AS-H SFC, CHIRALPAK AY-H SFC, CHIRALCEL OJ-H SFC, CHIRALCEL OX-H SFC и CHIRALCEL OZ-H SFC.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения, описываемые в настоящем документе, получают в виде пролекарств. Термин "пролекарство" относится к средству, которое превращается в исходное лекарственное средство in vivo. Пролекарства часто используются, поскольку в некоторых ситуациях их вводить легче, чем исходное лекарственное средство. Они, например, являются биологически доступными путем перорального введения, тогда как исходные лекарственные средства нет. В качестве дополнения или альтернативы, пролекарство также обладает улучшенной растворимостью в фармацевтических композициях по сравнению с исходным лекарственным средством. Согласно некоторым вариантам осуществления дизайн пролекарства усиливает эффективную растворимость в воде. Неограничивающим примером пролекарства является соединение, описываемое в настоящем документе, которое вводят в виде сложного эфира ("пролекарства"), но затем оно метаболическим путем гидролизуется с обеспечением активного объекта. Следующим примером пролекарства является короткий пептид (полиаминокислота), связанный с кислотной группой, при этом пептид метаболизируется с выявлением активного фрагмента. Согласно определенным вариантам осуществления при in vivo введении пролекарство химическим путем превращается в биологически, фармацевтически или терапевтически активную форму соединения. Согласно определенным вариантам осуществления пролекарство ферментативно метаболизируется в одной или нескольких стадиях или в одном или нескольких процессах в биологически, фармацевтически или терапевтически активную форму соединения.

Пролекарства соединений, описываемых в настоящем документе, включают в себя без ограничения сложные эфиры, простые эфиры, карбонаты, тиокарбонаты, N-ацильные производные, N-ацилоксиалкильные производные, N-алкилоксиацильные производные, четвертичные производные третичных аминов, N-основания Манниха, основания Шиффа, аминокислотные конъюгаты, сложные эфиры фосфорной кислоты и сложные эфиры серной кислоты. См., например, Design of Prodrugs, Bundgaard, A. Ed., Elseview, 1985 and Method in Enzymology, Widder, K. et al., Ed.; Academic, 1985, vol. 42, p. 309-396; Bundgaard, H. "Design and Application of Prodrugs" in A Textbook of Drug Design and Development, Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard, Ed., 1991, Chapter 5, p. 113-191; и Bundgaard, H., Advanced Drug Delivery Review, 1992, 8, 1-38, каждая из которых включена в настоящий документ посредством ссылки. Согласно некоторым вариантам осуществления гидроксильную группу в соединениях, раскрываемых в настоящем документе, используют для образования пролекарства, при этом гидроксильная группа включается в сложный ацилоксиалкиловый эфир, сложный алкоксикарбонилоксиалкиловый эфир, сложный алкиловый эфир, сложный ариловый эфир, сложный эфир фосфорной кислоты, сложный эфир сахаров, простой эфир и т.п. Согласно некоторым вариантам осуществления гидроксильная группа в соединениях, раскрываемых в настоящем документе, является пролекарством, при этом гидроксил затем метаболизируется in vivo с обеспечением карбоновокислотной группы. Согласно некоторым вариантам осуществления карбоксильную группу используют для обеспечения сложного эфира или амида (т.е. пролекарства), что затем метаболизируется in vivo с обеспечением карбоновокислотной группы. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения, описываемые в настоящем документе, получают в виде пролекарств сложного алкилового эфира.

Пролекарственные формы описываемых в настоящем документе соединений, где пролекарство метаболизируется in vivo с обеспечением соединения формулы (I), как изложено в настоящем документе, включены в объем формулы изобретения. В некоторых случаях некоторые из описываемых в настоящем документе соединений являются пролекарством для другого производного или активного соединения.

Согласно некоторым вариантам осуществления любая из гидроксильной(ых) группы(групп), аминогруппы(групп) и/или группы(групп) карбоновой кислоты функционализирована(ы) подходящим способом с получением пролекарственного фрагмента. Согласно некоторым вариантам осуществления пролекарственный фрагмент описан выше.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления сходство и положение заместителей в соединениях, описанных в данном документе, способствуют сведению к минимуму нежелательной активности. Например, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления нежелательная активность включает нежелательное ингибирование hERG. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления наличие гидроксильной группы и прилегающей цианогруппы в ароматическом кольце значительно ослабляет нежелательное ингибирование hERG по сравнению с отсутствием обеих групп, наличием гидроксильной группы без прилегающей цианогруппы или наличием цианогруппы без прилегающей гидроксильной группы. Например, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления значительное ослабление нежелательного ингибирования hERG наблюдается, когда R^B представляет собой замещенный или незамещенный 2-гидрокси-3-цианофенил.

В соответствии с вспомогательными или дополнительными вариантами осуществления соединения, описанные в данном документе, метаболизируются при введении в организм при необходимости продуцирования метаболита, который затем используется для получения необходимого эффекта, в том числе необходимого терапевтического эффекта.

Термин "метаболит" соединения, раскрываемого в настоящем документе, означает производное данного соединения, которое образуется при метаболизме соединения. Термин "активный метаболит" относится к биологически активному производному соединения, которое образуется при метаболизме соединения. Используемый в настоящем документе термин "метаболизируемый" относится к сумме процессов (в том числе без ограничения реакций гидролиза и реакций, катализируемых ферментами), при которых конкретное вещество изменяется организмом. Таким образом, ферменты могут обеспечивать определенные структурные изменения в соединении. Например, цитохром P450 катализирует ряд окислительных и восстановительных реакций, тогда как уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазы катализирует перенос активированной молекулы глюкуроновой кислоты в ароматические спирты, алифатические спирты, карбоновые кислоты, амины и свободные сульфгидрильные группы. Метаболиты соединений, раскрываемых в настоящем документе, необязательно идентифицируют либо путем введения соединений реципиенту и анализа образцов ткани от реципиента, либо путем инкубации соединений с печеночными клетками in vitro и анализа полученных в результате соединений.

Синтез соединений

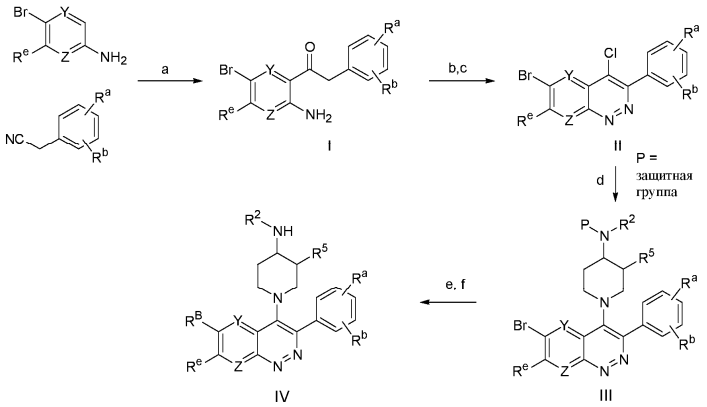
Описанные в настоящем изобретении соединения формулы (I) синтезировали с применением стандартных методик синтеза или с применением способов, известных в области техники, в комбинации с описанными в настоящем изобретении способами.

Если не отмечено иное, использовали традиционные способы масс-спектрометрии, ЯМР, HPLC, химии белков, биохимии, технологии рекомбинантных ДНК и фармакологии.

Соединения получали с использованием стандартных методик органической химии, таких, которые описаны, например, в March's Advanced Organic Chemistry, 6th Edition, John Wiley and Sons, Inc. Могут быть использованы описанные в настоящем изобретении альтернативные реакционные условия для превращений синтеза, такие как вариации растворителя, температура реакции, время реакции, а также различные химические реагенты и другие условия реакций.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем изобретении соединения получали, как изложено на схеме A.

Схема A.

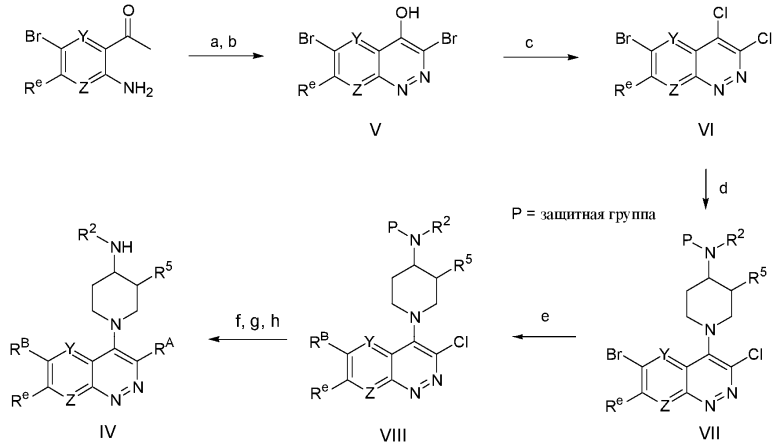


a: BCl_3, $AlCl_3$. b: $NaNO_2$,HCl. c: $POCl_3$. d: циклический амин, Et_3N. e: $R^BB(OH)_2$, Pd. f: снятие защитных групп

Путем ацилирования по Фриделю-Крафтсу анилина при помощи арилацетонитрила в присутствии BCl_3 и $AlCl_3$ получали соединение I. Осуществляли взаимодействие соединения I с $NaNO_2$ в присутствии сильной кислоты, такой как HCl, с образованием циннолин-4-ола, а последующее хлорирование при помощи $POCl_3$ приводило к образованию соединения II. Нуклеофильное ароматическое замещение соответствующим циклическим амином в присутствии Et_3N или DIEA приводило к соединению III. R^B вводили при помощи металлоорганической реакции сочетания, такой как реакция Сузуки-Миюра, с $R^BB(OH)_2$ или его сложным эфиром бороновой кислоты, а затем удаляли все защитные группы с применением соответствующих способов снятия защитных групп, например, при помощи кислоты, с получением соединения IV.

Согласно некоторым другим вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения получали, как описано на схеме B.

Схема B.

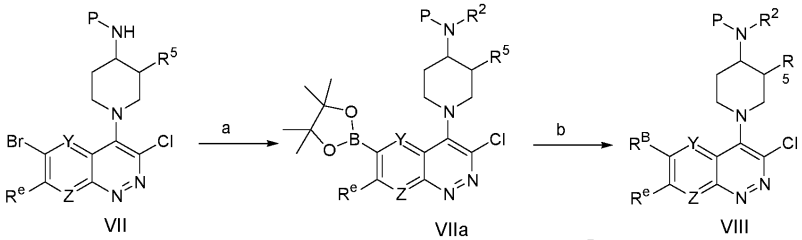


a: $NaNO_2$,HCl. b: Br_2, NaOAc, AcOH. c: $POCl_3/PCl_5$. d: циклический амин, Et_3N. e: $R^BB(OH)_2$, Pd.
f: $R^AB(OH)_2$, Pd или R^AZnBr,Pd или R^AH, Pd или R^AH, Et_3N. g: снятие защитных групп. h: R^2X, Et_3N, если R^2 = H

Коммерчески доступный 1-(2-амино-5-бромфенил)этанон обрабатывали $NaNO_2$ в присутствии сильной кислоты, такой как HCl, с образованием циннолин-4-ола, а последующее бромирование приводило к образованию соединения V. Соединение V превращали в соединение VI при условиях нагревания с обратным холодильником в присутствии $POCl_3/PCl_5$. Нуклеофильное ароматическое замещение соответствующим циклическим амином в присутствии Et_3N или DIEA приводило к соединению VII. Две последовательные, но выборочные реакции Сузуки-Мияура с $R^BB(OH)_2$ или его сложным эфиром бороновой кислоты и $R^A(OH)_2$ или его сложным эфиром бороновой кислоты, и последующее удаление всех защитных групп с применением соответствующих способов снятия защитных групп, например, при помощи кислоты, приводило к образованию соединения IV. Алкилы, замещенный алкил или оксетанил для R^2 соединения IV также вводили при помощи реакции SN_2 или восстановительного аминирования, если R^2 представляет собой водород, после снятия защитных групп или перед снятием защитных групп. Альтернативно, R^A вводили при помощи реакции сочетания Негиши с соответствующим цинковым реагентом, или аминирования Бухвальда-Хартвига, или нуклеофильным ароматическим замещением соответствующим циклическим насыщенным амином в присутствии Et_3N.

Согласно некоторым другим вариантам осуществления промежуточное соединение VIII синтезировали, как изложено на схеме C.

Схема C.

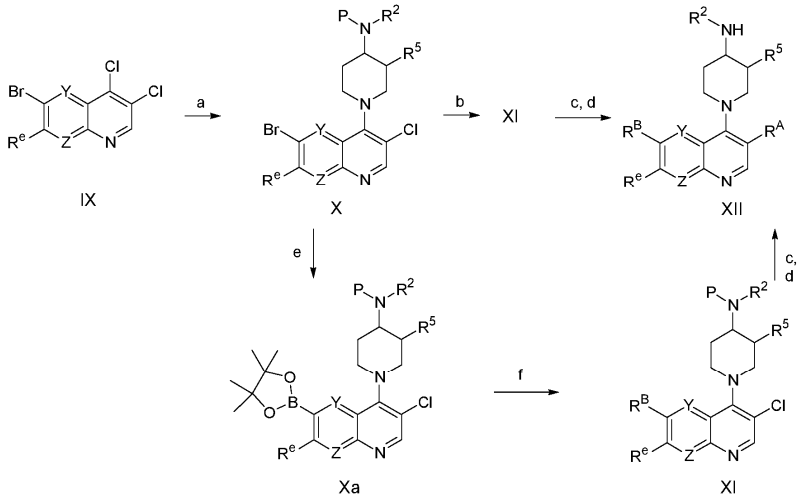


a: Бис(пинаколато)диборон,Pd, X-Phos, KOAc. b: R^BX, Pd.

Осуществляли взаимодействие соединения VII с бис(пинаколато)дибороном в присутствии палладиевого катализатора, такого как Pd_2dba_3, и лиганда, такого как X-Phos, с образованием сложного эфира бороновой кислоты VIIa, а последующие выборочные реакции Сузуки-Мияура с R^BX (X = Cl, Br, OTf или I) приводило к образованию соединения VIII. Путем схемы B из соединения VIII в соединение IV получали конечные требуемые соединения.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения получали, как описано на схеме D.

Схема D.



a: циклический амин, Et_3N. b: $R^BB(OH)_2$, Pd. c: $R^AB(OH)_2$, Pd. d: снятие защитных групп.

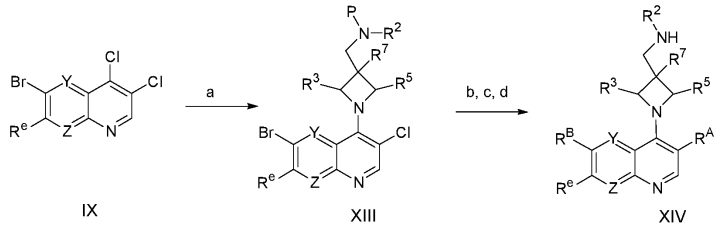
e: бис(пинаколато)диборон, Pd, X-Phos, KOAc. f: R^BX, Pd

Соединение IX превращали в соединение X нуклеофильной заменой соответствующим циклическим амином хлора в присутствии Et_3N или DIEA. При помощи выборочных реакций Сузуки-Мияура с $R^BB(OH)_2$ или его сложным эфиром бороновой кислоты получали соединение XI, которое также получали двухсадийной последовательностью путем образования сложного эфира бороновой кислоты (Xa) и

выборочными реакциями Сузуки-Мияура с R^BX (X = Cl, Br или I). Реакции Сузуки-Мияура с $R^A(OH)_2$ или его сложным эфиром бороновой кислоты и удаление всех защитных групп с применением соответствующих способов снятия защитных групп, например, при помощи кислоты, приводили к образованию соединения XII.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения получали, как описано на схеме E с применением соединения V в качестве исходного вещества.

Схема E.

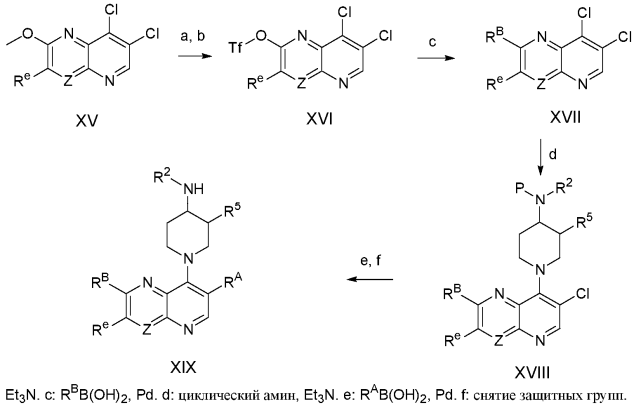


a: циклический амин, Et_3N. b: $R^BB(OH)_2$, Pd. c: $R^AB(OH)_2$, Pd. d: снятие защитных групп

Соединение IX превращали в соединение XIII нуклеофильным ароматическим замещением соответствующим циклическим амином в присутствии Et_3N или DIEA. Две последовательные, но выборочные реакции Сузуки-Мияура с $R^BB(OH)_2$ и $R^AB(OH)_2$, и последующее удаление всех защитных групп с применением соответствующих способов снятия защитных групп, например, при помощи кислоты, приводило к образованию соединения XIV. При необходимости R^2 замещение может быть введено в соединение XIII, где R^2 представляет собой водород, соединение XIII может взаимодействовать с R^2X (X=Br, I, OMs, OTf) при сильном основании, таком как NaH. При необходимости R^2 замещение также быть введено в соединение XIV, где R^2 представляет собой водород. Восстановительное аминирование при помощи альдегида или кетона может быть проведено восстановителем, таким как $NaBH(OAc)_3$ или $NaBH_4$, с получением R^2 замещенного соединения XIV.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения получали, как описано на схеме F.

Схема F.

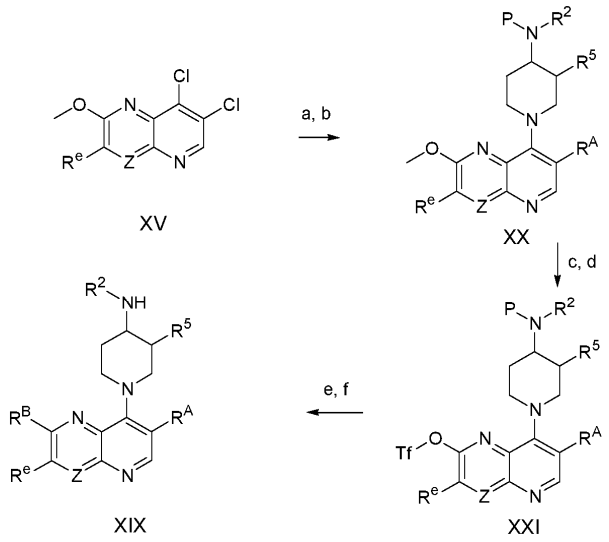


a: HCl. b: Tf_2O, Et_3N. c: $R^BB(OH)_2$, Pd. d: циклический амин, Et_3N. e: $R^AB(OH)_2$, Pd. f: снятие защитных групп.

Соединение XVI получали двухстадийной последовательностью деметилированием соединения XV при условиях нагревания с обратным холодильником в 6 н HCl и образованием трифлата при помощи трифторметансульфонового ангидрида в присутствии основания. Соединение XVI подвергали выборочной реакции Сузуки-Мияура с $R^BB(OH)_2$ или его сложным эфиром бороновой кислоты с получением соединения XVII. Соединение XVII превращали в соединение XVIII нуклеофильным ароматическим замещением соответствующим циклическим амином в присутствии Et_3N. Реакции Сузуки-Мияура с $R^A(OH)_2$ или его сложным эфиром бороновой кислоты и удаление всех защитных групп с применением соответствующих способов снятия защитных групп, например, при помощи кислоты, приводили к образованию соединения XIX.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанное в настоящем документе соединение XIX получали, как описано на схеме G.

Схема G.

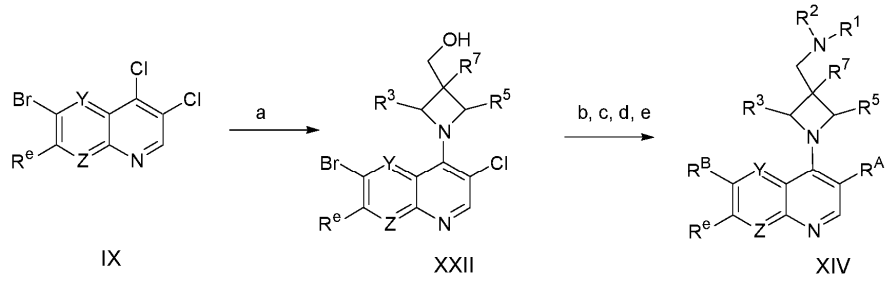


a: циклический амин, Et_3N. b: $R^A(OH)_2$, Pd. c: HCl. d: Tf_2O, Et_3N. e: $R^BB(OH)_2$, Pd. f: снятие защитных групп

Соединение XV превращали в соединение XX выборочным нуклеофильным ароматическим замещением соответствующим циклическим амином в присутствии Et_3N и реакцией Сузуки-Мияура с $R^A(OH)_2$ или его сложным эфиром бороновой кислоты. Соединение XXI получали двухстадийной последовательностью деметилированием соединения XX при условиях нагревания с обратным холодильником в 6 н HCl и образованием трифлата при помощи трифторметансульфонового ангидрида в присутствии основания. Реакции Сузуки-Мияура с $R^BB(OH)_2$ и удаление всех защитных групп с применением соответствующих способов снятия защитных групп, например, при помощи кислоты, приводили к образованию соединения XIX.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанное в настоящем документе соединение XIV получали, как описано на схеме H

Схема H.



a: циклический амин, Et_3N. b: $R^BB(OH)_2$, Pd. c: $R^AB(OH)_2$, Pd. d: $CBr_4.PPh_3$

e: R^2R^1NH

Соединение IX превращали в соединение XXII выборочным нуклеофильным ароматическим замещением соответствующим циклическим амином в присутствии Et_3N, и проводили две последовательные, но выборочные реакции Сузуки-Мияура с $R^B(OH)_2$ или его сложным эфиром бороновой кислоты, а затем $R^A(OH)_2$ или его сложным эфиром бороновой кислоты, а затем превращали свободную спиртовую группу в бромид или мезилат хорошо известными способами, затем замещали такую группу R^2R^1NH с получением соединения XIV (при необходимости могут проводить снятие защитной группы при R^B, R^2 или R^1).

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения, полученные вышеупомянутыми способами, получали в виде рацемических или диастереомерных смесей. Согласно некоторым другим вариантам осуществления рацемические смеси соединений разделяли с получением оптически чистых (или оптически обогащенных) изомеров с применением традиционных способов хирального разделения, таких как хиральная HPLC, хиральная сверхкритическая жидкостная хроматографическая система (SFC), хроматография с псевдодвижущимся слоем (SMB) и т.п.

Согласно некоторым другим вариантам осуществления диастереомерные смеси соединений разделяли с получением оптически чистых (или оптически обогащенных) изомеров с применением способов кристаллизации или традиционных не хиральных хроматографических способов, таких как хроматография на силикагеле, или хиральных хроматографических способов, таких как хиральная HPLC, хиральная сверхкритическая жидкостная хроматографическая система (SFC), хроматография с псевдодвижущимся слоем (SMB) и т.п.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения синтезировали, как изложено в примерах.

Определенная терминология

Если не отмечено иное, следующие термины, используемые в настоящей заявке, характеризуются определениями, представленными ниже. Применение термина "включающий в себя", а также других форм, таких как "включать в себя", "включает в себя" и "включенный", не ограничено. Используемые в настоящем описании заголовки разделов представлены только в организационных целях и не рассматриваются как ограничивающие обсуждаемый объект изобретения.

Используемый в настоящем описании C_1-C_x включает в себя C_1-C_2, C_1-C_3 . . . C_1-C_x. Только в качестве примера группа, обозначенная как "C_1-C_6", означает, что во фрагменте от одного до шести атомов углерода, т. е. группы, содержащие 1 атом углерода, 2 атома углерода, 3 атома углерода или 4 атома углерода. Таким образом, только в качестве примера "C_1-C_4-алкил" означает, что в алкильной группе находится от одного до четырех атомов углерода, т.е. алкильная группа выбрана из метила, этила, пропила, изопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила и трет-бутила.

"Алкильная" группа относится к алифатической углеводородной группе. Алкильная группа представляет собой разветвленную или неразветвленную цепь. Согласно некоторым вариантам осуществления "алкильная" группа содержит от 1 до 10 атомов углерода, т. е. C_1-C_{10}-алкил. Во всех случаях, где это встречается, область числовых значений, например "1-10", относится к каждому целому числу в представленном диапазоне; например, "1-10 атомов углерода" означает, что алкильная группа состоит из 1 атома углерода, 2 атомов углерода, 3 атомов углерода и т.п., вплоть до и включая 10 атомов углерода, хотя настоящее определение также охватывает встречаемость термина "алкил", где не обозначена область числовых значений. Согласно некоторым вариантам осуществления алкил представляет собой C_1-C_6-алкил. Согласно одному аспекту алкил представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил. Типичные алкильные группы включают в себя без ограничения метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, третичный бутил, пентил, неопентил или гексил.

"Алкиленовая" группа относится к двухвалентному алкильному радикалу. Любая из вышеупомянутых моновалентных алкильных групп может быть алкиленовой путем отщепления второго атома водорода от алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления алкилен представляет собой C_1-C_6-алкилен. Согласно другим вариантам осуществления алкилен представляет собой C_1-C_4-алкилен. Типич-

ные алкиленовые группы включают в себя без ограничения -CH_2-, -CH_2CH_2-, -$CH_2CH_2CH_2$-, -$CH_2CH_2CH_2CH_2$- и т.п. Согласно некоторым вариантам осуществления алкилен представляет собой -CH_2-.

"Алкокси" группа относится к (алкил)O- группе, где алкил определен в настоящем описании.

Термин "алкиламин" относится к -N(алкил)$_x$H$_y$ группе, где x представляет собой 0 и y представляет собой 2, или где x представляет собой 1 и y представляет собой 1, или где x представляет собой 2 и y представляет собой 0.

"Гидроксиалкил" относится к алкилу, в котором один атом водорода заменен гидроксилом. Согласно некоторым вариантам осуществления гидроксиалкил представляет собой C_1-C_4-гидроксиалкил. Типичные гидроксиалкильные группы включают в себя без ограничения -CH_2OH, -CH_2CH_2OH, -$CH_2CH_2CH_2OH$, -$CH_2CH_2CH_2CH_2OH$ и т.п.

"Аминоалкил" относится к алкилу, в котором один атом водорода заменен амино. Согласно некоторым вариантам осуществления аминоалкил представляет собой C_1-C_4-аминоалкил. Типичные аминоалкильные группы включают в себя без ограничения -CH_2NH_2, -$CH_2CH_2NH_2$, -$CH_2CH_2CH_2NH_2$, -$CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ и т.п.

Термин "алкенил" относится к типу алкильной группы, в которой присутствует по меньшей мере одна двойная связь углерод-углерод. Согласно одному варианту осуществления алкенильная группа характеризуется формулой -C(R)=CR_2, где R относится к оставшимся частям алкенильной группы, которые могут быть одинаковыми или разными. Согласно некоторым вариантам осуществления R представляет собой H или алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления алкенил выбран из этенила (т.е. винила), пропенила (т.е. аллила), бутенила, пентенила, пентадиенила и т. п. Неограничивающие примеры алкенильной группы включают в себя -CH=CH_2, -C(CH_3)=CH_2, -CH=$CHCH_3$, -C(CH_3)=$CHCH_3$ и -CH_2CH=CH_2.

Термин "алкинил" относится к типу алкильной группы, в которой присутствует по меньшей мере одна тройная связь углерод-углерод. Согласно одному варианту осуществления алкинильная группа характеризуется формулой -C≡C-R, где R относится к оставшимся частям алкинильной группы. Согласно некоторым вариантам осуществления R представляет собой H или алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления алкинил выбран из этинила, пропинила, бутинила, пентинила, гексинила и т. п. Неограничивающие примеры алкинильной группы включают в себя -C≡CH, -C≡CCH_3 -C≡CCH_2CH_3, -CH_2C≡CH.

Термин "гетероалкил" относится к алкильной группе, в которой один или несколько скелетных атомов алкила выбраны из атомов, отличных от атомов углерода, например, кислорода, азота (например, -NH-, -N(алкил)-, серы или их комбинаций. Гетероалкил присоединен к остатку молекулы при атоме углерода гетероалкила. Согласно одному аспекту гетероалкил представляет собой C_1-C_6-гетероалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероалкил представляет собой C_1-C_6-гетероалкил, который включает в себя 1-2 гетероатома, выбранные из O, N (например, -NH- или -N(C_1-C_4-алкил)-) и S. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероалкил представляет собой C_1-C_6-гетероалкил, который включает в себя 1-2 атома O. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероалкил представляет собой C_1-C_4-гетероалкил. Приводимые в качестве примера гетероалкилы включают в себя без ограничения -CH_2OH, -CH_2OCH_3, -$CH_2OCH_2CH_3$, -$CH_2CH_2OCH_3$, -$CH_2OCH_2CH_2OCH_3$, -$CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$, -CH_2SH, -CH_2SCH_3, -$CH_2SCH_2CH_3$, -$CH_2CH_2SCH_3$, -$CH_2SCH_2CH_2SCH_3$, $CH_2CH_2SCH_2CH_2SCH_3$, -CH_2NH_2, -CH_2NHCH_3, -$CH_2N(CH_3)_2$ -$CH_2N(CH_2CH_3)_2$ и т.п. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероалкил представляет собой -CH_2OCH_3, -$CH_2OCH_2CH_3$, -$CH_2CH_2OCH_3$, -$CH_2OCH_2CH_2OCH_3$ или $CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2$.

Термин "ароматический" относится к плоскому кольцу с делокализованной π-электронной системой, содержащей 4n+2 π электронов, где n представляет собой целое число. Термин "ароматический" включает в себя как карбоциклические арильные ("арил", например, фенил), так и гетероциклические арильные (или "гетероарильные" или "гетероароматические") группы (например, пиридин). Термин включает в себя моноциклические или с конденсированным кольцом полициклические (т.е. кольца, которые делят смежные пары атомов углерода) группы.

Термин "карбоциклический" или "карбоцикл" относится к кольцу или кольцевой системе, где атомы, образующие каркас кольца, все являются атомами углерода. Таким образом, при помощи термина отличают карбоциклические от "гетероциклических" колец или "гетероциклов", в которых каркас кольца содержит по меньшей мере один атом, который отличается от атома углерода. Согласно некоторым вариантам осуществления карбоцикл представляет собой моноциклический карбоцикл или бициклический карбоцикл. Согласно некоторым вариантам осуществления карбоцикл представляет собой моноциклический карбоцикл. Карбоциклы являются не ароматическими или ароматическими. Не ароматические карбоциклы являются насыщенными или частично ненасыщенными. Согласно некоторым вариантам осуществления карбоцикл представляет собой бициклический карбоцикл. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно из двух колец бициклического карбоцикла является ароматическим. Согласно некоторым вариантам осуществления оба кольца бициклического карбоцикла являются ароматическими. Карбоциклы включают в себя арилы и циклоалкилы.

Используемый в настоящем описании термин "арил" относится к ароматическому кольцу, где каждый из атомов, образующих кольцо, является атомом углерода. Согласно одному аспекту арил представляет собой фенил или нафтил. Согласно некоторым вариантам осуществления арил представляет собой фенил. Согласно некоторым вариантам осуществления арил представляет собой фенил, нафтил, инданил, инденил или тетрагидронафтил. Согласно некоторым вариантам осуществления арил представляет собой C_6-C_{10}-арил. В зависимости от структуры арильная группа является монорадикальной или бирадикальной (т.е. ариленовой группой).

Термин "циклоалкил" относится к моноциклическому или полициклическому алифатическому, неароматическому радикалу, где каждый из атомов, образующих кольцо (т.е. скелетные атомы), является атомом углерода. Согласно некоторым вариантам осуществления циклоалкилы представляют собой спироциклические соединения или соединения с мостиковыми связями. Согласно некоторым вариантам осуществления циклоалкилы необязательно конденсированы с ароматическим кольцом, и точка присоединения находится при атоме углерода, который не является атомом углерода ароматического кольца. Циклоалкильные группы включают в себя группы, содержащие от 3 до 10 кольцевых атомов. Согласно некоторым вариантам осуществления циклоалкильные группы выбраны из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклопентенила, циклогексила, циклогексенила, циклогептила, циклооктила, спиро[2.2]пентила, норборнила и бицикло[1.1.1]пентила. Согласно некоторым вариантам осуществления циклоалкил представляет собой C_3-C_6-циклоалкил.

Термин "гало" или, альтернативно, "галоген" или "галогенид" означает фтор, хлор, бром или йод. Согласно некоторым вариантам осуществления галогеном является фтор, хлор или бром.

Термин "фторалкил" относится к алкилу, в котором один или несколько атомов водорода заменено атомом фтора. Согласно одному аспекту фторалкил представляет собой C_1-C_6-фторалкил.

Термин "гетероцикл" или "гетероциклический" относится к гетероароматическим кольцам (также известным как гетероарилы) и гетероциклоалкильным кольцам (также известным как гетероалициклические группы), содержащим от одного до четырех гетероатомов в кольце(ах), где каждый гетероатом в кольце(ах) выбран из O, S и N, причем каждая гетероциклическая группа содержит от 3 до 10 атомов в своей кольцевой системе, и при условии, что любое кольцо не содержит двух смежных атомов O или S. Неароматические гетероциклические группы (также известные как гетероциклоалкилы) включают в себя кольца, содержащие от 3 до 10 атомов в своей кольцевой системе, и ароматические гетероциклические группы включают в себя кольца, содержащие от 5 до 10 атомов в своей кольцевой системе. Гетероциклические группы включают в себя бензоконденсированные кольцевые системы. Примерами неароматических гетероциклических групп являются пирролидинил, тетрагидрофуранил, дигидрофуранил, тетрагидротиенил, оксазолидинонил, тетрагидропиранил, дигидропиранил, тетрагидротиопиранил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, тиоксанил, пиперазинил, азиридинил, азетидинил, оксетанил, тиетанил, гомопиперидинил, оксепанил, тиепанил, оксазепинил, диазепинил, тиазепинил, 1,2,3,6-тетрагидропиридинил, пирролин-2-ил, пирролин-3-ил, индолинил, 2H-пиранил, 4H-пиранил, диоксанил, 1,3-диоксоланил, пиразолинил, дитианил, дитиоланил, дигидропиранил, дигидротиенил, дигидрофуранил, пиразолидинил, имидазолинил, имидазолидинил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанил, 3-азабицикло[4.1.0]гептанил, 3H-индолил, индолин-2-онил, изоиндолин-1-онил, изоиндолин-1,3-дионил, 3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-онил, 3,4-дигидрохинолин-2(1H)-онил, изоиндолин-1,3-дитионил, бензо[d]оксазол-2(3H)-онил, 1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-онил, бензо[d]тиазол-2(3H)-онил и хинолизинил. Примерами ароматических гетероциклических групп являются пиридинил, имидазолил, пиримидинил, пиразолил, триазолил, пиразинил, тетразолил, фурил, тиенил, изоксазолил, тиазолил, оксазолил, изотиазолил, пирролил, хинолинил, изохинолинил, индолил, бензимидазолил, бензофуранил, циннолинил, индазолил, индолизинил, фталазинил, пиридазинил, триазинил, изоиндолил, птеридинил, пуринил, оксадиазолил, тиадиазолил, фуразанил, бензофуразанил, бензотиофенил, бензотиазолил, бензоксазолил, хиназолинил, хиноксалинил, нафтиридинил и фуропиридинил. Вышеупомянутые группы или C-присоединенные (или C-связанные), или N-присоединенные, где это возможно. Например, группа, полученная из пиррола, включает в себя оба пиррол-1-ил (N-присоединенный) или пиррол-3-ил (C-присоединенный). Кроме того, группа, полученная из имидазола, включает в себя имидазол-1-ил или имидазол-3-ил (оба N-присоединенные) или имидазол-2-ил, имидазол-4-ил или имидазол-5-ил (все C-присоединенные). Гетероциклические группы включают в себя бензоконденсированные кольцевые системы. Неароматические гетероциклы необязательно замещены одним или двумя оксо (=O) фрагментами, такими как пирролидин-2-он. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно из двух колец бициклического гетероцикла является ароматическим. Согласно некоторым вариантам осуществления оба кольца бициклического гетероцикла являются ароматическими.

Термины "гетероарил" или, альтернативно, "гетероароматический" относятся к арильной группе, которая включает в себя один или несколько кольцевых гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. Иллюстративные примеры гетероарильных групп включают в себя моноциклические гетероарилы и бициклические гетероарилы. Моноциклические гетероарилы включают в себя пиридинил, имидазолил, пиримидинил, пиразолил, триазолил, пиразинил, тетразолил, фурил, тиенил, изоксазолил, тиазолил, оксазолил, изотиазолил, пирролил, пиридазинил, триазинил, оксадиазолил, тиадиазолил и фуразанил. Мо-

ноциклические гетероарилы включают в себя индолизин, индол, бензофуран, бензотиофен, индазол, бензимидазол, пурин, хинолизин, хинолин, изохинолин, циннолин, фталазин, хиназолин, хиноксалин, 1,8-нафтиридин и птеридин. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероарил содержит 0-4 атома N в кольце. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероарил содержит 1-4 атома N в кольце. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероарил содержит 0-4 атома N, 0-1 атом O и 0-1 атом S в кольце. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероарил содержит 1-4 атома N, 0-1 атом O и 0-1 атом S в кольце. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероарил представляет собой C_1-C_9-гетероарил. Согласно некоторым вариантам осуществления моноциклический гетероарил представляет собой C_1-C_5-гетероарил. Согласно некоторым вариантам осуществления моноциклический гетероарил представляет собой 5-членный или 6-членный гетероарил. Согласно некоторым вариантам осуществления бициклический гетероарил представляет собой C_6-C_9-гетероарил.

"Гетероциклоалкильная" группа относится к циклоалкильной группе, в которой один или несколько скелетных атомов циклоалкила выбраны из атома, отличного от улерода, например, кислород, азот (например, -NH-, -N(алкил)-), сера, или их комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероциклоалкил конденсирован с арилом или гетероарилом. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероциклоалкил представляет собой оксиранил, азиридинил, оксетанил, оксазолидинонил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, пиперазинил, пиперидин-2-онил, пирролидин-2,5-дитионил, пирролидин-2,5-дионил, пирролидинонил, имидазолидинил, имидазолидин-2-онил или тиазолидин-2-онил. Термин гетероциклоалкил также включает в себя все кольцевые формы углеводов, включая без ограничения моносахариды, дисахариды и олигосахариды. Согласно одному аспекту гетероциклоалкил представляет собой C_2-C_{10}-гетероциклоалкил. Согласно другому аспекту гетероциклоалкил представляет собой C_4-C_{10}-гетероциклоалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероциклоалкил содержит 0-2 атома N в кольце. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероциклоалкил содержит 0-2 атома N, 0-2 атома O и 0-1 атом S в кольце.

Термин "связь" или "простая связь" относится к химической связи между двумя атомами или двумя фрагментами, если атомы, соединенные связью, рассматриваются как часть большей субструктуры. Согласно одному аспекту, если описанная в настоящем изобретении группа представляет собой связь, контрольная группа отсутствует, таким образом, позволяя образование связи между оставшимися установленными группами.

Термин "фрагмент" относится к конкретному сегменту или функциональной группе молекулы. Химические фрагменты часто показаны как химические структурные единицы, внедренные в или присоединенные к молекуле.

Термин "необязательно замещенный" или "замещенный" означает, что контрольная группа необязательно замещена одной или несколькими дополнительной(ыми) группой(ами), отдельно и независимо выбранными из галогена, -CN, $-NH_2$, -NH(алкил), $-H(алкил)_2$, -OH, $-CO_2H$, $-CO_2$алкил, $-C(=O)NH_2$, -C(=O)NH(алкил), $-C(=O)N(алкил)_2$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NH(алкил)$, $-S(=O)_2N(алкил)_2$, алкила, циклоалкила, фторалкила, гетероалкила, алкокси, фторалкокси, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, арилокси, алкилтио, арилтио, алкилсульфоксида, арилсульфоксида, алкилсульфона и арилсульфона. Согласно некоторым другим вариантам осуществления необязательные заместители независимо выбраны из галогена, -CN, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, -OH, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4-алкил), $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1$-C_4-алкил), $-C(=O)N(C_1$-C_4-алкил$)_2$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NH(C_1$-C_4-алкил), $-S(=O)_2N(C_1$-C_4-алкил$)_2$, C_1-C_4-алкила, C_3-C_6-циклоалкила, C_1-C_4-фторалкила, C_1-C_4-гетероалкила, C_1-C_4-алкокси, C_1-C_4-фторалкокси, $-SC_1$-C_4-алкила, $-S(=O)C_1$-C_4-алкила и $-S(=O)_2C_1$-C_4-алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления необязательные заместители независимо выбраны из галогена, -CN, $-NH_2$, -OH, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$ и $-OCF_3$. Согласно некоторым вариантам осуществления замещенные группы замещены одной или двумя предшествующими группами. Согласно некоторым вариантам осуществления необязательный заместитель при алифатическом атоме углерода (ациклическом или циклическом) включает в себя оксо (=O).

Используемый в настоящем изобретении термин "приемлемый" по отношению к составу, композиции или ингредиенту означает не оказывающий постоянный неблагоприятный эффект на общее состояние здоровья субъекта, которого лечили.

Используемый в настоящем документе термин "модулировать" означает взаимодействие с целью либо непосредственно, либо опосредованно с изменением активности цели, в том числе, исключительно в качестве примера, с усилением активности цели, с ингибированием активности цели, с ограничением активности цели или с продлением активности цели.

Используемый в настоящем документе термин "модулятор" относится к молекуле, которая взаимодействует с целью либо непосредственно, либо опосредованно. Взаимодействия включают в себя без ограничения взаимодействия агониста, частичного агониста, обратного агониста, антагониста, деструктора или их комбинаций. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятором является агонист.

Используемые в настоящем документе термины "вводить", "процесс введения", "введение" и т.п. относятся к способам, которые могут быть использованы для осуществления доставки соединений или

композиций в желаемый участок биологического действия. Такие способы предусматривают без ограничения пероральные пути, интрадуоденальные пути, парентеральную инъекцию (в том числе внутривенную, подкожную, внутрибрюшинную, внутримышечную, внутрисосудистую или инфузию), местное и ректальное введение. Специалистам настоящей области известны методики введения, которые могут быть использованы с соединениями и способами, описываемыми в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения и композиции, описываемые в настоящем документе, вводят перорально.

Используемые в настоящем документе термины "совместное введение" или подобные охватывают введение выбранных терапевтических средств одному больному и предусматривают режимы лечения, при которых средства вводят одним и тем же или иным путем введения или в одно и то же или в разное время.

Используемые в настоящем документе термины "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" относятся к достаточному количеству средства или соединения, подлежащего введению, которое облегчит до некоторой степени один или несколько симптомов заболевания или состояния, подлежащего лечению. Результат включает в себя уменьшение и/или ослабление признаков, симптомов или причин заболевания или какое-либо другое желаемое изменение биологической системы. Например, "эффективным количеством" для терапевтических применений является количество композиции, содержащей соединение, раскрываемое в настоящем документе, необходимое для обеспечения клинически значимого уменьшения симптомов заболевания. Соответствующее "эффективное" количество в каком-либо отдельном случае необязательно определяют с использованием методик, таких как исследование с повышением дозы.

Используемые в настоящем документе термины "усиливать" или "усиление" означают повышение или пролонгирование либо эффективности, либо длительности желаемого эффекта. Таким образом, в отношении усиливающего эффекта терапевтических средств термин "усиление" относится к способности повышать или пролонгировать либо эффективность, либо длительность эффекта других терапевтических средств в системе. Используемый в настоящем документе термин "усиливающее эффективное количество" относится к количеству, подходящему для усиления эффекта другого терапевтического средства в желаемой системе.

Используемый в настоящем документе термин "фармацевтическая комбинация" означает продукт, который является результатом смешивания или объединения более чем одного активного ингредиента и включает в себя как фиксированные, так и нефиксированные комбинации активных ингредиентов. Термин "фиксированная комбинация" означает, что активные ингредиенты, например, как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, так и совместное средство, вводят больному одновременно в форме одной субстанции или дозировки. Термин "нефиксированная комбинация" означает, что активные ингредиенты, например, как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, так и совместное средство, вводят больному в виде отдельных субстанций либо одновременно, параллельно, либо последовательно без каких-либо конкретных временных интервалов, при этом такое введение обеспечивает эффективное содержание двух соединений в организме больного. Последнее также относится к коктейльной терапии, например, к введению трех или более активных ингредиентов.

Термины "изделие" и "набор" используют как синонимы.

Термин "субъект" или "больной" охватывает млекопитающих. Примеры млекопитающих включают в себя без ограничения любого представителя класса Млекопитающих: людей, отличных от человека приматов, таких как шимпанзе и другие узконосые обезьяны, а также остальные виды обезьян; сельскохозяйственных животных, таких как крупный рогатый скот, лошади, овцы, козы, свиньи; домашних животных, таких как кролики, собаки и кошки; лабораторных животных, в том числе грызунов, таких как крысы, мыши, морские свинки и т. п. Согласно одному аспекту млекопитающим является человек.

Используемые в настоящем документе термины "лечить", "процесс лечения" или "лечение" включают в себя уменьшение, смягчение или облегчение по меньшей мере одного симптома заболевания или состояния, предупреждение дополнительных симптомов, подавление заболевания или состояния, например, задерживание развития заболевания или состояния, ослабление заболевания или состояния, обеспечение регрессии заболевания или состояния, ослабление состояния, вызванного заболеванием или состоянием, или приостановку симптомов заболевания или состояния или профилактически, и/или терапевтически.

Фармацевтические композиции

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения, описываемые в настоящем документе, составляют в фармацевтические композиции. Фармацевтические композиции составляют традиционным способом с использованием одного или нескольких фармацевтически приемлемых неактивных ингредиентов, которые облегчают обработку активных соединений в препараты, используемые фармацевтически. Соответствующий состав зависит от выбранного пути введения. Краткое описание фармацевтических композиций, описываемых в настоящем документе, находится, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and

Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; и Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins1999), включенных в настоящий документ посредством ссылки для такого раскрытия.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения, описываемые в настоящем документе, вводят либо отдельно, либо в комбинации с фармацевтически приемлемыми носителями, вспомогательными средствами или разбавителями в фармацевтической композиции. Введение соединений и композиций, описываемых в настоящем документе, может быть осуществлено любым способом, который обеспечивает доставку соединений на участок действия. Эти способы предусматривают без ограничения доставку энтеральными путями (в том числе пероральным, желудочным или дуоденальным зондом для питания, ректальным суппозиторием и ректальной клизмой), парентеральными путями (инъекцией или инфузией, в том числе внутриартериальной, внутрисердечной, внутрикожной, интрадуоденальной, интрамедуллярной, внутримышечной, внутрикостной, внутрибрюшинной, интратекальной, внутрисосудистой, внутривенной, интравитреальной, эпидуральной и подкожной), ингаляционным, чрескожным, трансмукозальным, подъязычным, буккальным и местным (в том числе накожным, кожным, клизмой, глазными каплями, ушными каплями, интраназальным, вагинальным) введением, хотя наиболее подходящий путь может зависеть, например, от состояния и нарушения реципиента. Исключительно в качестве примера, соединения, описываемые в настоящем документе, могут быть введены локально на участок, нуждающийся в лечении, например, локальной инфузией в ходе хирургического вмешательства, местным нанесением, например, кремы или мази, инъекция, катетер или имплантат. Введение также может осуществляться непосредственной инъекцией на участок больных ткани или органа.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические композиции, подходящие для перорального введения, представлены в виде дискретных единиц, таких как капсулы, саше или таблетки, каждая из которых содержит предварительно определенное количество активного ингредиента, в виде порошка или гранул, в виде раствора или суспензии в водной среде или неводной среде, или в виде жидкой эмульсии масло-в-воде или жидкой эмульсии вода-в-масле. Согласно некоторым вариантам осуществления активный ингредиент представлен в виде болюса, электуария или пасты.

Фармацевтические композиции, которые могут быть использованы перорально, включают в себя таблетки, твердые капсулы, сделанные из желатина, а также мягкие, закупоренные капсулы, сделанные из желатина и пластификатора, такого как глицерин или сорбит. Таблетки могут быть получены путем прессования или формования необязательно с одним или несколькими вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть получены путем сжатия в подходящей машине активного ингредиента в сыпучей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно смешанного со связующими, инертными разбавителями или смазывающими, поверхностно-активными или диспергирующими средствами. Формованные таблетки могут быть получены путем формования в подходящей машине смеси порошкообразного соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем. Согласно некоторым вариантам осуществления таблетки покрывают или делают на них насечки и составляют так, чтобы обеспечить медленное или контролируемое высвобождение активного ингредиента из них. Все составы для перорального введения должны быть в дозировках, подходящих для такого введения. Твердые капсулы могут содержать активные ингредиенты в смеси с наполнителем, таким как лактоза, связующие, такие как крахмалы, и/или смазывающие средства, такие как тальк или стеарат магния, и необязательно стабилизаторы. В мягких капсулах активные соединения могут быть растворены или суспендированы в подходящих жидкостях, таких как жирные масла, жидкий парафин или жидкие полиэтиленгликоли. Согласно некоторым вариантам осуществления добавляют стабилизаторы. Ядра драже обеспечивают подходящими покрытиями. Для этой цели могут быть использованы концентрированные растворы Сахаров, которые необязательно могут содержать аравийскую камедь, тальк, поливинилпирролидон, гель карбопола, полиэтиленгликоль и/или диоксид титана, растворы лаков и подходящие органические растворители или смеси растворителей. Могут быть добавлены красители или пигменты в таблетки или покрытия драже для идентификации или характеристики разных комбинаций доз активного соединения.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические композиции составляют для парентерального введения инъекцией, например, болюсной инъекцией или непрерывной инфузией. Составы для инъекции могут быть представлены в единичной дозированной форме, например, в ампулах или в контейнерах с несколькими дозами, с добавленным консервантом. Композиции могут принимать такие формы, как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных средах-носителях, и могут содержать вспомогательные средства, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие средства. Композиции могут быть представлены в контейнерах с одной дозой или несколькими дозами, например, запечатанные ампулы и флаконы, и могут храниться в порошковой форме или в высушенном замораживанием (лиофилизированном) состоянии, требующем только лишь добавления стерильного жидкого носителя, например, физиологического раствора или стерильной апирогенной воды, непосредственно перед применением. Экстемпоральные инъекционные растворы и суспензии могут быть приготовлены из стерильных порошков, гранул и таблеток ранее описанного вида.

Фармацевтические композиции для парентерального введения включают в себя водные и неводные (масляные) стерильные инъекционные растворы активных соединений, которые могут содержать анти-

оксиданты, буферы, бактериостатики и растворенные компоненты, которые делают состав изотоническим с кровью предполагаемого реципиента; а также водные и неводные стерильные суспензии, которые могут включать в себя суспендирующие средства и загустители. Подходящие липофильные растворители или среды-носители включают в себя жирные масла, такие как кунжутное масло, или синтетические сложные эфиры жирных кислот, такие как этилолеат или триглицериды, или липосомы. Водные инъекционные суспензии могут содержать вещества, которые повышают вязкость суспензии, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, сорбит или декстран. Необязательно суспензия также может содержать подходящие стабилизаторы или средства, которые повышают растворимость соединений для обеспечения получения высококонцентрированных растворов.

Фармацевтические композиции также могут быть составлены в виде депо-препарата. Такие длительно действующие составы можно вводить путем имплантации (например, подкожно или внутримышечно) или путем внутримышечной инъекции. Таким образом, например, соединения могут быть составлены с подходящими полимерными или гидрофобными материалами (например, в виде эмульсии в приемлемом масле), или ионообменными смолами, или в виде умеренно растворимых производных, например, в виде умеренно растворимой соли.

Для буккального или подъязычного введения композиции могут принимать форму таблеток, леденцов, пастилок или гелей, составленных традиционными способами. Такие композиции могут содержать активный ингредиент во вкусовой основе, такой как сахароза и аравийская камедь или трагакантовая камедь.

Фармацевтические композиции можно вводить местно, то есть путем несистемного введения. Это включает в себя нанесение соединения в соответствии с настоящим изобретением наружно на эпидермис или в щечную полость и закапывание такого соединения в ухо, глаз и нос так, что соединение не попадает в значительной степени в кровоток. Напротив, системное введение относится к пероральному, внутривенному, внутрибрюшинному и внутримышечному введению.

Фармацевтические композиции, подходящие для местного введения, включают в себя жидкие или полужидкие препараты, подходящие для проникновения через кожу в участок воспаления, такие как гели, линименты, лосьоны, кремы, мази или пластыри и капли, подходящие для введения в глаз, ухо или нос. Для местного введения активный ингредиент может составлять от 0,001 до 10% мас./мас., например от 1 до 2% по массе состава.

Фармацевтические композиции для введения путем ингаляции удобно доставлять инсуфлятором, аэрозольными баллонами, находящимися под давлением, или другими подходящими средствами доставки спрея-аэрозоля. Баллоны, находящиеся под давлением, могут содержать подходящий газ-вытеснитель, такой как дихлордифторметан, трихлорфторметан, дихлортетрафторэтан, диоксид углерода или другой подходящий газ. В случае аэрозоля под давлением единица дозировки может быть определена путем обеспечения клапана для доставки отмеренного количества. В качестве альтернативы, для введения путем ингаляции или инсуфляции фармацевтические препараты могут принимать форму сухой порошковой композиции, например порошковой смеси соединения и подходящей порошковой основы, такой как лактоза или крахмал. Порошковая композиция может быть представлена в единичной дозированной форме, например, в капсулах, картриджах, желатиновых или блистерных упаковках, из которых порошок может быть введен с помощью ингалятора или инсуфлятора.

Следует учитывать, что в дополнение к ингредиентам, конкретно упомянутым выше, соединения и композиции, описываемые в настоящем документе, могут включать в себя другие средства, традиционные в данной области, имеющие отношение к составу рассматриваемого типа, например, средства, подходящие для перорального введения, могут включать в себя вкусовые средства.

Способы введения дозы и режимы лечения

Согласно одному варианту осуществления соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемую соль используют в получении медицинских препаратов для лечения заболеваний или состояний у млекопитающего, для которых была бы эффективной модуляция активности соматостатина. Способы лечения какого-либо из заболеваний или состояний, описываемых в настоящем документе, у млекопитающего, нуждающегося в таком лечении, предусматривают введение указанному млекопитающему фармацевтических композиций, которые включают в себя по меньшей мере одно соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, активный метаболит, пролекарство или фармацевтически приемлемый сольват, в терапевтически эффективных количествах.

Согласно определенным вариантам осуществления композиции, содержащие соединение(я), описываемое(ые) в настоящем документе, вводят для профилактического и/или терапевтического видов лечения. При некоторых терапевтических применениях композиции вводят больному, уже страдающему заболеванием или состоянием, в количестве, достаточном для излечения или по меньшей мере частичного купирования по меньшей мере одного из симптомов заболевания или состояния. Количества, эффективные для такого применения, зависят от тяжести и течения заболевания или состояния, предварительной терапии, состояния здоровья больного, массы и ответа на лекарственные средства, а также от решения лечащего врача. Терапевтически эффективные количества необязательно определяют способами, предусматривающими без ограничения клиническое испытание с повышением дозы и/или с варьирова-

нием дозы.

При профилактических применениях композиции, содержащие соединения, описываемые в настоящем документе, вводят больному, восприимчивому к конкретному заболеванию, нарушению или состоянию или иным образом подвергающемуся риску такового. Такое количество определяют как "профилактически эффективные количество или дозу". При таком применении точные количества также зависят от состояния здоровья больного, массы и т.п. При использовании для больных эффективные количества для такого применения будут зависеть от тяжести и течения заболевания или состояния, предварительной терапии, состояния здоровья больного, массы и ответа на лекарственные средства, а также от решения лечащего врача. Согласно одному аспекту профилактические виды лечения предусматривают введение млекопитающему, который ранее испытывал по меньшей мере один симптом заболевания, подлежащего лечению, и в настоящее время находится в состоянии ремиссии, фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, для предупреждения возврата симптомов заболевания или состояния.

Согласно определенным вариантам осуществления, если состояние больного не улучшается, то по усмотрению врача введение соединений проводят хронически, то есть в течение продолжительного периода времени, в том числе на протяжении всей жизни больного, для облегчения или иным образом контроля или ограничения симптомов заболевания или состояния больного.

После улучшения состояния больного при необходимости вводят поддерживающую дозу. Затем согласно конкретным вариантам осуществления дозировку или частоту введения, или и то, и другое снижают как функцию симптомов до уровня, при котором улучшение заболевания, нарушения или состояния сохраняется. Согласно определенным вариантам осуществления, однако, требуется прерывистое лечение на длительной основе при любом рецидиве симптомов.

Количество данного средства, которое соответствует такому количеству, варьирует в зависимости от факторов, таких как конкретное соединение, состояние заболевания и его тяжесть, особенности (например, масса, пол) субъекта или реципиента, нуждающегося в лечении, но тем не менее определяется в соответствии с конкретными обстоятельствами, связанными с этим случаем, в том числе, например, с конкретным средством, подлежащим введению, путем введения, состоянием, подлежащим лечению, и субъектом или реципиентом, подлежащим лечению.

Однако обычно дозы, используемые для лечения взрослого человека, как правило, варьируют от 0,01 до 2000 мг в сутки. Согласно одному варианту осуществления желаемую дозу традиционно представляют в виде однократной дозы или раздельных доз, вводимых одновременно или с соответствующими интервалами, например, в виде двух, трех, четырех или больше поддоз в сутки.

Согласно одному варианту осуществления суточные дозировки, подходящие для соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, составляют от приблизительно 0,01 до приблизительно 50 мг/кг массы тела. Согласно некоторым вариантам осуществления суточные дозировки или количество активного ингредиента в дозированной форме ниже или выше диапазонов, указанных в настоящем документе, в зависимости от ряда переменных в индивидуальном режиме лечения. Согласно различным вариантам осуществления суточные и единичные дозировки изменяются в зависимости ряда переменных, в том числе без ограничения активность используемого соединения, заболевание или состояние, подлежащее лечению, способ введения, требования отдельного субъекта, тяжесть заболевания или состояния, подлежащего лечению, и мнение практикующего специалиста.

Токсичность и терапевтическую эффективность таких терапевтических режимов определяют стандартными фармацевтическими процедурами на клеточных культурах или экспериментальных животных, в том числе без ограничения определение LD_{50} и ED_{50}. Отношение дозы к токсическим и терапевтическим эффектам представляет собой терапевтический индекс и выражается как отношение LD_{50} к ED_{50}. Согласно определенным вариантам осуществления данные, полученные из анализов на клеточных культурах и исследованиях на животных, используют в составлении диапазона терапевтически эффективных суточных дозировок и/или терапевтически эффективного количества единичных дозировок для применения у млекопитающих, в том числе у людей. Согласно некоторым вариантам осуществления величина суточной дозировки соединений, описываемых в настоящем документе, находится в диапазоне циркулирующих концентраций, которые включают в себя ED_{50} с минимальной токсичностью. Согласно определенным вариантам осуществления диапазон суточной дозировки и/или количество единичных дозировок варьирует в этом диапазоне в зависимости от используемой дозированной формы и применяемого пути введения.

Согласно любому из вышеупомянутых аспектов представлены дополнительные варианты осуществления, в которых эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли (a) вводят млекопитающему системно; и/или (b) вводят млекопитающему перорально; и/или (c) вводят млекопитающему внутривенно; и/или (d) вводят млекопитающему инъекцией; и/или (e) вводят млекопитающему местно; и/или (f) вводят млекопитающему несистемно или локально.

Согласно любому из вышеупомянутых аспектов представлены дополнительные варианты осуществления, предусматривающие однократные введения эффективного количества соединения, в том числе дополнительные варианты осуществления, в которых (i) соединение вводят один раз в сутки; или (ii) со-

единение вводят млекопитающему несколько раз в течение одних суток.

Согласно любому из вышеупомянутых аспектов представлены дополнительные варианты осуществления, предусматривающие несколько введений эффективного количества соединения, в том числе дополнительные варианты осуществления, в которых (i) соединение вводят постоянно или периодически в виде однократной дозы; (ii) временные интервалы между несколькими введениями составляют 6 часов; (iii) соединение вводят млекопитающему каждые 8 ч; (iv) соединение вводят млекопитающему каждые 12 ч; (v) соединение вводят млекопитающему каждые 24 ч. Согласно дополнительным или альтернативным вариантам осуществления способ предусматривает лекарственные каникулы, при которых введение соединения временно приостанавливают или дозу соединения, подлежащего введению, временно снижают; в конце лекарственных каникул введение дозы соединения возобновляют. Согласно одному варианту осуществления продолжительность лекарственных каникул варьирует от 2 суток до 1 года.

Комплексное лечение

В некоторых случаях целесообразно вводить по меньшей мере одно соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с одним или несколькими другими терапевтическими средствами.

Согласно одному варианту осуществления терапевтическая эффективность одного из соединений, описываемых в настоящем документе, повышается путем введения вспомогательного вещества (т.е. само по себе вспомогательное вещество обладает минимальной терапевтической пользой, но в комбинации с другим терапевтическим средством общая терапевтическая польза для больного усиливается). Или согласно некоторым вариантам осуществления пользу, испытываемую больным, усиливают путем введения одного из соединений, описываемых в настоящем документе, с другим средством (что также предусматривает терапевтический режим), которое также обладает терапевтической пользой.

Согласно одному конкретному варианту осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят совместно со вторым терапевтическим средством, при этом соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль и второе терапевтическое средство модулируют различные аспекты заболевания, нарушения или состояния, подлежащего лечению, обеспечивая тем самым большую общую пользу, чем введение любого терапевтического средства отдельно.

В любом случае в отношении заболевания, нарушения или состояния, подлежащего лечению, общая польза, испытываемая больным, просто суммируется из двух терапевтических средств или больной испытывает синергический эффект.

Для комбинированных терапевтических средств, описываемых в настоящем документе, дозировки совместно вводимых соединений варьируют в зависимости от типа совместно используемого лекарственного средства, от конкретного используемого лекарственного средства, от заболевания или состояния, подлежащего лечению, и т.п. Согласно дополнительным вариантам осуществления при введении совместно с одним или несколькими другими терапевтическими средствами соединение, представленное в настоящем документе, вводят либо одновременно с одним или несколькими другими терапевтическими средствами, либо последовательно.

В случае комбинированных терапевтических средств несколько терапевтических средств (одним из которых является одно из соединений, описываемых в настоящем документе) вводят в любом порядке или даже одновременно. Если введение является одновременным, то несколько терапевтических средств, исключительно в качестве примера, обеспечивают в однократной унифицированной форме или в нескольких формах (например, в виде одной пилюли или в виде двух отдельных пилюль).

Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемую соль, а также комбинированные терапевтические средства вводят до, во время или после возникновения заболевания или состояния, и время введения композиции, содержащей соединение, варьирует. Таким образом, согласно одному варианту осуществления соединения, описываемые в настоящем документе, используют как профилактические и вводят постоянно субъектам со склонностью к развитию состояний или заболеваний для предупреждения возникновения заболевания или состояния. Согласно другому варианту осуществления соединения и композиции вводят субъекту во время или как можно быстрее после проявления симптомов. Согласно конкретным вариантам осуществления соединение, описываемое в настоящем документе, вводят, как только возможно после проявления заболевания или состояния, выявленного или предполагаемого, и в течение промежутка времени, необходимого для лечения заболевания. Согласно некоторым вариантам осуществления промежуток времени, необходимый для лечения, варьирует, и продолжительность лечения устанавливают для удовлетворения конкретных потребностей каждого субъекта.

Примеры

Аббревиатуры:

BINAP: (2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил);

DCE: 1,2-дихлорэтан;

DCM: дихлорметан;

DIEA или DIPEA: диизопропилэтиламин;

EtOAc: этилацетат;

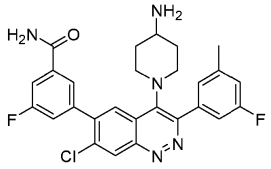
HATU: 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний 3-оксид гексафторфосфат;

IPA: изопропиловый спирт;
NBS: N-бромсукцинимид;
NCS: N-хлорсукцинимид;
PTS: пара-толуолсульфоновая кислота;
Pd (amphos)Cl_2: бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладий(II);
Pd_2dba_3: трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0);
$(pinB)_2$: бис(пинаколато)диборон;
к.т. или КТ: комнатная температура;
Rt: время удерживания;
SFC: сверхкритическая жидкостная хроматография;
SST: соматостатин;
SSTR: рецептор соматостатина;
TEA: триметиламин;
TFA: трифторуксусная кислота;
Xphos: 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил;
часы: часы;
ч или час: час.

Следующие примеры представлены только в качестве иллюстративных целей и не ограничивают объем представленной в настоящем документе формулы изобретения.

Синтез соединений

Пример 1. 3-[4-(4-Аминопиперидин-1-ил)-7-хлор-3-(3-фтор-5-метилфенил)циннолин-6-ил]-5-фторбензамид (№ соединения 1-4)



Стадия 1-1, получение 1-(2-амино-5-бром-4-хлорфенил)-2-(3-фтор-5-метилфенил)-этанона: К раствору 1 М BCl_3 (17,2 мл, 18 ммоль, в DCM) в DCE (30 мл) добавляли 4-бром-3-хлорфениламин (3,5 г, 16,9 ммоль) при охлаждении льдом. После перемешивания в течение 30 мин смесь последовательно обрабатывали (3-фтор-5-метилфенил)ацетонитрилом (5,0 г, 42 ммоль) и $AlCl_3$ (2,5 г, 18 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 суток и охлаждали до комнатной температуры. Реакцию гасили 2 н HCl (16 мл) и перемешивали в течение 1 ч при 80°C. Реакцию экстрагировали DCM (2×) и объединенные органические слои сушили безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии с получением указанного соединения (1,8 г, 30%). MS $(M+H)^+$= 356,1.

Стадия 1-2, получение 6-бром-7-хлор-3-(3-фтор-5-метилфенил)циннолин-4-ола:

К суспензии 1-(2-амино-5-бром-4-хлорфенил)-2-(3-фтор-5-метилфенил)этанона (1,7 г, 4,8 ммоль) в 5 н HCl (20 мл) при охлаждении льдом медленно добавляли $NaNO_2$ (510 мг, 7,3 ммоль) в H_2O (3 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч при 85°C и охлаждали до комнатной температуры. Твердые частицы фильтровали, а отфильтрованное твердое вещество растирали в порошок в MeOH с получением мелкодисперсного порошка. Твердый продукт снова фильтровали, промывали MeOH и сушили с получением указанного соединения (1,1 г, 64%). MS $(M+H)^+$= 367,0.

Стадия 1-3, получение 6-бром-4,7-дихлор-3-(3-фтор-5-метилфенил)-циннолина:

Смесь 6-бром-7-хлор-3-(3-фтор-5-метилфенил)-циннолин-4-ола(1,1 г, 3 ммоль) и $POCl_3$ (10 мл) перемешивали в течение 2,5 ч при 100°C. В течение хода реакции гетерогенный раствор становился прозрачным раствором. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и медленно выливали в лед (~40 г) при охлаждении льдом. Твердые частицы собирали, промывали H_2O, растирали в порошок с MeOH, снова фильтровали сушили с получением указанного соединения (1,1 г, 96%). MS $(M+H)^+$= 385,3.

Стадия 1-4, получение трет-бутилового сложного эфира (1-[6-бром-7-хлор-3-(3-фтор-5-метилфенил)циннолин-4-ил]пиперидин-4-ил}карбаминовой кислоты:

6-Бром-4,7-дихлор-3-(3-фтор-5-метилфенил)-циннолин (0,38 г, 0,98 ммоль), трет-бутиловый сложный эфир пиперидин-4-ил-карбаминовой кислоты (320 мг, 1,6 ммоль), триэтиламин (0,66 мл, 4,9 ммоль) и IPA (6 мл) заполняли в плотно закрытую пробирку, и смесь перемешивали в течение 20 ч при 130°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc, промывали 1 н HCl (2×), сушили и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии с получением указанного соединения (0,21 г, 39%). MS $(M+H)^+$= 549,6.

Стадия 1-5, получение трет-бутилового сложного эфира {1-[6-(3-карбамоил-5-фторфенил)-7-хлор-3-(3-фтор-5-метилфенил)циннолин-4-ил]пиперидин-4-ил|-карбаминовой кислоты:

Смесь трет-бутилового сложного эфира {1-[6-бром-7-хлор-3-(3-фтор-5-метилфенил)циннолин-4-ил]пиперидин-4-ил}карбаминовой кислоты (50 мг, 0,09 ммоль), 3-карбамоил-5-фторбензолбороновой

кислоты (25 мг, 0,14 ммоль), $PdCl_2(t\text{-}Bu_2PPhNMe_2)_2$ (6,5 мг, 0,009 ммоль) и K_2CO_3 (25 мг, 0,18 ммоль) в диоксане/H_2O (10/1 = 2 мл/0,2 мл) дегазировали N_2 в течение 5 мин, а затем закупоривали. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 80°C и охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и летучий растворитель удаляли под вакуумом. Остаток сразу очищали методом колоночной хроматографии с получением указанного соединения (30 мг, 54%). MS $(M+H)^+$= 608,3.

Стадия 1-6, получение 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-7-хлор-3-(3-фтор-5-метилфенил)циннолин-6-ил]-5-фторбензамида:

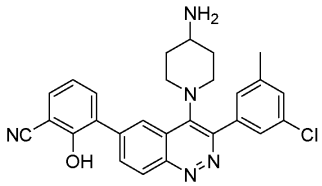
Раствор трет-бутилового сложного эфира {1-[6-(3-карбамоил-5-фторфенил)-7-хлор-3-(3-фтор-5-метилфенил)циннолин-4-ил]пиперидин-4-ил}карбаминовой кислоты (30 мг, 0,049 ммоль) и TFA (0,3 мл) в DCM (1,5 мл) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. После удаления летучего растворителя остаток сразу очищали с применением колонки C18 с обращенной фазой с получением указанного соединения (15,5 мг, 62%). MS $(M+H)^+$= 508,4.

Стадия 1-7, получение HCl соли: Продукт, описанный на стадии 1-6, растворяли в диоксане или DCM. Полученный раствор обрабатывали 4 н HCl в диоксане (~2 экв.) и перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре. Раствор концентрировали под высоким вакуумом в получением конечного продукта в виде HCl соли.

Следующие соединения получали способом, подобным описанному в примере 1, с замещением соответствующими реагентами и субстратами, как требуется:

№ соединения	MS $(M+H)^+$
1-1	504.3
1-2	484.4
1-5	526.3
1-6	526.4
1-7	488.4
1-8	503.3
1-9	503.3
1-10	538.5
1-27	508.3
1-28	523.5
1-30	510.5
1-34	496.5

Пример 2. 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-хлор-5-метилфенил)циннолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрил (№ соединения 1-18)



Стадия 2-1, получение 6-бром-циннолин-4-ола:

К суспензии 1-(2-амино-5-бромфенил)-этанона (5,000 г, 23,35 ммоль) в 5 н HCl (водн.) (70 мл) при 0°C медленно добавляли раствор нитрита натрия (1,933 г, 28,01 ммоль) в H_2O (5 мл). После перемешивания при 0°C в течение 15 мин реакционный раствор нагревали при 85°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до к.т. и твердое вещество собирали вакуумной фильтрацией и промывали водой с получением указанного соединения (3,947 г, 75,1% выход) в виде коричневого твердого вещества. MS $(M+H)^+$= 225,2.

Стадия 2-2, получение 3,6-дибромциннолин-4-ола: К суспензии 6-бром-циннолин-4-ола (3,947 г, 17,54 ммоль) и ацетата натрия (2,589 г, 31,57 ммоль) в AcOH (25 мл) при 100°C добавляли раствор бромина (1,4 мл, 27,16 ммоль) в AcOH (18 мл). Смесь нагревали при 100°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до к.т. и разбавляли водой (150 мл). Твердые вещества собирали вакуумной фильтрацией и промывали водой с получением указанного соединения (5,141 г, 96,5% выход) в виде коричневого твердого вещества. MS $(M+H)^+$= 304,9.

Стадия 2-3, получение 6-бром-3,4-дихлорциннолина:

К 3,6-дибромциннолин-4-олу (3,611 г, 11,88 ммоль) добавляли $POCl_3$ (15 мл, 160,5 ммоль) и PCl_5 (2,527 г, 12,14 ммоль). Смесь нагревали при 120°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до к.т. и выливали в лед. Суспензию перемешивали в течение приблизительно 30 мин до измельчения твердого вещества.

Твердое вещество собирали вакуумной фильтрацией и промывали водой с получением указанного соединения (3,119 г, 94,5% выход) в виде коричневого твердого вещества. MS $(M+H)^+$= 279,0.

Стадия 2-4, получение трет-бутилового сложного эфира [1-(6-бром-3-хлорциннолин-4-ил)-пиперидин-4-ил]карбаминовой кислоты:

Суспензию 6-бром-3,4-дихлорциннолина (2,000 г, 7,197 ммоль), трет-бутилового сложного эфира пиперидин-4-ил-карбаминовой кислоты (2,162 г, 10,79 ммоль) и диизопропилэтиламина (5,0 мл, 28,72 ммоль) в IPA (20 мл) в закупоренной пробирке нагревали при 120°C всю ночь. Смесь концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного соединения (2,117 г, 66,6% выход) в виде желтого твердого вещества. MS $(M+H)^+$= 443,4.

Стадия 2-5, получение трет-бутилового сложного эфира (1-[3-хлор-6-(3-циано-2-метоксиметоксифенил)циннолин-4-ил]пиперидин-4-ил}карбаминовой кислоты:

К смеси трет-бутилового сложного эфира [1-(6-бром-3-хлорциннолин-4-ил)-пиперидин-4-ил]-карбаминовой кислоты (0,400 г, 0,905 ммоль), 2-метоксиметокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)бензонитрила (0,314 г, 1,086 ммоль), смеси трис(дибензилиденацетон) дипалладий/три-трет-бутилфосфонийтетрафторбората (молярное соотношение: 1/1,2) (58,9 мг, 0,0452 ммоль) и $K_3PO_4 \cdot H_2O$ (0,834 г, 3,620 ммоль) добавляли THF (6 мл) и воду (0,6 мл). Смесь барботировали N_2 в течение 10 мин, а затем перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (1×). Объединенные органические вещества концентрировали досуха и остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с получением указанного соединения (0,396 г, 83,6% выход) в виде желтого твердого вещества. MS $(M+H)^+$= 524,3.

Стадия 2-6, получение трет-бутилового сложного эфира (1-[3-(3-хлор-5-метилфенил)-6-(3-циано-2-метоксиметоксифенил)циннолин-4-ил]пиперидин-4-ил-карбаминовой кислоты:

К смеси трет-бутилового сложного эфира {1-[3-хлор-6-(3-циано-2-метоксиметоксифенил)-циннолин-4-ил]пиперидин-4-ил}-карбаминовой кислоты (50,0 мг, 0,0954 ммоль), 3-хлор-5-метилфенилбороновой кислоты (19,5 мг, 0,114 ммоль), $Pd[t\text{-}Bu_2P(4\text{-}NMe_2C_6H_4)]_2Cl_2$) (8,1 мг, 10 моль.%) и K_2CO_3 (39,6 мг, 0,286 ммоль) в закупоренной пробирке добавляли диоксан (3 мл) и воду (0,3 мл). Реакционную смесь барботировали N_2 (газ.) в течение 10 мин, а затем нагревали при 100°C в течение 30 мин. Из-за непрореагировавшего исходного вещества добавляли больше 3-хлор-5-метилфенилбороновой кислоты (13,0 мг, 0,0763 ммоль), $Pd[t\text{-}Bu_2P(4\text{-}NMe_2C_6H_4)]_2Cl_2$) (8,1 мг) и K_2CO_3 (39,6 мг). После барботирования N_2 (газ.) в течение 5 мин реакционную смесь продолжали нагревать при 95°C еще 30 мин. Смесь концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле и методом хроматографии на колонке C_{18} с обращенной фазой (2^a очистка). Чистые фракции объединяли, подщелачивали насыщенным $NaHCO_3$ (водн.) и концентрировали с удалением MeCN. Водный остаток экстрагировали DCM (2×) и объединенные органические вещества сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали досуха с получением указанного соединения (34,8 мг, 59,4% выход) в виде коричневого твердого вещества. MS $(M+H)^+$= 614,3.

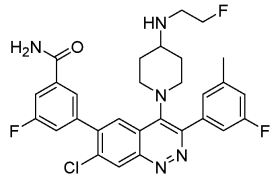
Стадия 2-7, получение 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-хлор-5-метилфенил)-циннолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрила:

К раствору трет-бутилового сложного эфира{1-[3-(3-хлор-5-метилфенил)-6-(3-циано-2-метоксиметоксифенил)циннолин-4-ил]пиперидин-4-ил}карбаминовой кислоты (34,8 мг, 0,0567 ммоль) в диоксане (0.5 мл) добавляли 4 н HCl в диоксане (1,0 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Твердое вещество собирали вакуумной фильтрацией и промывали диоксаном и гексаном с получением указанного соединения в виде 2 HCl соли (25,7 мг, 84,4% выход) в виде оранжевого твердого вещества. MS $(M+H)^+$= 470,5.

Следующие соединения получали способом, подобным описанному в примере 2, с замещением соответствующими реагентами и субстратами, как требуется:

№ соединения	MS $(M+H)^+$
1-11	524.3
1-12	522.4
1-13	474.2
1-14	478.2
1-15	474.2
1-16	469.5
1-17	454.4
1-19	474.3
1-20	458.4
1-21	490.4
1-22	488.4
1-23	503.3
1-24	503.4
1-29	463.2

Пример 3. 3-[7-Хлор-3-(3-фтор-5-метилфенил)-4-{4-(2-фторэтил)амино]пиперидин-1-ил}циннолин-6-ил]-5-фторбензамид (№ соединения 1-25)



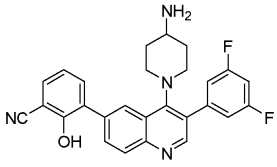
Стадия 3-1, получение 3-[7-хлор-3-(3-фтор-5-метилфенил)-4-{4-[(2-фторэтил)амино]пиперидин-1-ил}циннолин-6-ил]-5-фторбензамида:

Смесь 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-7-хлор-3-(3-фтор-5-метилфенил)циннолин-6-ил]-5-фторбензамида (10 мг, 0,019 ммоль), 1-фтор-2-йодэтана (35 мг, 1,9 ммоль) и Et_3N (12 мл, 0,08 ммоль) в IPA (1,5 мл) заполняли в плотно закрытую пробирку, азатем перемешивали всю ночь при 125°C. После удаления летучего растворителя остаток очищали методом колоночной хроматографии на колонке C18 с обращенной фазой с получением указанного соединения, которое превращали в HCl соль (3,0 мг, 25%) способом, подобным описанному на стадии 1-7, пример 1. MS $(M+H)^+$= 554,4.

Следующие соединения получали способом, подобным описанному в примере 3, с замещением соответствующими реагентами и субстратами, как требуется:

№ соединения	MS $(M+H)^+$
1-32	606.3
1-33	556.2

Пример 4. 3-[4-(4-Аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрил (№ соединения 2-2)



Стадия 4-1, получение трет-бутилового сложного эфира [1-(6-бром-3-хлорхинолин-4-ил)-пиперидин-4-ил]-карбаминовой кислоты:

К безводному раствору DMSO (40 мл) 6-бром-3,4-дихлорхинолина (14,0 ммоль, 3,9 г) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (10 мл) и трет-бутиловый сложный эфир пиперидин-4-ил-карбаминовой кислоты (2,0 экв., 28 ммоль, 5,6 г). N_2 барботировали через реакционный раствор в течение 5 мин и полученный раствор нагревали при 140°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой и солевым раствором. Органический слой отделяли, сушили $MgSO_4$ и концентрировали. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле при элюировании этилацетатом/гексаном (0~50%) с получением 4,0 г требуемого продукта в виде белого твердого вещества. MS

$(M+H)^+$= 442,6.

Стадия 4-2A (способ A), получение трет-бутилового сложного эфира 1-{3-хлор-6-[3-циано-2-(2-метоксиэтоксиметокси)фенил]хинолин-4-ил}пиперидин-4-ил)карбаминовой кислоты:

К THF (5,0 мл) раствору трет-бутилового сложного эфира [1-(6-бром-3-хлорхинолин-4-ил)-пиперидин-4-ил]карбаминовой кислоты (1,0 ммоль, 440 мг) и 2-(2-метоксиэтоксиметокси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)бензонитрила (1,4 экв., 1,4 ммоль, 460 мг) добавляли $PdCl_2$dppf (0,1 экв., 0,1 ммоль, 75 мг) и KOAc (3,0 экв., 3,0 ммоль, 300 мг). N_2 барботировали через реакционный раствор в течение 5 мин и добавляли 0,5 мл. Полученную смесь нагревали при 80°C в течение 1 ч. При помощи анализа LCMS наблюдали превращение приблизительно 50% исходного вещества в требуемый продукт. Добавляли дополнительное количество 2-(2-метоксиэтоксиметокси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-бензонитрила (1,4 экв., 1,4 ммоль, 460 мг), $PdCl_2$dppf (0,1 экв., 0,1 ммоль, 75 мг) и KOAc (3,0 экв., 3,0 ммоль, 300 мг) и полученный раствор нагревали при 80°C еще 2 ч. Реакционный раствор объединяли с силикагелем и концентрировали. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле при элюировании этилацетатом/гексаном (0-50%) с получением 0,512 г требуемого продукта в виде белого твердого вещества. MS $(M+H)^+$= 567,6.

Стадия 4-2B (способ B), получение трет-бутилового сложного эфира 1-{3-хлор-6-[3-циано-2-(2-метоксиэтоксиметокси)фенил]хинолин-4-ил}пиперидин-4-ил)карбаминовой кислоты:

1) Стадия 4-2B-1, получение трет-бутилового сложного эфира {1-[3-хлор-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)хинолин-4-ил]пиперидин-4-ил}карбаминовой кислоты: $Pd_2(dba)_3$ (0,05 экв., 0,35 ммоль, 323 мг) и Xphos (0,10 экв., 0,70 ммоль, 335 мг) добавляли к безводному диоксану (25 мл). N_2 барботировали через реакционный раствор в течение 5 мин. Трет-бутиловый сложный эфир [1-(6-бром-3-хлорхинолин-4-ил)пиперидин-4-ил]карбаминовой кислоты (3,1 г, 7,07 ммоль), бис(пинаколато)диборан (1,5 экв., 10,6 ммоль, 2,70 г) и KOAc (3,0 экв., 21,2 ммоль, 2,1 г) добавляли в атмосфере N_2. Реакционный раствор нагревали при 100°C в течение 4 ч. Этилацетат (50 мл) добавляли к реакционной смеси и полученную суспензию фильтровали. Полученный фильтрат концентрировали и очищали методом хроматографии на силикагеле при элюировании этилацетатом/гексаном (0-40%) с получением 2,26 г трет-бутилового сложного эфира {1-[3-хлор-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)хинолин-4-ил]пиперидин-4-ил}карбаминовой кислоты. MS $(M+H)^+$= 488,5.

2) Стадия 4-2B-2, получение трет-бутилового сложного эфира 1-{3-хлор-6-[3-циано-2-(2-метоксиэтоксиметокси)фенил]хинолин-4-ил}пиперидин-4-ил)карбаминовой кислоты:

К раствору в диоксане (15 мл) трет-бутилового сложного эфира {1-[3-хлор-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)хинолин-4-ил]пиперидин-4-ил}карбаминовой кислоты (2,12 г, 4,34 ммоль) и 3-бром-2-(2-метоксиэтоксиметокси)бензонитрила (1,3 экв., 5,6 ммоль, 1,61 г) добавляли $PdCl_2$dppf(0,1 экв., 0,43 ммоль, 320 мг) и KOAc (3,0 экв., 13,02 ммоль, 1,28 г). N_2 барботировали через реакционный раствор в течение 5 мин и добавляли 1,0 мл воды. Реакционный раствор нагревали при 100°C в течение 1,5 ч и при помощи анализа LCMS наблюдали, что исходное вещество полностью было израсходовано. Реакционный раствор обрабатывали водой и солевым раствором, сушили Na_2SO_4, концентрировали и очищали методом хроматографии на силикагеле при элюировании этилацетатом/гексаном (0~50%) с получением 1,34 г требуемого продукта. MS $(M+H)^+$= 567,5

Стадия 4-3, получение трет-бутилового сложного эфира (1-[6-[3-циано-2-(2-метоксиэтоксиметокси)фенил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил]пиперидин-4-ил}карбаминовой кислоты:

К раствору в диоксане (5 мл) трет-бутилового сложного эфира (1-{3-хлор-6-[3-циано-2-(2-метоксиэтоксиметокси)фенил]хинолин-4-ил}пиперидин-4-ил)карбаминовой кислоты (0,5 ммоль, 283 мг) добавляли Pd(amphos)Cl_2 (0,1 экв., 0,05 ммоль, 37 мг), 3,5-дифторфенилбороновую кислоту (3,0 экв., 1,5 ммоль, 250 мг) и K_2CO_3 (4,0 экв., 2,0 ммоль, 276 мг). N_2 барботировали через реакционный раствор в течение 5 мин и добавляли 0,5 мл воды. Полученную смесь нагревали при 95°C в течение 0,5 ч и при помощи анализа LCMS наблюдали полное израсходование исходного вещества. Реакционный раствор концентрировали с силикагелем и очищали методом хроматографии на силикагеле при элюировании этилацетатом/гексаном (0-50%) с получением 0,170 г требуемого продукта в виде белого твердого вещества. MS $(M+H)^+$= 645,6.

Стадия 4-4, получение 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрила:

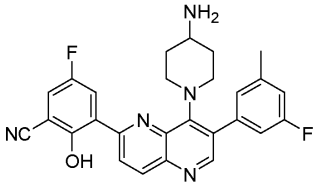
К раствору в дихлорметане (5,0 мл) трет-бутилового сложного эфира {1-[6-[3-циано-2-(2-метоксиэтоксиметокси)фенил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил]пиперидин-4-ил}карбаминовой кислоты (170 мг) добавляли трифторуксусную кислоту (2,0 мл) и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Реакционный раствор концентрировали и очищали методом хроматографии с C18 с обращенной фазой с элюированием MeCN/водой (0~40%). Чистые фракции объединяли, нейтрализовали насыщенным $NaHCO_3$, экстрагировали этилацетатом и сушили $MgSO_4$. Органический раствор концентрировали HCl в эфире (2,0 M) с получением конечного соединения в виде HCl соли. MS $(M+H)^+$= 457,5.

Следующие соединения получали способом, подобным описанному в примере 4, с замещением со-

ответствующими реагентами и субстратами, как требуется.

№ соединения	Способ	MS $(M+H)^+$
2-1	A	453.4
2-3	A	487.5
2-4	A	471.3
2-5	A	441.5
2-6	A	432.4
2-7	B	456.4
2-8	A	468.2
2-9	A	468.5
2-10	A	475.4
2-12	A	439.4
2-13	A	455.4
2-14	A	473.3
2-15	A	487.3
2-16	A	471.3
2-17	A	457.4
2-19	A	499.4
2-20	A	495.5
2-21	A	477.3
2-22	A	473.2
2-23	A	461.0
2-80	A	532.1

Пример 5. 3-[8-(4-Аминопиперидин-1-ил)-7-(3-фтор-5-метилфенил)-1,5-нафтиридин-2-ил]-5-фтор-2-гидроксибензонитрил (№ соединения 3-2)



Стадия 5-1, получение трет-бутилового сложного эфира [1-(3-хлор-6-метокси-[1,5]нафтиридин-4-ил)пиперидин-4-ил]карбаминовой кислоты:

Суспензию 7,8-дихлор-2-метокси-[1,5]нафтиридина (1,000 г, 4,364 ммоль), трет-бутилового сложного эфира пиперидин-4-ил-карбаминовой кислоты (1,311 г, 6,545 ммоль) и DIEA (2,30 мл, 13,2 ммоль) в IPA (20 мл) в закупоренной пробирке нагревали при 120°C в течение 9 ч. Из-за непрореагировавшего исходного вещества реакцию продолжали еще 9 ч после того, как добавляли больше трет-бутилового сложного эфира пиперидин-4-ил-карбаминовой кислоты (1,311 г, 6,545 ммоль) и DIEA (2,30 мл, 13,2 ммоль) (повторяли дважды). Реакцию не завершали (74% превращения), а останавливали. Смесь концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного соединения (1,0 г, 58,0% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. MS $(M+H)^+ = 393,2$.

Стадия 5-2, получение трет-бутилового сложного эфира {1-[3-(3-фтор-5-метилфенил)-6-метокси-[1,5]нафтиридин-4-ил]-1-пиперидин-4-ил}карбаминовой кислоты:

К смеси трет-бутилового сложного эфира [1-(3-хлор-6-метокси-[1,5]нафтиридин-4-ил)пиперидин-4-ил]карбаминовой кислоты (1,0 г, 2,53 ммоль), 3-фтор-5-метилфенилбороновой кислоты (0,78 г, 5,06 ммоль), $Pd[t\text{-}Bu_2P(4\text{-}NMe_2C_6H_4)]_2Cl_2$) (0,21 г, 0,25 ммоль) и K_2CO_3 (1,05 г, 7,59 ммоль) в закупоренной пробирке добавляли диоксан (20 мл) и воду (2 мл). Реакционную смесь барботировали N_2 в течение 10 мин, а затем нагревали при 100°C в течение 1 ч. Из-за непрореагировавшего исходного вещества реакционную смесь продолжали нагревать при 100°C в течение 1 ч, после чего добавляли больше 3-фтор-5-метилфенилбороновой кислоты (0,78 г, 5,06 ммоль), $Pd[t\text{-}Bu_2P(4\text{-}NMe_2C_6H_4)]_2Cl_2$) (0,211 г, 0,253 ммоль) и K_2CO_3 (1,049 г, 7,590 ммоль). Смесь концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии на

силикагеле, а затем методом колоночной хроматографии с C_{18} с обращенной фазой. Чистые фракции объединяли, подщелачивали насыщенным $NaHCO_3$ (водн.) и концентрировали с удалением MeCN. Твердое вещество из водного остатка собирали вакуумной фильтрацией и промывали водой с получением указанного соединения (0,8 г, 68,0% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. MS $(M+H)^+$ = 467,2.

Стадия 5-3, получение трет-бутилового сложного эфира {1-[3-(3-фтор-5-метилфенил)-6-гидрокси-[1,5]нафтиридин-4-ил]-пиперидин-4-ил}-карбаминовой кислоты:

К трет-бутиловому сложному эфиру {1-[3-(3-фтор-5-метилфенил)-6-метокси-[1,5]нафтиридин-4-ил]пиперидин-4-ил}карбаминовой кислоты (0,74 г, 1,58 ммоль) добавляли 6 н HCl (водн.) (20 мл) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 7 ч. Смесь охлаждали до 0°C и нейтрализовали твердым NaOH. Твердое вещество собирали вакуумной фильтрацией с получением de-Boc продукта (0,47 г) в виде грязно-белого твердого вещества. MS $(M+H)^+$ = 353,4. К суспензии de-Boc продукта в THF (10 мл) добавляли TEA (0,19 мл, 1,4 ммоль) и Boc_2O (0,32 мл, 1,4 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. всю ночь. Смесь гасили водой и органический слой отделяли, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали досуха. Остаток растирали в порошок с MTBE и твердое вещество собирали вакуумной фильтрацией с получением указанного соединения (0,40 г, 58,5% выход) в виде белого твердого вещества. MS $(M+H)^+$ = 453,3.

Стадия 5-4, получение 8-(4-трет-бутоксикарбониламинопиперидин-1-ил)-7-(3-фтор-5-метилфенил)-[1,5]нафтиридин-2-илового сложного эфира трифторметансульфоновой кислоты:

К раствору трет-бутилового сложного эфира {1-[3-(3-фтор-5-метилфенил)-6-гидрокси-[1,5]нафтиридин-4-ил]-пиперидин-4-ил}-карбаминовой кислоты (287,4 мг, 0,64 ммоль) в DCM (7 мл) при 0°C добавляли TEA (0,35 мл, 2,5 ммоль), а затем медленно добавляли Tf_2O (0,21 мл, 1,2 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Смесь гасили водой и органический слой отделяли. Органический слой концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного соединения (151,1 мг, 40,7% выход) в виде коричневого твердого вещества. MS $(M+H)^+$ = 585,3.

Стадия 5-5, получение трет-бутилового сложного эфира {1-[6-(3-циано-5-фтор-2-метоксиметоксифенил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)-[1,5]нафтиридин-4-ил]пиперидин-4-ил}карбаминовой кислоты:

К смеси 8-(4-трет-бутоксикарбониламинопиперидин-1-ил)-7-(3-фтор-5-метилфенил)-[1,5]нафтиридин-2-илового сложного эфира трифторметансульфоновой кислоты (57,8 мг, 0,0989 ммоль), 5-фтор-2-метоксиметокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)бензонитрила (60,7 мг, 0,198 ммоль), смеси трис(дибензилиденацетон)дипалладий/три-трет-бутилфосфонийтетрафторбората (молярное соотношение: 1/1,2) (6,4 мг, 0,0049 ммоль) и $K_3PO_4 \cdot H_2O$ (91,1 мг, 0,396 ммоль) добавляли THF (4 мл) и воду (0,4 мл). Смесь барботировали N_2 (газ.) в течение 10 мин, а затем перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (1×). Объединенные органические вещества концентрировали досуха и остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с получением указанного соединения (82,9 мг, 55,3% выход) в виде желтого твердого вещества. MS $(M+H)^+$ = 616,6.

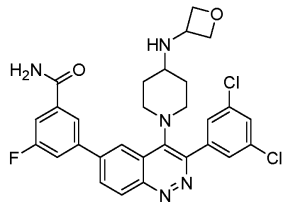
Стадия 5-6, получение 3-[8-(4-аминопиперидин-1-ил)-7-(3-фтор-5-метилфенил)-1,5-нафтиридин-2-ил]-5-фтор-2-гидроксибензонитрила:

К трет-бутиловому сложному эфиру {1-[6-(3-циано-5-фтор-2-метоксиметоксифенил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)-[1,5]нафтиридин-4-ил]-пиперидин-4-ил}-карбаминовой кислоты (82,9 мг, 0,134 ммоль) добавляли 4 н HCl в диоксане (2,0 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь концентрировали досуха и остаток растирали в порошок с DCM. Твердое вещество собирали вакуумной фильтрацией и промывали DCM и гексаном с получением указанного соединения в виде 2 HCl соли (68,3 мг, 93,7% выход) в виде желтого твердого вещества. MS $(M+H)^+$ = 472,3.

Следующие соединения получали способом, подобным описанному в примере 5, с замещением соответствующими реагентами и субстратами, как требуется:

№ соединения	MS $(M+H)^+$
3-1	474.3
3-3	487.5
3-4	469.5
3-5	487.4

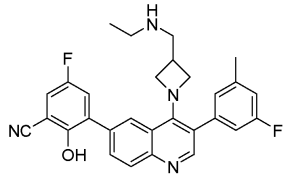
Пример 6. 3-[3-(3,5-Дихлорфенил)-4-{4-[(оксетан-3-ил)амино]пиперидин-1-ил}циннолин-6-ил]-5-фторбензамид (№ соединения 1-31)



Стадия 6-1, получение 3-[3-(3,5-дихлорфенил)-4-{4-[(оксетан-3-ил)амино]пиперидин-1-ил}циннолин-6-ил]-5-фторбензамида:

Закупоренную пробирку заполняли 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дихлорфенил)циннолин-6-ил]-5-фторбензамидом (40 мг, 0,078 ммоль), 3-оксетаноном (45 мг, 0,62 ммоль), NaOAc (7 мг, 0,078 ммоль), триацетоксиборгидридом натрия (66 мг, 0,31 ммоль) и DCM (3 мл). Смесь перемешивали всю ночь при 60°C. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и гасили нас. $NaHCO_3$ (~1 мл). Реакционную смесь разбавляли DCM, промывали H_2O, сушили безводным $MgSO_4$ и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на колонке C18 с обращенной фазой с получением указанного соединения (9 мг, 20%). MS $(M+H)^+$= 566,5.

Пример 7. 3-(4-{3-[(Этиламино)метил]азетидин-1-ил}-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил)-5-фтор-2-гидроксибензонитрил (№ соединения 2-18)



Стадия 7-1, получение трет-бутилового сложного эфира [1-(6-бром-3-хлорхинолин-4-ил)-азетидин-3-илметил]-карбаминовой кислоты:

К безводному раствору MeCN (10 мл) 6-бром-3,4-дихлорхинолина (2,0 ммоль, 0,554 г) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (2 мл) и HCl соль 3-(boc-аминометил)азетидина (1,5 экв., 3,0 ммоль, 0,666 г). Реакционный раствор нагревали при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли 50 мл этилацетата и промывали водой (30 мл) и солевым раствором (10 мл). Органический слой отделяли, сушили $MgSO_4$ и концентрировали. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле при элюировании этилацетатом/гексаном (0~50%) с получением 0,6 г требуемого продукта в виде грязно-белого твердого вещества. MS $(M+H)^+$= 426,0, 428,2.

Стадия 7-2, получение трет-бутилового сложного эфира (1-[3-хлор-6-(3-циано-5-фтор-2-метоксиметоксифенил)хинолин-4-ил]азетидин-3-илметил}карбаминовой кислоты:

К THF (5,0 мл) раствору трет-бутилового сложного эфира [1-(6-бром-3-хлорхинолин-4-ил)азетидин-3-илметил]карбаминовой кислоты (1,0 ммоль, 427 мг) и 5-фтор-2-(2-метоксиэтоксиметокси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-бензонитрила (1,3 экв., 1,3 ммоль, 412 мг) добавляли сложную смесь трис(дибензилиденацетон)дипалладий/три-трет-бутилфосфонийтетрафторбората (молярное соотношение: 1/1,2) (0,05 экв., 0,05 ммоль, 65 мг) и $K_3PO_4 \cdot H_2O$ (3,0 экв., 3,0 ммоль, 691 мг). N_2 барботировали через реакционный раствор в течение 5 мин и добавляли 0,5 мл воды. Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. При помощи анализа LCMS наблюдали полное израсходование исходного вещества. Реакционный раствор разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали солевым раствором. Органический слой сушили при помощи Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле при элюировании этилацетатом/гексаном (0~50%) с получением 460 мг требуемого продукта в виде масляной пены. MS $(M+H)^+$= 527,3.

Стадия 7-3, получение трет-бутилового сложного эфира (1-[6-(3-циано-5-фтор-2-метоксиметоксифенил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)-хинолин-4-ил]-азетидин-3-илметил}-карбаминовой кислоты:

К раствору в диоксане (3 мл) трет-бутилового сложного эфира {1-[3-хлор-6-(3-циано-5-фтор-2-метоксиметоксифенил)-хинолин-4-ил]-азетидин-3-илметил}-карбаминовой кислоты (0,3 ммоль, 160 мг) добавляли $Pd[t\text{-}Bu_2P(4\text{-}NMe_2C_6H_4]_2Cl_2)$ (0,2 экв., 0,06 ммоль, 42 мг), 3-фтор-5-метилфенилбороновую кислоту (4,0 экв., 1,2 ммоль, 186 мг) и K_2CO_3 (5,0 экв., 1,5 ммоль, 207 мг). N_2 барботировали через реакционный раствор в течение 5 мин и добавляли 0,3 мл воды. Полученную смесь нагревали при 100°C в течение 1 ч и при помощи LCMS наблюдали полное израсходование исходного вещества. Реакционный раствор разбавляли этилацетатом (20 мл) и промывали солевым раствором. Органический слой сушили при помощи Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле при элюировании этилацетатом/гексаном (0~50%) с получением 118 мг требуемого продукта в виде желтой пены. MS $(M+H)^+$= 601,4.

Стадия 7-4, получение трет-бутилового сложного эфира {1-[6-(3-циано-5-фтор-2-метоксиметоксифенил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-4-ил]азетидин-3-илметил}этилкарбаминовой

кислоты:

К безводному DMF (0,5 мл) и THF (1,0 мл) раствору трет-бутилового сложного эфира {1-[6-(3-циано-5-фтор-2-метоксиметоксифенил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-4-ил]азетидин-3-илметил}карбаминовой кислоты (0,066 ммоль, 40 мг) добавляли гидрид натрия (60% дисперсии в минеральном масле) (4,0 экв., 0,254 ммоль, 10,6 мг) и йодэтан (3,0 экв., 0,19 ммоль, 0,0164 мл). Полученный раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 0,5 ч. При помощи анализа LCMS наблюдали приблизительно 60% превращения в требуемый продукт. Добавляли дополнительное количество гидрида натрия (60% дисперсии в минеральном масле) (4,0 экв., 0,254 ммоль, 10,6 мг) и йодэтана (3,0 экв., 0,19 ммоль, 0,0164 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение еще 1 ч. Реакционный раствор разбавляли этилацетатом (20 мл) и промывали солевым раствором (5 мл). Органический слой сушили при помощи Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле при элюировании этилацетатом/гексаном (0~70%) с получением 25 мг требуемого продукта. MS $(M+H)^+$= 629,6.

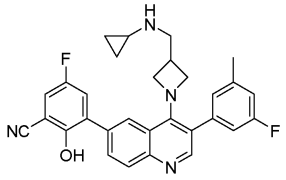
Стадия 7-5, получение 3-(4-{3-[(этиламино)метил]азетидин-1-ил}-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил)-5-фтор-2-гидроксибензонитрила:

К раствору в дихлорметане (0,5 мл) трет-бутилового сложного эфира фтор-2-метоксиметоксифенил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-4-ил]азетидин-3-илметил}этилкарбаминовой кислоты добавляли TFA (0,2 мл). Полученный раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционный раствор концентрировали и полученный остаток очищали методом хроматографии с C18 с обращенной фазой с элюированием MeCN/водой (0~30%). Чистые фракции объединяли и концентрировали с получением 20 мг требуемого продукта в виде TFA соли. MS $(M+H)^+$= 485,4.

Следующие соединения получали способом, подобным описанному в примере 6, с замещением соответствующими реагентами и субстратами, как требуется:

№ соединения	MS $(M+H)^+$
2-24	503.0
2-25	499.3
2-26	487.5
2-27	515.5
2-28	517.1
2-31	499.1

Пример 8. 3-[4-(3-Циклопропиламинометилазетидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)-хинолин-6-ил]-5-фтор-2-гидроксибензонитрил (№ соединения 2-29)



Стадия 8-1, получение азетидин-3-илметанола:

К безводному раствору в диоксане (3 мл) трет-бутилового сложного эфира 3-гидроксиметилазетидин-1-карбоновой кислоты (5,34 ммоль, 1,0 г) добавляли 4,0 M HCl в диоксане (6 мл) при температуре окружающей среды. Реакционный раствор перемешивали при той же температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и сушили под высоким вакуумом с получением 0,66 г HC1 соли требуемого продукта в виде бесцветного масла. Это вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 8-2, получение [1-(6-бром-3-хлорхинолин-4-ил)азетидин-3-ил]метанола:

К безводному DMSO (25 мл) раствору 6-бром-3,4-дихлорхинолина (5,0 ммоль, 1,38 г) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (4 мл) и азетидин-3-ил-метаноловую HCl соль (0,9 экв., 4,45 ммоль, 560 мг). N_2 барботировали через реакционный раствор в течение 5 мин и полученный раствор нагревали при 140°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой и солевым раствором. Органический слой отделяли, сушили Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием этилацетатом/дихлорметаном (0~50%) с получением 818 мг требуемого продукта в виде белого твердого вещества. MS $(M+H)^+$: 327,3, 329,2.

Стадия 8-3, получение 3-[3-хлор-4-(3-гидроксиметилазетидин-1-ил)-хинолин-6-ил]-5-фтор-2-метоксиметоксибензонитрила:

К THF (8,0 мл) раствору [1-(6-бром-3-хлорхинолин-4-ил)азетидин-3-ил]метанола (1,58 ммоль, 516 мг) и 5-фтор-2-(2-метоксиэтоксиметокси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)бензонитрила (1,2 экв., 1,9 ммоль, 598 мг) добавляли сложную смесь трис(дибензилиденацетон)дипалладий/три-трет-бутилфосфонийтетрафторбората (молярное соотношение: 1/1,2) (0,05 экв., 0,078 ммоль, 102 мг) и $K_3PO_4 \cdot H_2O$ (3,0 экв., 4,73 ммоль, 1,10 г). N_2 барботировали через реакционный раствор в течение 5 мин и

добавляли 0,8 мл воды. Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. При помощи анализа LCMS наблюдали полное израсходование исходного вещества. Реакционный раствор разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали солевым раствором. Органический слой сушили при помощи Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием этилацетатом/дихлорметаном (0~50%) с получением 456 мг требуемого продукта в виде грязно-белого твердого вещества. MS $(M+H)^+$= 428,3.

Стадия 8-4, получение 5-фтор-3-[3-(3-фтор-5-метилфенил)-4-(3-гидроксиметилазетидин-1-ил)-хинолин-6-ил]-2-метоксиметоксибензонитрила:

К раствору в диоксане (10 мл) 3-[3-хлор-4-(3-гидроксиметилазетидин-1-ил)хинолин-6-ил]-5-фтор-2-метоксиметоксибензонитрила (1,065 ммоль, 456 мг) добавляли Pd[t-$Bu_2P(4\text{-}NMe_2C_6H_4)_2Cl_2$) (0,2 экв., 0,21 ммоль, 151 мг), 3-фтор-5-метилфенилбороновую кислоту (3,0 экв., 3,2 ммоль, 492 мг) и K_2CO_3 (5,0 экв., 5,3 ммоль, 735 мг). N_2 барботировали через реакционный раствор в течение 5 мин и добавляли 1,0 мл воды. Полученную смесь нагревали при 100°C в течение 1 ч и при помощи анализа LCMS наблюдали полное израсходование исходного вещества. Реакционный раствор разбавляли этилацетатом (40 мл) и промывали солевым раствором. Органический слой сушили при помощи Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием этилацетатом/дихлорметаном (0~85%) с получением 314 мг требуемого продукта в виде желтой пены. MS $(M+H)^+$= 502,0.

Стадия 8-5, получение 3-[4-(3-бромметилазетидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-5-фтор-2-метоксиметоксибензонитрила:

К раствору в дихлорметане (6 мл) 5-фтор-3-[3-(3-фтор-5-метилфенил)-4-(3-гидроксиметилазетидин-1-ил)-хинолин-6-ил]-2-метоксиметоксибензонитрила (200 мг, 0,40 ммоль) добавляли тетрабромметан (1,55 экв., 0,62 ммоль, 216 мг) и трифенилфосфин (1,45 экв., 0,58 ммоль, 154 мг) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч и при помощи анализа LCMS наблюдали не полное завершение реакции. Добавляли дополнительное количество тетрабромметана (0,5 экв., 0,21 ммоль, 70 мг) и трифенилфосфина (0,48 экв., 0,19 ммоль, 50 мг) при 0°C и реакционный раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение еще 1 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (40 мл), промывали нас. $NaHCO_3$ и солевым раствором, и сушили Na_2SO_4. Органические вещества концентрировали и очищали методом хроматографии на силикагеле при элюировании этилацетатом/гексаном (0~40%) с получением 151 мг требуемого продукта в виде белой пены. MS $(M+H)^+$= 564,4, 566,3.

Стадия 8-6, получение 3-[4-(3-циклопропиламинометилазетидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)-хинолин-6-ил]-5-фтор-2-метоксиметоксибензонитрила:

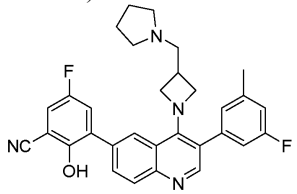
К MeCN раствору (1 мл) 3-[4-(3-бромметилазетидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)-хинолин-6-ил]-5-фтор-2-метоксиметоксибензонитрила (0,05 ммоль, 29 мг) добавляли $NaHCO_3$ (6,0 экв., 0,3 ммоль, 25 мг) и циклопропиламин (0,1 мл). Полученную смесь нагревали при 90°C в течение 4 ч и при помощи LCMS наблюдали завершение реакции. Реакционный раствор разбавляли дихлорметаном, промывали нас. $NaHCO_3$ и солевым раствором и сушили Na_2SO_4.

Органические вещества концентрировали и очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием этилацетатом/дихлорметаном (0~10%) с получением 18 мг требуемого продукта в виде желтого масла. MS $(M+H)^+$= 541,5.

Стадия 8-7, получение 3-[4-(3-циклопропиламинометилазетидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)-хинолин-6-ил]-5-фтор-2-гидроксибензонитрила:

К раствору в дихлорметане (0,5 мл) 3-[4-(3-циклопропиламинометилазетидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-5-фтор-2-метоксиметоксибензонитрила добавляли трифторуксусную кислоту (0,2 мл). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционный раствор концентрировали и полученный остаток очищали методом хроматографии с C18 с обращенной фазой с элюированием MeCN/водой (0~30%). Чистые фракции объединяли и концентрировали с получением 13 мг требуемого продукта в виде TFA соли. MS $(M+H)^+$= 497,5.

Пример 9: 5-фтор-3-[3-(3-фтор-5-метилфенил)-4-(3-пирролидин-1-илметилазетидин-1-ил)хинолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрил (№ соединения 2-30)



Стадия 9-1, получение 1-[6-(3-циано-5-фтор-2-метоксиметоксифенил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)-хинолин-4-ил]-азетидин-3-илметилового сложного эфира метансульфоновой кислоты:

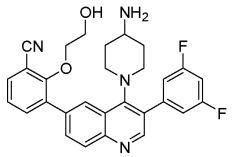
К безводному THF (2 мл) раствору 5-фтор-3-[3-(3-фтор-5-метилфенил)-4-(3-гидроксиметилазетидин-1-ил)хинолин-6-ил]-2-метоксиметоксибензонитрила (стадия 8-4, 0,19 ммоль, 95 мг) добавляли

триэтиламин (2,2 экв., 0,42 ммоль, 0,058 мл) и метансульфонилхлорид (2,2 экв., 0,42 ммоль, 0,032 мл) при температуре окружающей среды. Через 1 ч реакционный раствор разбавляли этилацетатом, промывали нас. NH_4Cl и солевым раствором, и сушили Na_2SO_4. Органический слой концентрировали и очищали методом хроматографии на силикагеле при элюировании этилацетатом/гексаном (0~70%) с получением 79 мг требуемого продукта в виде желтого масла. MS $(M+H)^+$= 580,2.

Стадия 9-2, получение 5-фтор-3-[3-(3-фтор-5-метилфенил)-4-(3-пирролидин-1-илметилазетидин-1-ил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрила:

К DMF раствору (1,5 мл) 1-[6-(3-циано-5-фтор-2-метоксиметоксифенил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)-хинолин-4-ил]-азетидин-3-илметилового сложного эфира метансульфоновой кислоты (39 мг, 0,069 ммоль) добавляли пирролидин (20 экв., 1,4 ммоль, 0,11 мл). Полученную смесь нагревали при 80°C в течение 1,5 ч и при помощи анализа LCMS наблюдали полное израсходование исходного вещества. Реакционный раствор разбавляли этилацетатом, промывали нас. $NaHCO_3$ и солевым раствором, и сушили Na_2SO_4. Органический слой концентрировали и очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием метанолом/дихлорметаном (0~20%). Чистые фракции объединяли и концентрировали HCl в EtOEt (2,0 M, 1 мл) с получением 12,2 мг требуемого продукта в виде желтого твердого вещества. MS $(M+H)^+$= 511,6.

Пример 10. 3-[4-(4-Аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2-(2-гидроксиэтокси)бензонитрил (№ соединения 2-65)



Стадия 10-1, получение трет-бутилового сложного эфира {1-[6-(3-циано-2-гидроксифенил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил]пиперидин-4-ил}карбаминовой кислоты:

К DCM (20 мл) суспензии HCl соли 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрила (2-2) (2,0 ммоль, 1,06 г) добавляли триэтиламин (4,0 экв., 8,0 ммоль, 1,14 мл) и ди-трет-бутилдикарбонат (1,1 экв., 2,2 ммоль, 0,51 мл) при температуре окружающей среды. Через 1 ч реакционный раствор разбавляли этилацетатом, промывали водой и сушили $MgSO_4$. Органический слой концентрировали и сушили под высоким вакуумом с получением 1,10 г требуемого продукта в виде желтого порошка. Это вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS $(M+H)^+$= 557,2.

Стадия 10-2, получение 2-{2-[4-(4-трет-бутоксикарбониламинопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-6-цианофенокси}этилового сложного эфира уксусной кислоты:

К DMF раствору (2,0 мл) трет-бутилового сложного эфира {1-[6-(3-циано-2-гидроксифенил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил]пиперидин-4-ил}-карбаминовой кислоты (112 мг, 0,20 ммоль) добавляли K_2CO_3 (2,0 экв., 0,4 ммоль, 52 мг) и этил-2-бромацетат (5,5 экв., 1,1 ммоль, 0,12 мл). Полученную смесь нагревали при 80°C в течение 1 ч и при помощи анализа LCMS наблюдали полное израсходование исходного вещества. Реакционный раствор разбавляли этилацетатом, промывали водой и солевым раствором, и сушили Na_2SO_4. Органический слой концентрировали и очищали методом хроматографии на силикагеле при элюировании этилацетатом/гексаном (0~50%) с получением 68 мг требуемого продукта. MS $(M+H)^+$= 643,5.

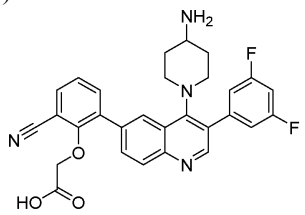
Стадия 10-3, получение трет-бутилового сложного эфира {1-[6-[3-циано-2-(2-гидроксиэтокси)-фенил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил]пиперидин-4-ил}карбаминовой кислоты:

К THF раствору (1,0 мл) 2-{2-[4-(4-трет-бутоксикарбониламинопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-6-цианофенокси}этилового сложного эфира уксусной кислоты (68 мг, 0,11 ммоль) добавляли MeOH (0,5 мл) и водный NaOH (4,0 M, 0,5 мл). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 0,5 ч и при помощи анализа LCMS наблюдали полное израсходование исходного вещества. Реакционный раствор разбавляли этилацетатом, промывали водой и солевым раствором, и сушили Na_2SO_4. Органический слой концентрировали с получением 68 мг требуемого продукта. Это вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS $(M+H)^+$= 601,6.

Стадия 10-4, получение 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2-(2-гидроксиэтокси)бензонитрила:

К MeOH раствору (0,2 мл) трет-бутилового сложного эфира {1-[6-[3-циано-2-(2-гидроксиэтокси)фенил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил]пиперидин-4-ил}карбаминовой кислоты добавляли HCl в диоксане (4,0 M, 1,5 мл). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 0,5 ч и при помощи анализа LCMS наблюдали полное израсходование исходного вещества. MTBE (5 мл) добавляли к маслу для извлечения требуемого продукта и прозрачный слой декантировали. Полученное масло концентрировали EtOH с получением требуемого продукта в виде желтого твердого вещества. MS $(M+H)^+$= 501,3.

Пример 11. 2-{2-[4-(4-Аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-6-цианофенокси}уксусная кислота (№ соединения 2-56)



Стадия 11-1, получение трет-бутилового сложного эфира (2-[4-(4-трет-бутоксикарбониламинопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-6-цианофенокси)уксусной кислоты:

К DMF раствору (1,0 мл) трет-бутилового сложного эфира {1-[6-(3-циано-2-гидроксифенил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил]пиперидин-4-ил}карбаминовой кислоты (56 мг, 0,10 ммоль) добавляли K_2CO_3 (5,0 экв., 0,5 ммоль, 70 мг) и трет-бутилбромацетат (2,0 экв., 0,2 ммоль, 0,04 мл). Полученную смесь нагревали при 80°C в течение 0,5 ч и при помощи анализа LCMS наблюдали полное израсходование исходного вещества. Реакционный раствор разбавляли этилацетатом, промывали водой и солевым раствором, и сушили Na_2SO_4. Органический слой концентрировали и очищали методом хроматографии на силикагеле при элюировании этилацетатом/гексаном (0~50%) с получением 30 мг требуемого продукта. MS $(M+H)^+$= 671,6.

Стадия 11-2, получение 2-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-6-цианофенокси}уксусной кислоты:

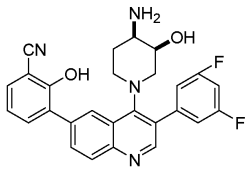
К раствору в дихлорметане (1,0 мл) трет-бутилового сложного эфира {2-[4-(4-трет-бутоксикарбониламинопиперидин-1-ил)-3(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-6-цианофенокси}уксусной кислоты (30 мг) добавляли трифторуксусную кислоту (0,3 мл) и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционный раствор концентрировали и очищали методом хроматографии с C18 с обращенной фазой с элюированием MeCN/воды (0~40%). Чистые фракции объединяли, нейтрализовали насыщенным $NaHCO_3$/NaCl, экстрагировали этилацетатом и сушили $MgSO_4$. Органический раствор концентрировали HCl в эфире (2,0 М) с получением 1,6 мг конечного соединения в виде HCl соли. MS $(M+H)^+$= 515,4.

Следующие соединения получали способом, подобным описанному в примере 11, с замещением соответствующими реагентами и субстратами, как требуется:

№ соединения	MS $(M+H)^+$
2-57	543.3
2-67	549.6
2-72	515.5
2-73	513.4
2-204	529.3
2-231	496.6

Соединение примера 2-67 получали при помощи соединения 2-73 с обработкой избытком хлорида водорода.

Пример 12. цис-3-{4-[4-Амино-3-гидроксипиперидин-1-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-2-гидроксибензонитрил (№ соединения 2-60)



Стадия 12-1, получение цис-4-аминопиперидин-3-ола:

К раствору в диоксане (1,0 мл) цис-4-амино-1-boc-3-гидроксипиперидина (1,0 ммоль, 216 мг) добавляли HCl в диоксане (4,0 М, 2,0 мл). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 0,5 ч и при помощи анализа LCMS наблюдали полное израсходование исходного вещества. Реакционный раствор концентрировали с получением 160 мг HCl соли требуемого продукта. Это вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS $(M+H)^+$= 117,2.

Стадия 12-2, получение цис-4-амино-1-(6-бром-3-хлорхинолин-4-ил)-пиперидин-3-ола: К безводному DMSO (2,0 мл) раствору 6-бром-3,4-дихлорхинолина (0,6 ммоль, 170 мг) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,4 мл) и HCl соль цис-4-аминопиперидин-3-ола (1,16 экв., 130 мг, 0,69 ммоль). N_2 барботировали через реакционный раствор в течение 5 мин и полученный раствор нагревали при 135°C в течение 8 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой и солевым раство-

ром. Органический слой отделяли, сушили $MgSO_4$ и концентрировали. Полученный остаток очищали методом хроматографии с C18 с обращенной фазой с элюированием MeCN/водой (0~40%). Чистые фракции объединяли, нейтрализовали насыщенным $NaHCO_3$/NaCl, экстрагировали этилацетатом и сушили $MgSO_4$. Органические вещества концентрировали и сушили под высоким вакуумом с получением 50 мг требуемого продукта в виде белого твердого вещества. MS $(M+H)^+$= 356,1, 358,1.

Стадия 12-3, получение цис-3-[4-(4-амино-3-гидроксипиперидин-1-ил)-3-хлорхинолин-6-ил]-2-метоксиметоксибензонитрила:

К THF раствору (2,0 мл) цис-4-амино-1-(6-бром-3-хлорхинолин-4-ил)пиперидин-3-ола (50 мг, 0,14 ммоль) добавляли 2-(2-метоксиэтоксиметокси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-бензонитрил (1,5 экв., 0,2 ммоль, 58 мг), смесь трис(дибензилиденацетон)дипалладий/три-трет-бутилфосфонийтетрафторбората (молярное соотношение: 1/1,2) (0,1 экв., 0,014 ммоль, 14 мг), $K_3PO_4 \cdot H_2O$ (3,0 экв., 0,42 ммоль, 97 мг). N_2 барботировали через реакционный раствор в течение 5 мин и добавляли 0,2 мл воды. Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 0,5 ч и при помощи анализа LCMS наблюдали 70% превращения в требуемый продукт. Добавляли 2-(2-метоксиэтоксиметокси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)бензонитрил (0,75 экв., 0,1 ммоль, 29 мг), смесь трис(дибензилиденацетон)дипалладий/три-трет-бутилфосфонийтетрафторбората (молярное соотношение: 1/1,2) (0,05 экв., 0,007 ммоль, 7 мг) и $K_3PO_4 \cdot H_2O$ (1,5 экв., 0,21 ммоль, 45 мг) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере N_2 еще 0,5 ч. При помощи анализа LCMS наблюдали полное израсходование исходного вещества. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой и солевым раствором. Органический слой отделяли, сушили $MgSO_4$ и концентрировали с получением неочищенного продукта, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS $(M+H)^+$= 439,4.

Стадия 12-4, получение цис-3-[4-(4-амино-3-гидроксипиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2-метоксиметоксибензонитрила:

К раствору в диоксане (1,5 мл) неочищенного вещества из стадии 12-3 добавляли Pd(amphos)Cl_2 (0,02 ммоль, 14 мг), 3,5-дифторфенилбороновую кислоту (0,5 ммоль, 75 мг) и K_2CO_3 (0,5 ммоль, 70 мг). N_2 барботировали через реакционный раствор в течение 5 мин и добавляли 0,15 мл воды. Полученную смесь нагревали при 95°C в течение 1 ч и при помощи анализа LCMS наблюдали полное израсходование исходного вещества. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали солевым раствором. Органический слой отделяли, сушили $MgSO_4$ и концентрировали. Полученный остаток очищали методом хроматографии с C18 с обращенной фазой с элюированием MeCN/водой (0~40%). Чистые фракции объединяли, нейтрализовали насыщенным $NaHCO_3$/NaCl, экстрагировали этилацетатом и сушили $MgSO_4$. Органические вещества концентрировали и сушили под высоким вакуумом с получением 26 мг требуемого продукта в виде желтого твердого вещества. MS $(M+H)^+$= 517,4.

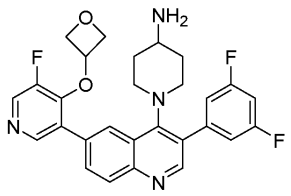
Стадия 12-5, получение цис-3-(4-[4-амино-3-гидроксипиперидин-1-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил)-2-гидроксибензонитрила:

Цис-3-[4-(4-амино-3-гидрокси-пиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-метокси-метоксибензонитрил (24 мг) объединяли с 4,0 М HCl в диоксане (1,0 мл) и MeOH (0,1 мл). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 0,5 ч. MTBE (1,5 мл) добавляли и осаждали твердое вещество, которое собирали после фильтрации. Полученное твердое вещество очищали методом хроматографии с C18 с обращенной фазой с элюированием MeCN/водой (0~40%). Чистые фракции объединяли, нейтрализовали насыщенным $NaHCO_3$ и NaCl, экстрагировали этилацетатом и сушили $MgSO_4$. Органические вещества концентрировали и сушили под высоким вакуумом с получением 26 мг требуемого продукта в виде желтого твердого вещества. MS $(M+H)^+$= 473,3.

Следующие соединения получали способом, подобным описанному в примере 12, с замещением соответствующими реагентами и субстратами, как требуется, с использованием или без стадии 12-5:

№ соединения	**MS $(M+H)^+$**
2-58	517.4
2-61	487.5
2-62	531.3
2-63	491.3
2-66	487.5
2-219	487.5

Пример 13. 1-[3-(3,5-Дифторфенил)-6-[5-фтор-4-(оксетан-3-илокси)пиридин-3-ил]хинолин-4-ил]пиперидин-4-амин (№ соединения 2-74)



Стадия 13-1, получение трет-бутилового сложного эфира [1-(3-бром-6-хлорхинолин-4-ил)-пиперидин-4-ил]-карбаминовой кислоты:

К безводному DMSO (40 мл) раствору 3-бром-4,6-дихлорхинолина (10,0 ммоль, 2,77 г) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (10 мл) и трет-бутиловый сложный эфир пиперидин-4-ил-карбаминовой кислоты (2,0 экв., 20,0 ммоль, 4,0 г). N_2 барботировали через реакционный раствор в течение 5 мин и полученный раствор нагревали при 135°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой и солевым раствором. Органический слой отделяли, сушили $MgSO_4$ и концентрировали. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле при элюировании этилацетатом/гексаном (0~50%) с получением 2,84 г требуемого продукта в виде белого твердого вещества. MS $(M+H)^+$= 440,4, 442,4.

Стадия 13-2, получение трет-бутилового сложного эфира {1-[6-хлор-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил]пиперидин-4-ил}карбаминовой кислоты:

К THF раствору (10 мл) трет-бутилового сложного эфира [1-(3-бром-6-хлорхинолин-4-ил)пиперидин-4-ил]карбаминовой кислоты (1,2 г, 1,41 ммоль) добавляли 3,5-дифторфенилбороновую кислоту (1,5 экв., 4,23 ммоль, 677 мг), смесь трис(дибензилиденацетон)дипалладий/три-трет-бутилфосфонийтетрафторбората (молярное соотношение: 1/1,2) (0,05 экв., 0,07 ммоль, 75 мг), $K_3PO_4 \cdot H_2O$ (3,0 экв., 4,2 ммоль, 1,95 г). N_2 барботировали через реакционный раствор в течение 5 мин и добавляли 1,0 мл воды. Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч и при помощи анализа LCMS наблюдали 75% превращения в требуемый продукт. Добавляли дополнительное количество 3,5-дифторфенилбороновой кислоты (0,75 экв., 2,11 ммоль, 340 мг), смеси трис(дибензилиденацетон)дипалладий/три-трет-бутилфосфонийтетрафторбората (молярное соотношение: 1/1,2) (0,025 экв., 0,035 ммоль, 37 мг) и $K_3PO_4 \cdot H_2O$ (1,5 экв., 2,1 ммоль, 0,97 г) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение еще 1 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой и солевым раствором. Органический слой отделяли, сушили $MgSO_4$ и концентрировали. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле при элюировании этилацетатом/гексаном (0~50%) с получением 1,12 г требуемого продукта в виде белого твердого вещества. MS $(M+H)^+$= 474,2.

Стадия 13-3, получение трет-бутилового сложного эфира {1-[3-(3,5-дифторфенил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)хинолин-4-ил]пиперидин-4-ил}карбаминовой кислоты:

К раствору в диоксане (15 мл) трет-бутилового сложного эфира {1-[6-хлор-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил]пиперидин-4-ил}карбаминовой кислоты (0,9 г, 1,9 ммоль) добавляли $Pd_2(dba)_3$ (0,05 экв., 0,09 ммоль, 87 мг), Xphos (0,10 экв., 0,19 ммоль, 91 мг), бис(пинаколато)диборан (2,0 экв., 3,8 ммоль, 965 мг) и KOAc (3,0 экв., 5,1 ммоль, 560 мг). N_2 барботировали через реакционный раствор в течение 5 мин и полученную смесь нагревали при 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой и солевым раствором. Органический слой отделяли, сушили Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле при элюировании этилацетатом/гексаном (0~50%) с получением 0,87 г требуемого продукта в виде белого твердого вещества. MS $(M+H)^+$= 566,5.

Стадия 13-4 получение трет-бутилового сложного эфира (1-{3-(3,5-дифторфенил)-6-[5-фтор-4-(оксетан-3-илокси)пиридин-3-ил]хинолин-4-ил}пиперидин-4-ил)карбаминовой кислоты:

К THF раствору (1,0 мл) трет-бутилового сложного эфира {1-[3-(3,5-дифторфенил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)хинолин-4-ил]пиперидин-4-ил}карбаминовой кислоты (0,1 ммоль, 56 мг) добавляли 3-бром-5-фтор-4-(оксетан-3-илокси)пиридин (1,2 экв., 0,12 ммоль, 30 мг), смесь трис(дибензилиденацетон)дипалладий/три-трет-бутилфосфонийтетрафторбората (молярное соотношение: 1/1,2) (0,05 экв., 0,005 ммоль, 6,5 мг), $K_3PO_4 \cdot H_2O$ (3,0 экв., 0,3 ммоль, 69 мг). N_2 барботировали через реакционный раствор в течение 5 мин и добавляли 0,1 мл воды. Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным NH_4Cl, $NaHCO_3$ и солевым раствором. Органический слой отделяли, сушили Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле при элюировании этилацетатом/гексаном (0~50%) с получением 18 мг требуемого продукта в виде белого твердого вещества. MS $(M+H)^+$= 607,2.

Стадия 13-5, получение 1-{3-(3,5-дифторфенил)-6-[5-фтор-4-(оксетан-3-илокси)пиридин-3-ил]хинолин-4-ил}пиперидин-4-иламина:

К раствору в дихлорметане (0,5 мл) трет-бутилового сложного эфира (1-{3-(3,5-дифторфенил)-6-[5-фтор-4-(оксетан-3-илокси)пиридин-3-ил]хинолин-4-ил}пиперидин-4-ил)карбаминовой кислоты (18 мг)

добавляли трифторуксусную кислоту (0,3 мл) и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционный раствор концентрировали и очищали методом хроматографии с C18 с обращенной фазой с элюированием MeCN/водой (0~40%). Чистые фракции объединяли, нейтрализовали насыщенным $NaHCO_3$/NaCl, экстрагировали этилацетатом и сушили $MgSO_4$. Органический раствор концентрировали с получением 7 мг конечного соединения. MS $(M+H)^+$= 507,4.

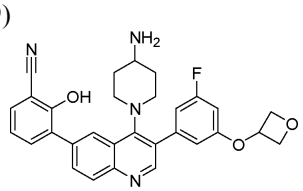
Следующие соединения получали способом, подобным описанному в примере 13, с замещением соответствующими реагентами и субстратами, как требуется:

№ соединения	MS $(M+H)^+$
2-75	497.5
2-76	515.5
2-77	456.6
2-132	513.3
2-181	462.2
2-241	548.2

Следующие соединения получали способом, подобным описанному в примере 13, с применением соответствующих субстратов и реагентов. Например, реакцию сочетания по Сузуки, описанную на стадии 13-4, проводили с применением $Pd(amphos)Cl_2$ в качестве катализатора в присутствии K_2CO_3 в диоксане/воде при нагревании при 100°C и защитную группу Boc удаляли при помощи HCl или TFA:

№ соединения	MS $(M+H)^+$
2-141	506.3
2-142	473.1
2-169	446.3
2-99	493.3
2-177	457.4
2-178	446.4
2-179	492.3
2-187	453.3
2-211	431.5
2-250	446.0
2-229	489.4
2-234	504.2
2-242	511.5

Пример 14. 3-[4-(4-Аминопиперидин-1-ил)-3-[3-фтор-5-(оксетан-3-илокси)фенил]хинолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрил (№ соединения 2-69)



Стадия 14-1, получение трет-бутилового сложного эфира {1-[6-хлор-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)хинолин-4-ил]пиперидин-4-ил}карбаминовой кислоты:

К THF раствору (10 мл) трет-бутилового сложного эфира [1-(3-бром-6-хлорхинолин-4-ил)пиперидин-4-ил]карбаминовой кислоты (из стадии 13-1) (660 мг, 1,50 ммоль) добавляли 3-фтор-5-гидроксифенилбороновую кислоту (1,5 экв., 2,25 ммоль, 351 мг), смесь трис(дибензилиденацетон)дипалладий/три-трет-бутилфосфонийтетрафторбората (молярное соотношение: 1/1,2) (0,05 экв., 0,075 ммоль, 75 мг) и $K_3PO_4 \cdot H_2O$ (3,0 экв., 4,5 ммоль, 1,03 г). N_2 барботировали через реакционный раствор в течение 5 мин и добавляли 1,0 мл воды. Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч и при помощи анализа LCMS наблюдали полное превращение в требуемый продукт. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой и солевым раствором. Органический слой отделяли, сушили $MgSO_4$ и концентрировали. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле при элюировании этилацетатом/гексаном (0~50%) с получением 561 мг требуемого продукта в виде белого твердого вещества. MS $(M+H)^+$= 472,3.

Стадия 14-2, получение трет-бутилового сложного эфира (1-[6-(3-циано-2-метоксиметоксифенил)-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)хинолин-4-ил]пиперидин-4-ил}карбаминовой кислоты:

К раствору в диоксане (4 мл) трет-бутилового сложного эфира {1-[6-хлор-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)хинолин-4-ил]пиперидин-4-ил}карбаминовой кислоты (0,64 ммоль, 300 мг) добавляли Pd(amphos)Cl_2 (0,10 экв., 0,064 ммоль, 45 мг), 2-метоксиметокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)бензонитрил (1,5 экв., 1,0 ммоль, 289 мг) и K_2CO_3 (1,5 экв., 1,0 ммоль, 138 мг). N_2 барботировали через реакционный раствор в течение 5 мин и добавляли 0,4 мл воды. Полученную смесь нагревали при 95°C в течение 1 ч и при помощи анализа LCMS наблюдали полное израсходование исходного вещества. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали солевым раствором. Органический слой отделяли, сушили $MgSO_4$ и концентрировали. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле при элюировании этилацетатом/гексаном (0~50%) с получением 400 мг требуемого продукта в виде желтого твердого вещества. MS $(M+H)^+$= 599,5.

Стадия 14-3, получение трет-бутилового сложного эфира (1-{6-(3-циано-2-метоксиметоксифенил)-3-[3-фтор-5-(оксетан-3-илокси)фенил]хинолин-4-ил}пиперидин-4-ил)карбаминовой кислоты:

К DMF раствору (1,0 мл) трет-бутилового сложного эфира {1-[6-(3-циано-2-метоксиметоксифенил)-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)хинолин-4-ил]пиперидин-4-ил}карбаминовой кислоты (0,16 ммоль, 100 мг) частями добавляли 3-тозилоксиоксетан (10 экв., 1,6 ммоль, 365 мг) и K_2CO_3 (10 экв., 1,6 ммоль, 220 мг). Полученную смесь нагревали при 80°C в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой и солевым раствором. Органический слой отделяли, сушили $MgSO_4$ и концентрировали. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле при элюировании этилацетатом/гексаном (0~50%) с получением 28 мг требуемого продукта в виде белого твердого вещества. MS $(M+H)^+$= 655,2.

Стадия 14-4, получение 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-[3-фтор-5-(оксетан-3-илокси)фенил]хинолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрила:

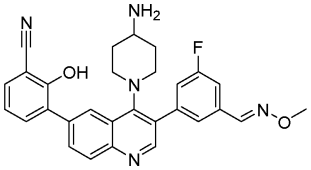
К раствору в дихлорметане (1 мл) трет-бутилового сложного эфира {(1-{6-(3-циано-2-метоксиметоксифенил)-3-[3-фтор-5-(оксетан-3-илокси)фенил]хинолин-4-ил)пиперидин-4-ил}карбаминовой кислоты (28 мг) добавляли трифторуксусную кислоту (0,2 мл) и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционный раствор концентрировали и очищали методом хроматографии с C18 с обращенной фазой с элюированием MeCN/водой (0~40%). Чистые фракции объединяли, нейтрализовали насыщенным $NaHCO_3$, экстрагировали этилацетатом и сушили $MgSO_4$. Органический раствор концентрировали с получением 8 мг конечного соединения.

MS $(M+H)^+$= 511,5.

Следующие соединения получали способом, подобным описанному в примере 13, с замещением соответствующими реагентами и субстратами, как требуется:

№ соединения	MS $(M+H)^+$
2-68	497.5

Пример 15. 3-[4-(4-Аминопиперидин-1-ил)-3-{3-фтор-5-[(1E)-(метоксиимино)метил]фенил}хинолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрил (№ соединения 2-70)



Стадия 15-1, получение трет-бутилового сложного эфира (1-[6-хлор-3-(3-фтор-5-формилфенил)-хинолин-4-ил]-пиперидин-4-ил}-карбаминовой кислоты:

К THF раствору (10 мл) трет-бутилового сложного эфира [1-(3-бром-6-хлорхинолин-4-ил)пиперидин-4-ил]карбаминовой кислоты (из стадии 13-1) (757 мг, 1,72 ммоль) добавляли 3-фтор-5-формилфенилбороновую кислоту (1,5 экв., 2,58 ммоль, 433 мг), смесь трис(дибензилиденацетон)дипалладий/три-трет-бутилфосфонийтетрафторбората (молярное соотношение: 1/1,2) (0,05 экв., 0,086 ммоль, 86 мг) и $K_3PO_4 \cdot H_2O$ (3,0 экв., 5,16 ммоль, 1,18 г). N_2 барботировали через реакционный раствор в течение 5 мин и добавляли 1,0 мл воды. Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч и при помощи анализа LCMS наблюдали полное превращение в требуемый продукт. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой и солевым раствором. Органический слой отделяли, сушили $MgSO_4$ и концентрировали. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле при элюировании этилацетатом/гексаном (0~50%) с получением 440 мг требуемого продукта в виде белого твердого вещества. MS $(M+H)^+$= 484,4.

Стадия 15-2, получение трет-бутилового сложного эфира (1-[6-(3-циано-2-метоксиметоксифенил)-3-(3-фтор-5-формилфенил)хинолин-4-ил]пиперидин-4-ил}карбаминовой кислоты:

К раствору в диоксане (5 мл) трет-бутилового сложного эфира {1-[6-хлор-3-(3-фтор-5-формилфенил)-хинолин-4-ил]-пиперидин-4-ил}-карбаминовой кислоты (0,50 ммоль, 241 мг) добавляли Pd(amphos)Cl_2 (0,10 экв., 0,05 ммоль, 35 мг), 2-метоксиметокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-бензонитрил (1,5 экв., 0,75 ммоль, 218 мг) и K_2CO_3 (1,5 экв., 0,75 ммоль, 105

мг). N_2 барботировали через реакционный раствор в течение 5 мин и добавляли 0,50 мл воды. Полученную смесь нагревали при 95°C в течение 1 ч и при помощи анализа LCMS наблюдали полное израсходование исходного вещества. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали солевым раствором. Органический слой отделяли, сушили $MgSO_4$ и концентрировали. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле при элюировании этилацетатом/гексаном (0~50%) с получением 270 мг требуемого продукта в виде желтого твердого вещества.

MS $(M+H)^+$= 611,3.

Стадия 15-3, получение трет-бутилового сложного эфира (1-{6-(3-циано-2-метоксиметоксифенил)-3-[3-фтор-5-(метоксииминометил)фенил]хинолин-4-ил}пиперидин-4-ил)карбаминовой кислоты:

К раствору в дихлорметане (1,0 мл) трет-бутилового сложного эфира {1-[6-(3-циано-2-метоксиметоксифенил)-3-(3-фтор-5-формилфенил)хинолин-4-ил]пиперидин-4-ил}карбаминовой кислоты (0,05 ммоль, 30 мг) добавляли HCl соль O-метилгидроксиламина (2,0 экв., 0,10 ммоль, 9 мг) и пиридин (10 экв., 0,5 ммоль, 0,02 мл). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч и при помощи анализа LCMS наблюдали полное израсходование исходного вещества. Неочищенный реакционный раствор использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

MS $(M+H)^+$= 640,5.

Стадия 15-4, получение 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-{3-фтор-5-[(1E)-(метоксиимино)метил]фенил}хинолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрила:

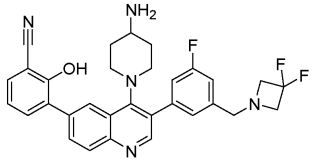
К неочищенному раствору, полученному на стадии 15-3, добавляли трифторуксусную кислоту (0,4 мл) и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционный раствор концентрировали и очищали методом хроматографии с C18 с обращенной фазой с элюированием MeCN/водой (0~40%). Чистые фракции объединяли, нейтрализовали насыщенным $NaHCO_3$/NaCl, экстрагировали этилацетатом и сушили $MgSO_4$. Органический раствор концентрировали с получением 6 мг конечного соединения.

MS $(M+H)^+$=496,5.

Следующие соединения получали способом, подобным описанному в примере 15, с замещением соответствующими реагентами и субстратами, как требуется:

№ соединения	MS $(M+H)^+$
2-79	510.5

Пример 16. 3-[4-(4-Аминопиперидин-1-ил)-3-{3-[(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил]-5-фторфенил}хинолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрил (№ соединения 2-71)



Стадия 16-1, получение трет-бутилового сложного эфира (1-{6-(3-циано-2-метоксиметоксифенил)-3-[3-(3,3-дифторазетидин-1-илметил)-5-фторфенил]хинолин-4-ил}пиперидин-4-ил)карбаминовой кислоты:

К раствору в дихлорметане (1,0 мл) трет-бутилового сложного эфира {1-[6-(3-циано-2-метоксиметоксифенил)-3-(3-фтор-5-формилфенил)хинолин-4-ил]пиперидин-4-ил}карбаминовой кислоты (стадия 15-2) (0,05 ммоль, 30 мг) добавляли HCl соль 3,3-дифторазетидина (6,0 экв., 0,30 ммоль, 40 мг), триэтиламин (6 экв., 0,3 ммоль 0,042 мл) и триацетоксиборгидрид натрия (12 экв., 0,6 ммоль, 130 мг). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 17 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали нас. NH_4Cl. Органический слой отделяли, сушили $MgSO_4$ и концентрировали. Полученный остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

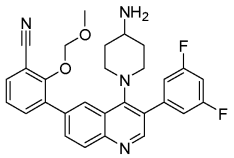
MS $(M+H)^+$= 688,4.

Стадия 16-2, получение 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-[(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил]-5-фторфенил)хинолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрила:

К раствору в дихлорметане (1,0 мл) неочищенного продукта, полученного на стадии 16-1, добавляли трифторуксусную кислоту (0,2 мл) и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционный раствор концентрировали и очищали методом хроматографии с C18 с обращенной фазой с элюированием MeCN/водой (0~40%). Чистые фракции объединяли, нейтрализовали насыщенным $NaHCO_3$/NaCl, экстрагировали этилацетатом и сушили $MgSO_4$. Органический раствор концентрировали с получением 7 мг конечного соединения.

MS $(M+H)^+$= 544,4.

Пример 17. 3-[4-(4-Аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2-(метоксиметокси)бензонитрил (№ соединения 2-78)



Стадия 17-1, получение 1-[6-хлор-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил]пиперидин-4-иламина:

К раствору в дихлорметане (4,0 мл) трет-бутилового сложного эфира {1-[6-хлор-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил]пиперидин-4-ил}карбаминовой кислоты (из стадии 13-2) (0,5 ммоль, 233 мг) добавляли трифторуксусную кислоту (1,0 мл) и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным $NaHCO_3$. Органический слой отделяли, сушили $MgSO_4$ и концентрировали. Полученный остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

MS $(M+H)^+$= 374,0.

Стадия 17-2, получение 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2-(метоксиметокси)бензонитрила:

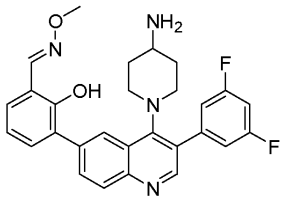
К раствору в диоксане (6 мл) 1-[6-хлор-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил]пиперидин-4-иламина (0,50 ммоль, 180 мг) добавляли Pd(amphos)Cl_2 (0,10 экв., 0,05 ммоль, 34 мг), 2-метоксиметокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)бензонитрил (2,0 экв., 1,0 ммоль, 289 мг) и K_2CO_3 (2,0 экв., 1,0 ммоль, 138 мг). N_2 барботировали через реакционный раствор в течение 5 мин и добавляли 0,60 мл воды. Полученную смесь нагревали при 95°C в течение 1 ч и при помощи анализа LCMS наблюдали приблизительно 50% превращения в требуемый продукт. Pd(amphos)Cl_2 (0,10 экв., 0,05 ммоль, 34 мг), 2-метоксиметокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)бензонитрил (2,0 экв., 1,0 ммоль, 289 мг) и K_2CO_3 (2,0 экв., 1,0 ммоль, 138 мг) добавляли и полученную смесь нагревали еще 1 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали солевым раствором. Органический слой отделяли, сушили $MgSO_4$ и концентрировали. Полученный остаток очищали методом хроматографии с C18 с обращенной фазой с элюированием MeCN/водой (0~40%). Чистые фракции объединяли, нейтрализовали насыщенным $NaHCO_3$/NaCl, экстрагировали этилацетатом и сушили $MgSO_4$. Органический раствор концентрировали при помощи HCl в эфире (0,2 М, 0,7 мл) с получением 55 мг требуемого продукта в виде HCl соли.

MS $(M+H)^+$= 501,3.

Следующие соединения получали способом, подобным описанному в примере 17, с замещением соответствующими реагентами и субстратами, как требуется:

№ соединения	MS $(M+H)^+$
2-194	519.4

Пример 18. 2-[4-(4-Аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-6-метоксииминометилфенол (№ соединения 2-81)



Стадия 18-1, получение трет-бутилового сложного эфира {1-[3-(3,5-дифторфенил)-6-(3-формил-2-гидроксифенил)хинолин-4-ил]пиперидин-4-ил}карбаминовой кислоты:

К раствору в диоксане (1 мл) трет-бутилового сложного эфира {1-[3-(3,5-дифторфенил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)хинолин-4-ил]пиперидин-4-ил}карбаминовой кислоты (0,10 ммоль, 57 мг) добавляли Pd(amphos)Cl_2 (0,10 экв., 0,01 ммоль, 7,8 мг), 3-бром-2-гидроксибензальдегид (2,0 экв., 0,2 ммоль, 40 мг) и K_2CO_3 (2,0 экв., 0,2 ммоль, 28 мг). N_2 барботировали через реакционный раствор в течение 5 мин и добавляли 0,1 мл воды. Полученную смесь нагревали при 95°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали солевым раствором. Органический слой отделяли, сушили $MgSO_4$ и концентрировали. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием EtOAc/гексаном (0~40%) с получением 30 мг требуемого продукта.

MS $(M+H)^+$= 560,23.

Стадия 18-2, получение трет-бутилового сложного эфира (1-{3-(3,5-дифторфенил)-6-[2-гидрокси-3-(метоксииминометил)фенил]хинолин-4-ил}пиперидин-4-ил)карбаминовой кислоты:

К раствору в дихлорметане (1,0 мл) трет-бутилового сложного эфира {1-[3-(3,5-дифторфенил)-6-(3-формил-2-гидроксифенил)хинолин-4-ил]пиперидин-4-ил}карбаминовой кислоты (30 мг, 0,054 ммоль) добавляли HCl соль O-метилгидроксиламина (2,0 экв., 0,10 ммоль, 9 мг) и пиридин (10 экв., 0,5 ммоль, 0,04 мл). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч и при помощи анализа LCMS наблюдали полное израсходование исходного вещества. Неочищенный реакционный раствор использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

MS $(M+H)^+$= 589,5.

Стадия 18-3, получение 2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-6-метоксииминометилфенола:

Неочищенный раствор, полученный на стадии 18-2, добавляли трифторуксусную кислоту (0,5 мл) и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционный раствор концентрировали и очищали методом хроматографии с C18 с обращенной фазой с элюированием MeCN/водой (0~40%). Чистые фракции объединяли, нейтрализовали насыщенным $NaHCO_3$/NaCl, экстрагировали этилацетатом и сушили $MgSO_4$. Органический раствор концентрировали с получением 6 мг указанного соединения.

MS $(M+H)^+$= 489,4.

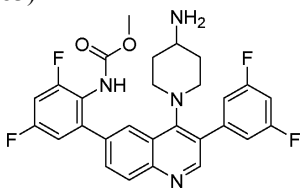
Следующие соединения получали способом, подобным описанному в примере 18, с замещением соответствующими реагентами и субстратами, как требуется:

№ соединения	MS $(M+H)^+$
2-115	485.4
2-166	489.4
2-168	474.3
2-176	528.1
2-188	463.2
2-152	478.2
2-192	494.4
2-116	503.4
2-195	460.3
2-196	460.5
2-200	460.2
2-202	491.3
2-203	460.3
2-213	485.4
2-217	503.2

Следующие соединения получали подобно соединению примера 18, за исключением того, что реакцию сочетания по Сузуки проводили с применением смеси трис(дибензилиденацетон)дипалладий/три-трет-бутилфосфонийтетрафторбората (молярное соотношение: 1/1,2) в качестве катализатора в присутствии $K_3PO_4 \cdot H_2O$ в THF/воде при температуре окружающей среды:

№ соединения	MS $(M+H)^+$
2-126	477.3
2-129	491.3

Пример 19. Метил-N-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-4,6-дифторфенил}карбамат (№ соединения 2-83)



Стадия 19-1, получение трет-бутилового сложного эфира (1-[6-(2-амино-3,5-дифторфенил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил]пиперидин-4-ил)карбаминовой кислоты:

К раствору в диоксане (2 мл) трет-бутилового сложного эфира {1-[3-(3,5-дифторфенил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)хинолин-4-ил]пиперидин-4-ил}карбаминовой кислоты (0,20 ммоль, 112 мг) добавляли Pd(amphos)Cl_2 (0,10 экв., 0,02 ммоль, 15 мг), 2-бром-4,6-дифторфениламин (2,0 экв., 0,4 ммоль, 84 мг) и K_2CO_3 (2,0 экв., 0,4 ммоль, 56 мг). N_2 барботировали через реакционный раствор в течение 5 мин и добавляли 0,2 мл воды. Полученную смесь нагревали при 95°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали солевым раствором.

Органический слой отделяли, сушили $MgSO_4$ и концентрировали. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием EtOAc/гексаном (0~40%) с получением 62 мг требуемого продукта.

MS $(M+H)^+$= 567,4.

Стадия 19-2, получение трет-бутилового сложного эфира (1-[6-(3,5-дифтор-2-метоксикарбониламинофенил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил]пиперидин-4-ил)карбаминовой кислоты:

К раствору в дихлорметане (1,0) трет-бутилового сложного эфира {1-[6-(2-амино-3,5-дифторфенил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил]пиперидин-4-ил}карбаминовой кислоты (30 мг, 0,05 ммоль) добавляли пиридин (13 экв., 0,65 ммоль, 0,052 мл) и метилхлорформиат (6,0 экв., 0,30 ммоль, 0,03 мл). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч и при помощи анализа LCMS наблюдали полное израсходование исходного вещества. Неочищенный реакционный раствор использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

MS $(M+H)^+$= 625,6.

Стадия 19-3, получение метил-N-(2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-4,6-дифторфенил}карбамата:

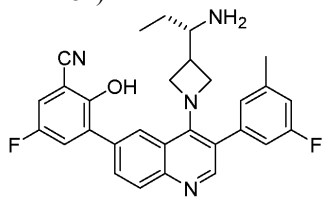
К неочищенному раствору, полученному из стадии 19-2, добавляли трифторуксусную кислоту (0,3 мл) и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционный раствор концентрировали и очищали методом хроматографии с C18 с обращенной фазой с элюированием MeCN/водой (0~40%). Чистые фракции объединяли, нейтрализовали насыщенным $NaHCO_3$/NaCl, экстрагировали этилацетатом и сушили $MgSO_4$. Органический раствор концентрировали HCl в EtOEt с получением 7 мг требуемого продукта в виде HCl соли.

MS $(M+H)^+$= 525,3.

Следующие соединения получали способом, подобным описанному в примере 19, с замещением соответствующими реагентами и субстратами, как требуется:

№ соединения	MS $(M+H)^+$
2-86	545.3
2-230	535.5

Пример 20. 3-(4-{3-[(1S)-1-Аминопропил]азетидин-1-ил}-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил)-5-фтор-2-гидроксибензонитрил (№ соединения 2-82)



Стадия 20-1: получение трет-бутилового сложного эфира 3-[(R)-(2-метилпропан-2-сульфинилимино)метил]азетидин-1-карбоновой кислоты:

К раствору трет-бутилового сложного эфира 3-формилазетидин-1-карбоновой кислоты (500,0 мг, 2,700 ммоль) и амида (R)-2-метилпропан-2-сульфиновой кислоты (327,2 мг, 2,700 ммоль) в DCM (5 мл) в атмосфере азота добавляли безводный сульфат меди (II) (948,0 мг, 5,940 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. всю ночь. Смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали в вакууме досуха с получением неочищенного указанного соединения в виде бесцветной камеди.

$(M+1)^+$: 289,3.

Стадия 20-2: получение трет-бутилового сложного эфира 3-[(S)-1-((R)-2-метилпропан-2-сульфиниламино)пропил]азетидин-1-карбоновой кислоты

К раствору вышеуказанного неочищенного трет-бутилового сложного эфира 3-[((R)-2-метилпропан-2-сульфинилимино)метил]азетидин-1-карбоновой кислоты (2,700 ммоль) (из стадии 20-1) в DCM (20 мл) в атмосфере азота при -78°C по каплям добавляли 0,9 M раствор этилмагния бромида в THF (4,5 мл, 4,05 ммоль). Смесь перемешивали при -78°C в течение 4 ч. Смесь гасили насыщенным NH_4Cl (водн.) и нагревали до к. т. Смесь экстрагировали DCM (1×) и органический слой концентрировали в вакууме досуха. Остаток очищали методом колоночной хроматографии с силикагелем с получением указанного соединения, содержащего 32% (R,R)-диастереомера (738,1 мг, 2,317 ммоль, 85,8% выход) в виде бесцветной камеди.

MS $(M+1)^+$: 319,2.

Стадия 20-3, получение трет-бутилового сложного эфира 3-((S)-1-аминопропил)-азетидин-1-карбоновой кислоты:

К раствору трет-бутилового сложного эфира 3-[(S)-1-((R)-2-метилпропан-2-сульфиниламино)пропил]азетидин-1-карбоновой кислоты (300,0 мг, 0,942 ммоль) (из стадии 20-2) в MeOH (5 мл) при 0°C добавляли 4 н HCl раствор в диоксане (0,31 мл) и смесь перемешивали при 0°C в течение 5 ч. Смесь гасили насыщенным $NaHCO_3$ (водн.) и экстрагировали DCM (2×). Объединенные органические вещества сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме досуха с получением неочищенного указанного соединения в виде грязно-белой камеди.

MS $(M+1)^+$: 215,0.

Стадия 20-4, получение трет-бутилового сложного эфира 3-((S)-1-бензилоксикарбониламинопропил)азетидин-1-карбоновой кислоты:

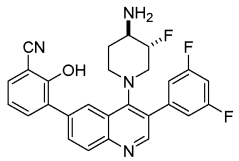
К раствору неочищенного трет-бутилового сложного эфира 3-((S)-1-аминопропил)азетидин-1-карбоновой кислоты (из стадии 20-3) в DCM (5 мл) добавляли 2,5-диоксопирролидин-1-иловый сложный эфир бензилового сложного эфира карбоновой кислоты (330,0 мг, 1,324 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь гасили водой и органический слой отделяли и концентрировали в вакууме досуха. Остаток очищали методом колоночной хроматографии с силикагелем с получением указанного соединения (222,2 мг, 0,638 ммоль, 67,7% выход) в виде бесцветной камеди.

MS $(M+1)^+$: 349,6.

Стадия 20-5, получение бензилового сложного эфира ((S)-1-азетидин-3-ил-пропил)-карбаминовой кислоты:

К раствору трет-бутилового сложного эфира 3-((S)-1-бензилоксикарбониламинопропил)азетидин-1-карбоновой кислоты (222,2 мг, 0,638 ммоль) (из стадии 3) в DCM (2,0 мл) добавляли TFA (0,5 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Смесь концентрировали в вакууме досуха и повторно растворяли в EtOAc. Органический раствор промывали насыщенным $NaHCO_3$ (водн.), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме досуха с получением неочищенного указанного соединения (158,4 мг, 100% выход) в виде светло-желтой камеди. MS $(M+1)^+$: 249,2.

Пример 21. 3-{4-[(3R,4R)-4-Амино-3-фторпиперидин-1-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-2-гидроксибензонитрил (№ соединения 2-59)



Стадия 21-1, получение трет-бутилового сложного эфира (1-[6-(3-циано-2-метоксиметоксифенил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил]-3-фторпиперидин-4-ил}карбаминовой кислоты:

К раствору в диоксане (1,0 мл) трет-бутилового сложного эфира {1-[6-хлор-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил]-3-фторпиперидин-4-ил}карбаминовой кислоты (полученного подобно описанному на стадии 13-2) (0,08 ммоль, 40 мг) добавляли $Pd(amphos)Cl_2$ (0,25 экв., 0,02 ммоль, 15 мг), 2-метоксиметокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)бензонитрил (2,0 экв., 0,16 ммоль, 47 мг) и K_2CO_3 (2,3 экв., 0,18 ммоль, 25 мг). N_2 барботировали через реакционный раствор в течение 5 мин и добавляли 0,10 мл воды. Полученную смесь нагревали при 100°C в течение 1 ч и при помощи анализа LCMS наблюдали полное израсходование исходного вещества. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали солевым раствором. Органический слой отделяли, сушили Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле при элюировании этилацетатом/гексаном (0~50%) с получением 25 мг требуемого продукта в виде желтого твердого вещества.

MS $(M+H)^+$= 619,6.

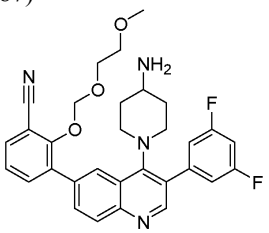
Стадия 21-2, получение 3-{4-[(3R,4R)-4-амино-3-фторпиперидин-1-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-2-гидроксибензонитрила:

К раствору в дихлорметане (1,5 мл) трет-бутилового сложного эфира {1-[6-(3-циано-2-метоксиметоксифенил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил]-3-фторпиперидин-4-ил}карбаминовой кислоты добавляли трифторуксусную кислоту (0,5 мл) и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционный раствор концентрировали и очищали методом хроматографии с C18 с обращенной фазой с элюированием MeCN/водой (0~40%). Чистые фракции объединяли, нейтрализовали насыщенным $NaHCO_3$/NaCl, экстрагировали этилацетатом и сушили $MgSO_4$. Органический раствор концентрировали с получением 8 мг конечного соединения. MS $(M+H)^+$= 475,3.

Соединение 2-92 получали подобно соединению 2-59, за исключением того, что реакцию сочетания по Сузуки проводили с использованием катализатора $Pd(amphos)Cl_2$ в присутствии K_2CO_3 в диоксане/воде при нагревании при 100°C.

$(M+H)^+$ = 481,5.

Пример 22: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2-[(2-метоксиэтокси)метокси]бензонитрил (№ соединения 2-87)



Стадия 22-1, получение трет-бутил-N-[1-(6-{3-циано-2-[(2-метоксиэтокси)метокси]фенил}-3-(3,5-

дифторфенил)хинолин-4-ил)пиперидин-4-ил]карбамата:

К раствору в дихлорметане (5,0 мл) трет-бутилового сложного эфира {1-[6-(3-циано-2-гидроксифенил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил]пиперидин-4-ил}карбаминовой кислоты (300 мг, 0,54 ммоль) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (1,5 экв., 0,81 ммоль, 0,133 мл) и 2-метоксиэтоксиметилхлорид (1,1 экв., 0,60 ммоль, 0,0675 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при той же температуре в течение 2 ч. Реакционный раствор разбавляли дихлорметаном, промывали насыщенным NH_4Cl и сушили Na_2SO_4. Органический слой концентрировали и очищали методом хроматографии на силикагеле при элюировании этилацетатом/гексаном (0~50%) с получением 187 мг требуемого продукта.

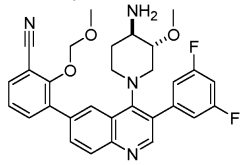
MS $(M+H)^+$= 645,6.

Стадия 22-2, получение 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2-[(2-метоксиэтокси)метокси]бензонитрила:

К раствору в дихлорметане (5,0 мл) трет-бутил-N-[1-(6-{3-циано-2-[(2-метоксиэтокси)метокси]фенил}-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил)пиперидин-4-ил]карбамата (187 мг, 0,29 ммоль) добавляли трифторуксусную кислоту (0,5 мл) и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Добавляли дополнительное количество 0,5 мл трифторуксусной кислоты и реакционный раствор перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционный раствор разбавляли дихлорметаном, промывали насыщенным $NaHCO_3$, сушили Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный остаток очищали методом хроматографии с C18 с обращенной фазой с элюированием MeCN/водой (0~40%). Чистые фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли, нейтрализовали насыщенным $NaHCO_3$/NaCl, экстрагировали этилацетатом и сушили $MgSO_4$.

MS $(M+H)^+$= 545,4.

Пример 23. транс-3-{4-[амино-3-метоксипиперидин-1-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-2-(метоксиметокси)бензонитрил (№ соединения 2-84)



Стадия 23-1, получение транс-трет-бутил-N-(1-(6-[3-циано-2-(метоксиметокси)фенил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил}-3-метоксипиперидин-4-ил)карбамата:

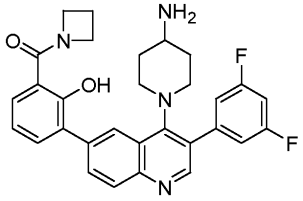
К раствору в диоксане (6,6 мл) транс-трет-бутил-N-{1-[6-хлор-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил]-3-метоксипиперидин-4-ил}карбамата (0,686 ммоль, 346 мг) (полученного подобно соединению, описанному в примере 13, стадия 13-2, но с применением транс-трет-бутил-N-(3-метоксипиперидин-4-ил)карбамата) добавляли $Pd(amphos)Cl_2$ (0,20 экв., 0,13 ммоль, 97 мг), 2-метоксиметокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)бензонитрил (2,0 экв., 1,36 ммоль, 418 мг) и K_2CO_3 (3,0 экв., 2,06 ммоль, 284 мг). N_2 барботировали через реакционный раствор в течение 5 мин и добавляли 0,66 мл воды. Полученную смесь нагревали при 100°C в течение 1 ч и при помощи анализа LCMS наблюдали полное израсходование исходного вещества. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали солевым раствором. Органический слой отделяли, сушили Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле при элюировании этилацетатом/гексаном (0~50%) с получением 273 мг требуемого продукта в виде желтой пены. MS $(M+H)^+$= 631,5.

Стадия 23-2, получение транс-3-{4-амино-3-метоксипиперидин-1-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-2-(метоксиметокси)бензонитрила:

К раствору в дихлорметане (5,0 мл) транс-трет-бутил-N-(1-{6-[3-циано-2-(метоксиметокси)фенил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил}-3-метоксипиперидин-4-ил)карбамата (188 мг, 0,30 ммоль) добавляли трифторуксусную кислоту (0,23 мл) в 1,0 мл дихлорметана при 0°C. Через 0,5 ч добавляли дополнительное количество 0,5 мл трифторуксусной кислоты и реакционный раствор перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционный раствор разбавляли дихлорметаном, промывали насыщенным $NaHCO_3$, сушили Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием MeOH/DCM (0~10%) с получением 24 мг требуемого продукта.

MS $(M+H)^+$= 531,1.

Пример 24. 2-[4-(4-Аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил] 6-(азетидин-1-карбонил)фенол (№ соединения 2-88)



Стадия 24-1, получение 2-(азетидин-1-карбонил)-6-бромфенола:

К DMF раствору (5 мл) 3-бром-2-гидроксибензойной кислоты (1,0 ммоль, 217 мг) добавляли триэтиламин (3,0 экв., 3,0 ммоль, 0,415 мл), HATU (1,5 экв., 1,5 ммоль, 570 мг) и HCl соль азетидина (1,5 экв., 1,5 ммоль, 141 мг). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой и солевым раствором. Органический слой отделяли, сушили Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле при элюировании этилацетатом/гексаном (0~50%) с получением 95 мг требуемого продукта в виде желтой пены.

MS $(M+H)^+$= 631,5.

Стадия 24-2, получение трет-бутил-N-(1-(6-[3-(азетидин-1-карбонил)-2-гидроксифенил]-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-4-ил)пиперидин-4-ил)карбамата:

К раствору в диоксане (2,0 мл) 2-(азетидин-1-карбонил)-6-бромфенола (0,2 ммоль, 52 мг) добавляли Pd(amphos)Cl_2 (0,10 экв., 0,02 ммоль, 14 мг), трет-бутил-N-{1-[3-(3-фтор-5-метилфенил)-6-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хинолин-4-ил]пиперидин-4-ил}карбамат (1,0 экв., 0,2 ммоль, 112 мг) (полученный подобно соединению, описанному в примере 13, стадия 13-3) и K_2CO_3 (2,5 экв., 0,5 ммоль, 67 мг). N_2 барботировали через реакционный раствор в течение 5 мин и добавляли 0,20 мл воды. Полученную смесь нагревали при 100°C в течение 1 ч и при помощи анализа LCMS наблюдали полное израсходование исходного вещества. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали солевым раствором. Органический слой отделяли, сушили Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле при элюировании этилацетатом/гексаном (0~50%) с получением 40 мг требуемого продукта.

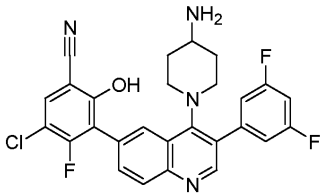
MS $(M+H)^+$= 611,4.

Стадия 24-3, получение 2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-6-(азетидин-1-карбонил)фенола:

К раствору в дихлорметане (1,0 мл) трет-бутил-N-(1-{6-3-[(азетидин-1-карбонил)-2-гидроксифенил]-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-4-ил}пиперидин-4-ил)карбамата (40 мг) добавляли трифторуксусную кислоту (0,3 мл) и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционный раствор концентрировали и очищали методом хроматографии с C18 с обращенной фазой с элюированием MeCN/водой (0~40%). Чистые фракции объединяли, нейтрализовали насыщенным $NaHCO_3$/NaCl, экстрагировали этилацетатом и сушили $MgSO_4$. Органический раствор концентрировали HCl в EtOEt (2,0 M, 0,5 мл) с получением 8 мг конечного соединения в виде HCl соли.

MS $(M+H)^+$= 511,5.

Пример 25. 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-5-хлор-4-фтор-2-гидроксибензонитрил (№ соединения 2-147)



Стадия 25-1, получение 3-бром-5-хлор-4-фтор-2-гидроксибензонитрила:

К раствору в дихлорметане (15 мл) 4-хлор-2,5-дифторфенола (803 мг, 4,46 ммоль) по каплям добавляли бром (1,2 экв., 5,35 ммоль, 0,28 мл) в 5 мл дихлорметана. Полученную смесь нагревали при 40°C в закупоренной пробирке в течение 2 ч. Реакционный раствор разбавляли дихлорметаном, промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный остаток переводили во взвесь в этилацетате/гексане (1:4) в течение 1 ч и фильтровали с получением 940 мг требуемого продукта.

Стадия 25-2, получение 3-бром-5-хлор-4-фтор-2-[(2-метоксиэтокси)метокси]бензонитрила:

К раствору в дихлорметане (40 мл) 3-бром-5-хлор-4-фтор-2-гидроксибензонитрила (940 мг, 3,76 ммоль) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (1,5 экв., 5,64 ммоль, 0,93 мл) и 2-метоксиэтоксиметилхлорид (1,5 экв., 5,64 ммоль, 0,64 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при той же температуре в течение 2 ч. Реакционный раствор разбавляли дихлорметаном, промывали насыщенным NH_4Cl и сушили Na_2SO_4. Органический слой концентрировали и очищали методом хроматографии на силикагеле при элюировании этилацетатом/гексаном (0~15%) с получением 939 мг требуемого продукта в виде белого твердого вещества.

Стадия 25-3, получение трет-бутил-N-[1-(6-(3-хлор-5-циано-2-фтор-6-[(2-метоксиэтокси)метокси]фенил}-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил)пиперидин-4-ил]карбамата:

К THF раствору (2,0 мл) трет-бутил-N-{1-[3-(3,5-дифторфенил)-6-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хинолин-4-ил]пиперидин-4-ил}карбамата (0,21 ммоль, 121 мг, стадия 13-3) добавляли 3-бром-5-хлор-4-фтор-2-[(2-метоксиэтокси)метокси]бензонитрил (2,0 экв., 0,21 ммоль, 142 мг), смесь трис(дибензилиденацетон)дипалладий/три-трет-бутилфосфонийтетрафторбората (молярное соотношение: 1/1,2) (0,05 экв., 0,01 ммоль, 14 мг), $K_3PO_4 \cdot H_2O$ (3,0 экв., 0,63 ммоль, 148 мг). N_2 барботировали че-

рез реакционный раствор в течение 5 мин и добавляли 0,2 мл воды. Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным NH_4Cl, $NaHCO_3$ и солевым раствором. Органический слой отделяли, сушили Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле при элюировании этилацетатом/гексаном (0~40%) с получением 24 мг требуемого продукта в виде желтого твердого вещества.

MS $(M+H)^+$= 697,5.

Стадия 25-4, получение 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-5-хлор-4-фтор-2-гидроксибензонитрила:

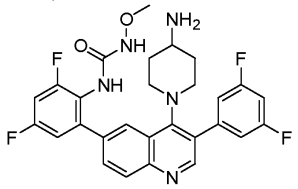
К раствору в дихлорметане (1.0 мл) трет-бутил-N-[1-(6-{3-хлор-2,5-дифтор-6-[(2-метоксиэтокси)метокси]фенил}-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил)пиперидин-4-ил]карбамата (24 мг) добавляли трифторуксусную кислоту (0,3 мл) и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционный раствор концентрировали и очищали методом хроматографии с C18 с обращенной фазой с элюированием MeCN/водой (0~40%). Чистые фракции объединяли, нейтрализовали насыщенным $NaHCO_3$/NaCl, экстрагировали этилацетатом и сушили $MgSO_4$. Органический раствор концентрировали HCl в EtOEt (2,0 M, 0,2 мл) с получением 4,4 мг конечного соединения в виде HCl соли.

MS $(M+H)^+$= 509,2.

Следующие соединения получали способом, подобным описанному в примере 25, с замещением соответствующими реагентами и субстратами, как требуется:

№ соединения	MS $(M+H)^+$
2-150	486.3
2-161	498.3
2-134	502.2

Пример 26. 1-{2-[4-(4-Аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-4,6-дифторфенил}-3-метоксимочевина (№ соединения 2-139)



Стадия 26-1, получение трет-бутил-N-{1-[6-(2-амино-3,5-дифторфенил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил]пиперидин-4-ил}карбамата:

К раствору в диоксане (2,0 мл) трет-бутил-N-{1-[3-(3,5-дифторфенил)-6-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хинолин-4-ил]пиперидин-4-ил}карбамата (1,0 экв., 0,2 ммоль, 112 мг, стадия 13-3) добавляли Pd(amphos)Cl_2 (0,10 экв., 0,02 ммоль, 14 мг), 2-бром-4,6-дифторфениламин (0,4 ммоль, 80 мг) и K_2CO_3 (2,5 экв., 0,5 ммоль, 67 мг). N_2 барботировали через реакционный раствор в течение 5 мин и добавляли 0,20 мл воды. Полученную смесь нагревали при 100°C в течение 1 ч и при помощи анализа LCMS наблюдали полное израсходование исходного вещества. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали солевым раствором. Органический слой отделяли, сушили Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле при элюировании этилацетатом/гексаном (0~50%) с получением 29 мг требуемого продукта.

MS $(M+H)^+$= 567,4.

Стадия 26-2, получение трет-бутил-N-(1-[6-(3,5-дифтор-2-изоцианатофенил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил]пиперидин-4-ил}карбамата:

Трет-бутил-N-{1-[6-(2-амино-3,5-дифторфенил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил]пиперидин-4-ил}карбамат (29 мг, 0,051 ммоль) растворяли в 0,5 мл дихлорметана, а затем добавляли триэтиламин (2,2 экв., 0,11 ммоль, 0,016 мл). Полученную смесь по каплям добавляли к раствору в дихлорметане (0,5 мл) трифосгена (0,4 экв., 0,02 ммоль, 6,0 мг) при 0°C. Через 15 мин реакционный раствор нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 0,5 ч. Неочищенный реакционный раствор использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 26-3, получение трет-бутил-N-[1-(6-{3,5-дифтор-2-[(метоксикарбамоил)амино]фенил}-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил)пиперидин-4-ил]карбамата:

К безводному DMF раствору (1,0 мл) O-метилгидроксиламиновой HCl соли (3,0 экв., 0,15 ммоль, 13 мг) добавляли триэтиламин (4,4 экв., 0,20 ммоль, 0,032 мл). Полученную суспензию охлаждали до 0°C и по каплям добавляли неочищенный реакционный раствор из стадии 26-2. Реакционный раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 мин и при помощи анализа LCMS наблюдали полное израсходование исходного вещества. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой и солевым раствором. Органический слой отделяли, сушили $MgSO_4$, концентрировали и сушили

под высоким вакуумом с получением 23 мг требуемого продукта. Это вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

MS $(M+H)^+$= 640,4.

Стадия 26-4, получение 1-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-4,6-дифторфенил}-3-метоксимочевины:

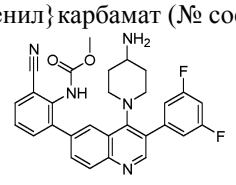
К раствору в дихлорметане (1,0 мл) трет-бутил-N-[1-(6-{3,5-дифтор-2-[(метоксикарбамоил)амино]фенил}-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил)пиперидин-4-ил]карбамата (23 мг) добавляли трифторуксусную кислоту (0,3 мл) и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционный раствор концентрировали и очищали методом хроматографии с C18 с обращенной фазой с элюированием MeCN/водой (0~40%). Чистые фракции объединяли, нейтрализовали насыщенным $NaHCO_3$/NaCl, экстрагировали этилацетатом и сушили $MgSO_4$. Органический раствор концентрировали HCl в EtOEt (2,0 M, 0,5 мл) с получением 8,0 мг конечного соединения в виде HCl соли.

MS $(M+H)^+$= 540,4.

Следующие соединения получали с применением способов, подобных описанным в примере 26, и с замещением соответствующими реагентами и субстратами, как требуется. Соединение 2-215, 2-237 получали обработкой соответствующих промежуточных анилиновых соединений 3-метокси-1-(4-нитрофенил)мочевиной в диоксане в качестве альтернативного этапа стадии 26-2.

№ соединения	MS $(M+H)^+$
2-164	552.3
2-172	519.5
2-174	534.3
2-175	544.5
2-182	504.4
2-183	519.4
2-185	514.5
2-186	535.4
2-189	529.3
2-191	579.4
2-198	550.6
2-199	534.4
2-206	575.6
2-207	566.2
2-210	532.2
2-212	504.4
2-215	515.4
2-216	564.3
2-222	525.4
2-223	518.5
2-226	501.3
2-228	550.6
2-233	604.5
2-236	566.3
2-237	543.2
2-238	596.9
2-239	515.4
2-240	500.1

Пример 27, метил-N-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-6-цианофенил}карбамат (№ соединения 2-148)



Стадия 27-1 получение метил-N-{2-[4-(4-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}пиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-6-цианофенил}карбамата:

Раствор в дихлорметане (0,9 мл) трет-бутил-N-{1-[6-(3-циано-2-изоцианатофенил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил]пиперидин-4-ил}карбамата (0,065 ммоль, полученного подобно примеру 26, стадия 26-2) добавляли в 1,0 мл MeOH при 0°C и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 0,5 ч. Реакционный раствор концентрировали и сушили под высоким вакуумом с получением 25 мг требуемого продукта. Это вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS $(M+H)^+$= 614,5.

Стадия 27-2, получение метил-N-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-6-цианофенил}карбамата:

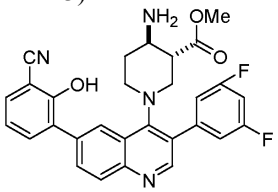
К раствору в дихлорметане (1,0 мл) метил-N-{2-[4-(4-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}пиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-6-цианофенил}карбамата (25 мг) добавляли трифторуксусную кислоту (0,3 мл) и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционный раствор концентрировали и очищали методом хроматографии с C18 с обращенной фазой с элюированием MeCN/водой (0~40%). Чистые фракции объединяли, нейтрализовали насыщенным $NaHCO_3$/NaCl, экстрагировали этилацетатом и сушили $MgSO_4$. Органический раствор концентрировали HCl в EtOEt (2,0 M, 0,5 мл) с получением 5,8 мг конечного соединения в виде HCl соли.

MS $(M+H)^+$= 514,5.

Следующие соединения получали с применением способов, подобных описанным в примере 27, и с замещением соответствующими реагентами и субстратами, как требуется.

№ соединения	MS $(M+H)^+$
2-165	537.5
2-167	526.3
2-171	504.3
2-173	519.4
2-125	515.5
2-180	550.5
2-184	520.4
2-197	521.4
2-123	543.4
2-205	546.4
2-209	503.4
2-214	489.4
2-218	540.2
2-235	551.2

Пример 28. Метил-транс-4-амино-1-[6-(3-циано-2-гидроксифенил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил]пиперидин-3-карбоксилат (№ соединения 2-143)



Стадия 28-1, получение метил-транс-1-(6-бром-3-хлорхинолин-4-ил)-4-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}пиперидин-3-карбоксилата:

Из 6-бром-3,4-дихлорхинолина (225,1 мг, 0,813 ммоль) и метил-транс-(трет-бутокси)карбонил]амино}пиперидин-3-карбоксилата (140,0 мг, 0,542 ммоль) получали указанное соединение в виде светло-коричневого твердого вещества с использованием способа, подобного описанному в "примере 4, стадия 4-1".

MS $(M+1)^+$= 499,8.

Стадия 28-2, получение метил-транс-4-{[(трет-бутокси)карбонил]амино)-1-{3-хлор-6-[3-циано-2-(метоксиметокси)фенил]}хинолин-4-ил}пиперидин-3-карбоксилата:

Из метил-транс-1-(6-бром-3-хлорхинолин-4-ил)-4-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}пиперидин-3-карбоксилата (108,0 мг, 0,217 ммоль) и 2-(метоксиметокси)-3-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрила (74,8 мг, 0,260 ммоль) получали указанное соединение в виде светло-коричневой камеди с использованием способа, подобного описанному в "примере 12, стадия 12-3".

MS $(M+1)^+$= 581,1.

Стадия 28-3, получение метил-транс-4-([(трет-бутокси)карбонил]амино}-1-{6-[3-циано-2-(метоксиметокси)фенил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил}пиперидин-3-карбоксилата:

Из метил-транс-4-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}-1-{3-хлор-6-[3-циано-2-(метоксиметокси)фенил]хинолин-4-ил}пиперидин-3-карбоксилата (125,9 мг, 0,217 ммоль) и (3,5-дифторфенил)бороновой кислоты (51,4 мг, 0,326 ммоль) получали указанное соединение в виде светло-желтой камеди с использованием способа, подобного описанному в "примере 12, стадия 12-4".

MS $(M+1)^+$= 659,5.

Стадия 28-4, получение метил-транс-4-амино-1-[6-(3-циано-2-гидроксифенил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил]пиперидин-3-карбоксилата:

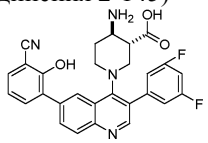
Из метил-транс-4-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}-1-{6-[3-циано-2-(метоксиметокси)фенил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил}пиперидин-3-карбоксилата (14,0 мг, 0,0213 ммоль) получали указанное соединение в виде желтого твердого вещества с использованием способа, подобного описанному в "примере 5, стадия 5-6".

MS $(M+1)^+$= 515,5.

Следующие соединения получали с применением способов, подобных описанным в примере 28, и с замещением соответствующими реагентами и субстратами, как требуется.

№ соединения	MS $(M+H)^+$
2-170	515.6
2-94	482.4

Пример 29, транс-4-амино-1-{6-[3-циано-2-(метоксиметокси)фенил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил}пиперидин-3-карбоновая кислота (№ соединения 2-145)



Стадия 29-1, получение транс-4-{[(трет-бутокси)карбонил]амино)-1-{6-[3-циано-2-(метоксиметокси)фенил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил}пиперидин-3-карбоновой кислоты:

К раствору метил-транс-4-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}-1-{6-[3-циано-2-(метоксиметокси)фенил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил}пиперидин-3-карбоксилата (106,0 мг, 0,161 ммоль) в смешанном растворителе THF/MeOH/H_2O (3:1:1, 2 мл) при 0°C добавляли лития гидроксидмоногидрат (33,8 мг, 0,805 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 ч. Смесь нейтрализовали 1 н HCl (водн.) и концентрировали с удалением органического растворителя. Водный остаток разбавляли водой и подкисляли 1 н HC1 (водн.) до pH 3. Твердое вещество собирали вакуумной фильтрацией и промывали водой с получением указанного соединения (74,4 мг, 0,115 ммоль, 71,4% выход) в виде желтого твердого вещества.

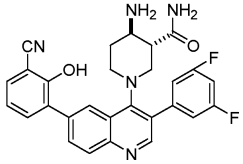
$(M+1)^+$= 645,3.

Стадия 29-2, получение транс-4-амино-1-{6-[3-циано-2-(метоксиметокси)фенил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил}пиперидин-3-карбоновой кислоты:

Из транс-4-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}-1-{6-[3-циано-2-(метоксиметокси)фенил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил}пиперидин-3-карбоновой кислоты (15,0 мг, 0,0233 ммоль), получали указанное соединение в виде желтого твердого вещества с использованием способа, подобного описанному в "примере 5, стадия 5-6".

MS $(M+1)^+$= 501,2.

Пример 30. транс-4-Амино-1-[6-(3-циано-2-гидроксифенил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил]пиперидин-3-карбоксамид (№ соединения 2-146)



Стадия 30-1, получение трет-бутил-N-транс-3-карбамоил-1-(6-[3-циано-2-(метоксиметокси)фенил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил}пиперидин-4-ил]карбамата:

К раствору транс-4-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}-1-{6-[3-циано-2-(метоксиметокси)фенил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил}пиперидин-3-карбоновой кислоты (30,0 мг, 0,0465 ммоль) и 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний 3-оксидгексафторфосфату (26,5 мг, 0,0617 ммоль) в DMF (2 мл) в закупоренной пробирке добавляли диизопропилэтиламин (0,12 мл, 0,689 ммоль). После перемешивания при к.т. в течение 5 мин добавляли хлорида аммония (24,9 мг, 0,465 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. всю ночь. Смесь очищали методом колоночной хроматографии с

обращенной фазой (нейтрализовали насыщенным $NaHCO_3$ (водн.)) с получением указанного соединения (19,4 мг, 0,0301 ммоль, 64,7% выход) в виде желтого твердого вещества. MS $(M+1)^+$= 644,1.

Стадия 30-2, получение транс-4-амино-1-[6-(3-циано-2-гидроксифенил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил]пиперидин-3-карбоксамида:

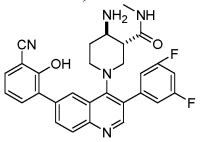
Из трет-бутил-N-[транс-3-карбамоил-1-{6-[3-циано-2-(метоксиметокси)фенил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил}пиперидин-4-ил]карбамата (19,4 мг, 0,0301 ммоль) получали указанное соединение в виде желтого твердого вещества с использованием способа, подобного описанному в "примере 5, стадия 5-6".

MS $(M+1)^+$= 500,3.

Следующие соединения получали способом, подобным описанному в примере 30, с замещением соответствующими реагентами и субстратами, как требуется.

№ соединения	MS $(M+H)^+$
2-151	527.9

Пример 31. транс-4-Амино-1-[6-(3-циано-2-гидроксифенил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил]-N-метилпиперидин-3-карбоксамид (№ соединения 2-149)



Стадия 31-1, Получение трет-бутил-N-[транс-1-{6-[3-циано-2-(метоксиметокси)фенил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил}-3-{[(4-метоксифенил)метил](метил)карбамоил}пиперидин-4-ил]карбамата:

Из транс-4-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}-1-{6-[3-циано-2-(метоксиметокси)фенил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил}пиперидин-3-карбоновой кислоты (28,4 мг, 0,0441 ммоль) и [(4-метоксифенил)метил](метил)амина (8,7 мг, 0,0575 ммоль) получали указанное соединение в виде желтого твердого вещества с использованием способа, подобного описанному в "примере 24, стадия 24-1".

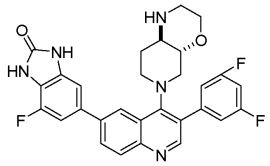
MS $(M+1)^+$= 778,4.

Стадия 31-2, получение транс-4-амино-1-[6-(3-циано-2-гидроксифенил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил]-N-метилпиперидин-3-карбоксамида:

К трет-бутил-N-[транс-1-{6-[3-циано-2-(метоксиметокси)фенил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил}-3-{[(4-метоксифенил)метил](метил)карбамоил}пиперидин-4-ил]карбамату (28,0 мг, 0,0360 ммоль) добавляли (метилсульфанил)бензол (0,05 мл) и 2,2,2-трифторуксусную кислоту (0,25 мл). Смесь нагревали при 80°C всю ночь. Смесь концентрировали в вакууме досуха и остаток очищали методом колоночной хроматографии с обращенной фазой (нейтрализовали насыщенным $NaHCO_3$ (водн.)) с получением указанного соединения (15,9 мг, 0,0310 ммоль, 86,1% выход) в виде желтого твердого вещества.

MS $(M+1)^+$= 514,0.

Пример 32. транс-6-[3-(3,5-Дифторфенил)-4-{октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил}хинолин-6-ил]-4-фтор-2,3-дигидро-1H-1,3-бензодиазол-2-он (№ соединения 2-80)



Стадия 32-1, получение транс-трет-бутил-6-(6-бром-3-хлорхинолин-4-ил)-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-1-карбоксилата:

Из 6-бром-3,4-дихлорхинолина (137 мг, 0,495 ммоль) и транс-трет-бутилоктагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-1-карбоксилата (100 мг, 0,413 ммоль) получали указанное соединение в виде коричневой камеди с использованием способа, подобного описанному в "примере 4, стадия 4-1".

MS $(M+1)^+$= 484,4.

Стадия 32-2, получение транс-трет-бутил-6-[3-хлор-6-(7-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-1,3-бензодиазол-5-ил)хинолин-4-ил]-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-1-карбоксилата:

Из транс-трет-бутил-6-(6-бром-3-хлорхинолин-4-ил)-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-1-карбоксилата (112 мг, 0,232 ммоль) и (77 мг, 0,278 ммоль) получали указанное соединение в виде желтого твердого вещества с использованием способа, подобного описанному в "примере 4, стадия 4-3". MS $(M+1)^+$= 554,4.

Стадия 32-3, транс-трет-бутил-6-[3-(3,5-дифторфенил)-6-(7-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-1,3-бензодиазол-5-ил)хинолин-4-ил]-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-1-карбоксилат:

Из транс-трет-бутил-6-[3-хлор-6-(7-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-1,3-бензодиазол-5-ил)хинолин-4-ил]-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-1-карбоксилата (123 мг, 0,223 ммоль) и 3,-5-дифторфенилбороновой кислоты (70 мг, 0,443 ммоль) получали указанное соединение в виде желтого твердого вещества с использованием способа, подобного описанному в "примере 4, стадия 4-3".

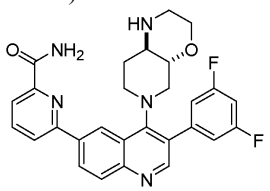
MS $(M+1)^+$: 632,5.

Стадия 32-4, получение транс-6-[3-(3,5-дифторфенил)-4-{октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил}хинолин-6-ил]-4-фтор-2,3-дигидро-1H-1,3-бензодиазол-2-она:

Из транс-трет-бутил-6-[3-(3,5-дифторфенил)-6-(7-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-1,3-бензодиазол-5-ил)хинолин-4-ил]-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-1-карбоксилата (76 мг, 0,120 ммоль) и HCl в диоксане (4,0 М, 3,0 мл) получали указанное соединение в виде желтого твердого вещества с использованием способа, подобного описанному в "примере 5, стадия 5-6".

MS $(M+1)^+$= 532,1.

Пример 33. транс-6-[3-(3,5-дифторфенил)-4-{октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил}хинолин-6-ил]пиридин-2-карбоксамид (№ соединения 2-85)



Стадия 33-1, получение транс-1-бензил-6-трет-бутилоктагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-1,6-дикарбоксилата:

К раствору в дихлорметане (5,0 мл) транс-трет-бутилоктагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-карбоксилата (400 мг, 1,81 ммоль) добавляли бензилоксикарбонил-N-сукцинимид (1,3 экв., 2,35 ммоль, 583 мг) и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды всю ночь. Реакционный раствор концентрировали и очищали методом хроматографии на силикагеле при элюировании этилацетатом/гексаном (0-40%) с получением 540 мг требуемого продукта в виде бесцветного масла.

MS $(M+1)^+$= 377,4.

Стадия 33-2, получение транс-бензилоктагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-1-карбоксилата:

К раствору в диоксане (1,5 мл) транс-1-бензил-6-трет-бутил октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-1,6-дикарбоксилата (500 мг, 1,33 ммоль) добавляли HCl в диоксане (3,5 мл, 4,0 М) и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Полученную суспензию фильтровали и твердое вещество собирали после промывания гексаном с получением 375,5 мг требуемого продукта в виде HCl соли. MS $(M+1)^+$= 277,0.

Стадия 33-3, получение транс-бензил-6-(3-бром-6-хлорхинолин-4-ил)-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-1-карбоксилата: К безводному DMSO (5,0 мл) раствору 3-бром-4,6-дихлорхинолина (1,2 экв., 1,44 ммоль, 399 мг) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (1,0 мл) и HCl соль транс-бензилоктагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-1-карбоксилата (1,20 ммоль, 376 мг). N_2 барботировали через реакционный раствор в течение 5 мин и полученный раствор нагревали при 130°C всю ночь. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали водой и солевым раствором. Органический слой отделяли, сушили Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный остаток очищали методом хроматографии с C18 с обращенной фазой с элюированием MeCN/водой (0~40%). Чистые фракции объединяли, нейтрализовали насыщенным $NaHCO_3$/NaCl, экстрагировали этилацетатом и сушили $MgSO_4$. Органический раствор концентрировали и сушили под высоким вакуумом с получением 239 мг требуемого продукта.

MS $(M+H)^+$= 516,3.

Стадия 33-4, получение транс-бензил-6-[6-хлор-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил]-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-1-карбоксилата:

Из транс-бензил-6-(3-бром-6-хлорхинолин-4-ил)-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-1-карбоксилата (239 мг, 0,464 ммоль) и 3,-5-дифторфенилбороновой кислоты (2,0 экв., 0,928 ммоль, 147 мг) получали указанное соединение в виде белого твердого вещества с использованием способа, подобного описанному в "примере 13, стадия 13-2".

MS $(M+1)^+$= 550,5.

Стадия 33-5, получение транс-бензил-6-[3-(3,5-дифторфенил)-6-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хинолин-4-ил]-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-1-карбоксилата:

Из транс-бензил-6-[6-хлор-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил]-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-1-карбоксилата (130 мг, 0,236 ммоль) получали указанное соединение с использованием способа, подобного описанному в "примере 13, стадия 13-3". Реакционный раствор разбавляли этилацетатом, промывали водой, сушили Na_2SO_4 и концентрировали. Это вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

MS $(M+1)^+$= 642,5.

Стадия 33-6, получение транс-бензил-6-[6-(6-карбамоилпиридин-2-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил]-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-1-карбоксилата:

Из транс-бензил-6-[3-(3,5-дифторфенил)-6-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хинолин-4-ил]-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-1-карбоксилата (0,118 ммоль) и амида 6-бромпиридин-2-карбоновой кислоты (0,263 ммоль, 55 мг) получали указанное соединение в виде белого твердого вещества с использованием способа, подобного описанному в "примере 12, стадия 12-4".

MS $(M+1)^+$= 636,4.

Стадия 33-7, получение транс-6-[3-(3,5-дифторфенил)-4-{октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил|хинолин-6-ил]пиридин-2-карбоксамида:

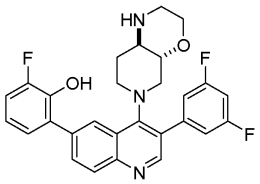
Транс-бензил-6-[6-(6-карбамоилпиридин-2-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил]октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-1-карбоксилат (30,4 мг) объединяли с трифторуксусной кислотой (0,5 мл) и тиоанизолом (0,1 мл) и полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Реакционный раствор концентрировали и очищали методом хроматографии с C18 с обращенной фазой с элюированием MeCN/водой (0~40%). Чистые фракции объединяли, нейтрализовали насыщенным $NaHCO_3$/NaCl, экстрагировали этилацетатом и сушили $MgSO_4$. Органический раствор концентрировали HC1 в эфире (2,0 M, 0,5 мл) с получением 23 мг требуемого продукта в виде HCl соли.

MS $(M+H)^+$= 502,4.

Следующие соединения получали способом, подобным описанному в примере 33, с замещением соответствующими реагентами и субстратами, как требуется. Соединение 2-251 получали с применением MOM-защищенного 2-бром-3-гидроксиизоникотинонитрила. Соединение 2-256 получали с применением 3,4-диметоксибензилзащищенного 3-бром-5-фторпиридин-4-ола.

№ соединения	MS $(M+H)^+$
2-100	535.4
2-245	477.4
2-247	488.4
2-249	477.4
2-251	500.4
2-252	557.3
2-255	475.2
2-256	493.3
2-257	505.2

Пример 34. транс-2-[3-(3,5-Дифторфенил)-4-{октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил}хинолин-6-ил]-6-фторфенол (№ соединения 2-144)



Стадия 34-1, получение транс-бензил-6-[3-(3,5-дифторфенил)-6-(3-фтор-2-гидроксифенил)хинолин-4-ил]-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-1-карбоксилата:

Из транс-бензил-6-[6-хлор-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил]-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-1-карбоксилата (пример 33, стадия 33-4) (50 мг, 0,09 ммоль) и 3-фтор-2-гидроксифенилбороновой кислоты (2,0 экв., 0,18 ммоль, 28 мг) получали указанное соединение в виде белого твердого вещества с использованием способа, подобного описанному в "примере 12, стадия 12-4".

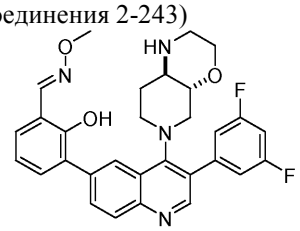
MS $(M+1)^+$= 626,4.

Стадия 34-2, получение транс-2-[3-(3,5-дифторфенил)-4-{октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил}хинолин-6-ил]-6-фторфенола:

Из транс-бензил-6-[3-(3,5-дифторфенил)-6-(3-фтор-2-гидроксифенил)хинолин-4-ил]октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-1-карбоксилата (30 мг) получали указанное соединение в виде белого твердого вещества с использованием способа, подобного описанному в "примере 33, стадия 33-7".

MS $(M+1)^+$= 492,4.

Пример 35, 2-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-6-(метоксииминометил)фенол (№ соединения 2-243)



Стадия 35-1, получение 3-бром-2-(метоксиметокси)бензальдегида:

К раствору в дихлорметане (100 мл) 3-бром-2-гидроксибензальдегида (4,144 г, 20 ммоль) добавляли

N,N-диизопропилэтиламин (1,5 экв., 30 ммоль, 4,95 мл) и метоксиметилхлорид (1,5 экв., 30 ммоль, 2,28 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционный раствор разбавляли дихлорметаном, промывали насыщенным NH_4Cl и сушили Na_2SO_4. Органический слой концентрировали и очищали методом хроматографии на силикагеле при элюировании этилацетатом/гексаном (0~25%) с получением 4,575 г требуемого продукта.

MS $(M+H)^+$= 245,2, 246,9.

Стадия 35-2, получение 2-(метоксиметокси)-3-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегида:

К безводному раствору в диоксане (30 мл) 3-бром-2-(метоксиметокси)бензальдегида (10 мл, 2,45 г) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (0,10 экв., 1,0 ммоль, 731 мг), бис(пинаколато)диборан (2,0 экв., 20 ммоль, 5,08 г) и KOAc (3,0 экв., 30 ммоль, 2,94 г). N_2 барботировали через реакционный раствор в течение 5 мин. Реакционный раствор нагревали при 80°C в течение 2 ч. Добавляли дополнительное количество $Pd(dppf)Cl_2$ (0,05 экв., 0,5 ммоль, 350 мг), бис(пинаколато)диборана (1,0 экв., 10 ммоль, 2,5 г) и барботировали N2. Полученный раствор нагревали при 80°C в течение 24 ч. Реакционный раствор фильтровали через слоя целита и концентрировали. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле при элюировании этилацетатом/гексаном (0~5%) с получением 6,01 г указанного соединения.

Стадия 35-3, получение бензил-транс-6-[3-(3,5-дифторфенил)-6-[3-формил-2-(метоксиметокси)фенил]хинолин-4-ил]-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-1-карбоксилата:

Из бензил-транс-6-[3-(3,5-дифторфенил)-6-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хинолин-4-ил]-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-1-карбоксилата (0,166 ммоль) и 2-(метоксиметокси)-3-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегида (0,33 ммоль) получали указанное соединение в виде белого твердого вещества с использованием способа, подобного описанному в "примере 12, стадия 12-4".

MS $(M+1)^+$=680,4.

Стадия 35-4, получение 3-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-2-гидроксибензальдегида:

Бензил-транс-6-[3-(3,5-дифторфенил)-6-[3-формил-2-(метоксиметокси)фенил]хинолин-4-ил]-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-1-карбоксилат (30 мг, 0,044 ммоль) объединяли с трифторуксусной кислотой (0,4 мл) и тиоанизолом (0,02 мл). Полученную смесь нагревали при 60°C в течение 1 ч, а затем охлаждали до температуры окружающей среды. Добавляли MTBE и твердое вещество дробили и собирали после фильтрации. Это вещество использовали на следующей стадии без очистки.

MS $(M+1)^+$= 502,4.

Стадия 35-5, получение 2-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-6-(метоксииминометил)фенола:

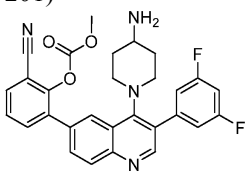
Из 3-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-2-гидроксибензальдегида (20 мг) получали указанное соединение с использованием способа, подобного описанному в "примере 18, стадия 18-2".

MS $(M+l)^+$= 531,4.

Следующие соединения получали способом, подобным описанному в примере 35, с замещением соответствующими реагентами и субстратами, как требуется:

№ соединения	MS $(M+H)^+$
2-221	527.3
2-253	505.4

Пример 36. 2-{2-[4-(4-Аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-6-цианофенокси}уксусная кислота (№ соединения 2-201)



Стадия 36-1, получение 2-[4-(4-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}пиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-6-цианофенилметилкарбоната:

К DCM раствору (3,0 мл) трет-бутилового сложного эфира {1-[6-(3-циано-2-гидроксифенил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил]пиперидин-4-ил}карбаминовой кислоты (167 мг, 0,30 ммоль) добавляли пиридин (8,0 экв., 0,24 ммоль, 0,19 мл) и метилхлорформиат (4,0 экв., 1,2 ммоль, 0,090 мл) при 0°C. Полученную смесь нагревали при той же температуре в течение 0,5 ч и при помощи анализа LCMS наблюдали полное израсходование исходного вещества. Реакционный раствор разбавляли этилацетатом, промывали водой и солевым раствором, и сушили Na_2SO_4. Органический слой концентрировали и очищали методом хроматографии на силикагеле при элюировании этилацетатом/гексаном (0~50%) с получением 135 мг

требуемого продукта.

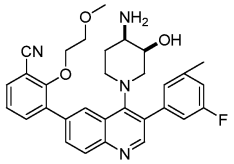
MS $(M+H)^+$= 615,4.

Стадия 36-2, получение 2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-6-цианофенилметилкарбоната:

К раствору в дихлорметане (2,0 мл) 2-[4-(4-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}пиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-6-цианофенилметилкарбоната (135 мг) добавляли трифторуксусную кислоту (20 экв., 4,4 ммоль, 0,34 мл) и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч. MTBE добавляли к реакционному раствору и твердый продукт разбивали. Собранное твердое вещество очищали методом хроматографии с C18 с обращенной фазой с элюированием MeCN/водой (0~80%). Чистые фракции объединяли, нейтрализовали насыщенным $NaHCO_3$/NaCl, экстрагировали MTBE и сушили $MgSO_4$. Органический раствор концентрировали HCl в эфире (2,0 М трифторуксусной кислоты с получением 55 мг конечного соединения в виде TFA соли.

MS $(M+H)^+$= 515,4.

Пример 37. 3-{4-[цис-4-Амино-3-гидроксипиперидин-1-ил]-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил}-2-(2-метоксиэтокси)бензонитрил (№ соединения 2-224)



Стадия 37-1, получение бензил-транс-4-амино-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата:

В запаянный сосуд объемом 1 л помещали бензил-7-окса-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилат (40 г, 171,48 ммоль, 1,00 экв.), этанол (400 мл), аммоний (400 мл). Полученный раствор перемешивали всю ночь при 70°C в масляной бане. Смесь концентрировали, а затем разбавляли 700 мл воды. Органические вещества экстрагировали 3×300 мл этилацетата и органические слои объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Это приводило к образованию 27 г (63%) требуемого продукта в виде желтого масла.

MS $(M+H)^+$= 251,1.

Стадия 37-2, получение бензил-транс-4-[[(трет-бутокси)карбонил]амино]-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата:

В круглодонную колбу объемом 1 л помещали бензил-транс-4-амино-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (27 г, 107,87 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (300 мл), $(Boc)_2O$ (23,5 г, 107,67 ммоль, 1,00 экв.), триэтиламин (16,4 г, 162,07 ммоль, 1,50 экв.). Полученный раствор перемешивали всю ночь при комнатной температуре и концентрировали. Остаток очищали при помощи колонки с силикагелем с элюированием этилацетатом/петролейным эфиром (2:1). Содержащие требуемый продукт фракции объединяли и концентрировали под вакуумом. Это приводило к образованию 24 г (63%) бензил-транс-4-[[(трет-бутокси)карбонил]амино]-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата в виде желтого масла.

MS $(M+H)^+$= 351,2.

Стадия 37-3, получение трет-бутил-N-[транс-3-гидроксипиперидин-4-ил]карбамата:

В круглодонную колбу объемом 1 л, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали бензил-транс-4-[[(трет-бутокси)карбонил]амино]-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (24 г, 68,49 ммоль, 1,00 экв.), метанол (400 мл) и палладий на углеродном носителе (2,4 г, 10%). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H_2 в течение 2 ч. Твердые вещества отфильтровывали. Смесь концентрировали под вакуумом. Это приводило к образованию 14,5 г (98%) трет-бутил-N-[транс-3-гидроксипиперидин-4-ил]карбамата в виде белого твердого вещества.

MS $(M+H)^+$= 217,1.

Стадия 37-4, получение N-[транс-1-(6-бром-3-хлорхинолин-4-ил)-3-гидроксипиперидин-4-ил]карбамата:

В круглодонную колбу объемом 250 мл, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 6-бром-3,4-дихлорхинолин (8,5 г, 30,69 ммоль, 1,00 экв.), NMP (80 мл), DIEA (7,9 г, 61,13 ммоль, 2,00 экв.), трет-бутил-N-[транс-3-гидроксипиперидин-4-ил]карбамат (7,9 г, 36,53 ммоль, 1,20 экв.). Полученный раствор перемешивали всю ночь при 130°C в масляной бане, охлаждали до к. т., а затем разбавляли 300 мл воды и экстрагировали 3×100 мл этилацетата. Органические слои объединяли и промывали 2×300 мл солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали после фильтрации твердых частиц. Остаток очищали при помощи колонки с силикагелем с элюированием этилацетатом/петролейным эфиром (1:2). Содержащие требуемый продукт фракции объединяли и концентрировали под вакуумом с получением 9 г (64%) указанного соединения в виде белого твердого вещества.

MS $(M+H)^+$= 456,1.

Стадия 37-5, получение трет-бутил-N-[1-(6-бром-3-хлорхинолин-4-ил)-3-оксопиперидин-4-ил]карбамата:

В 3-горлую круглодонную колбу объемом 500 мл помещали трет-бутил-N-[транс-1-(6-бром-3-хлорхинолин-4-ил)-3-гидроксипиперидин-4-ил]карбамат (9 г, 19,70 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (150 мл), добавляли перйодинан Десса-Мартина (13 г, 1,50 экв.) несколькими частями. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при к.т., затем гасили 10 мл водного раствора $Na_2S_2O_3$. Смесь экстрагировали 3×200 мл дихлорметана и объединенные органические слои промывали 2×200 мл солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали после удаления твердых частиц при помощи фильтрации с получением 9 г (100%) указанного соединения в виде белого твердого вещества.

MS $(M+H)^+$= 454,0.

Стадия 37-6, получение трет-бутил-N-[цис-1-(6-бром-3-хлорхинолин-4-ил)-3-гидроксипиперидин-4-ил]карбамата:

В 3-горлую круглодонную колбу объемом 500 мл, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали трет-бутил-N-[(1-(6-бром-3-хлорхинолин-4-ил)-3-оксопиперидин-4-ил]карбамат (9 г, 19,79 ммоль, 1,00 экв.), безводный оксолан (100 мл). Колбу охлаждали до -78°C, а затем по каплям добавляли L-селектрид (25,7 мл, 1,30 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при -60°C, затем гасили добавлением 30 мл этанола. Смесь разбавляли 200 мл насыщенного водного NH_4Cl. Затем твердые вещества отфильтровывали, полученный раствор экстрагировали 3×200 мл дихлорметана, а объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали после удаления твердых частиц. Неочищенное вещество очищали методом преп. HPLC на колонке C18 с получением 5 г (55%) указанного соединения в виде белого твердого вещества.

MS $(M+H)^+$ = 456,1.

Стадия 37-7, получение цис-4-амино-1-(6-бром-3-хлорхинолин-4-ил)пиперидин-3-ола:

В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали трет-бутил-N-[цис-1-(6-бром-3-хлорхинолин-4-ил)-3-гидроксипиперидин-4-ил]карбамат (4,8 г, 10,51 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (50 мл). После этого по каплям добавляли трифторуксусную кислоту (6 мл) при перемешивании при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом с получением 4,5 г (91%) цис-4-амино-1-(6-бром-3-хлорхинолин-4-ил)пиперидин-3-ола в виде желтого масла TFA соли.

MS $(M+H)^+$= 356,0.

Стадия 37-8, получение бензил-N-[(цис-1-(6-бром-3-хлорхинолин-4-ил)-3-гидроксипиперидин-4-ил]карбамата:

К цис-4-амино-1-(6-бром-3-хлорхинолин-4-ил)пиперидин-3-олу (4,5 г, 9,56 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (80 мл) при 0°C по каплям добавляли триэтиламин (5 г, 49,41 ммоль, 5,00 экв.) при перемешивании, а затем несколькими частями добавляли Cbz-OSu (3 г, 1,20 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение еще 3 ч при к.т., а затем разбавляли 300 мл H_2O. Смесь экстрагировали 3×100 мл дихлорметана и объединенные органические слои промывали 200 мл солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом после фильтрации твердых частиц, после чего получали 3,57 г (76%) указанного соединения в виде светло-желтого твердого вещества.

MS $(M+H)^+$= 490,0.

Стадия 37-9, получение бензил-N-[цис-1-[3-хлор-6-(3-циано-2-гидроксифенил)хинолин-4-ил]-3-гидроксипиперидин-4-ил]карбамата:

Из бензил-N-[цис-1-(6-бром-3-хлорхинолин-4-ил)-3-гидроксипиперидин-4-ил]карбамата (98 мг, 0,20 ммоль) и 3-циано-2-гидроксифенилбороновой кислоты (0,5 мг, 0,81 ммоль) получали указанное соединение с использованием способа, подобного описанному в "примере 7, стадия 7-2". Реакционный раствор разбавляли этилацетатом, промывали водой и солевым раствором, сушили $MgSO_4$ и концентрировали. Неочищенное вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

MS $(M+1)^+$ = 529,2.

Стадия 37-10, получение бензил-N-[цис-1-{3-хлор-6-[3-циано-2-(2-метоксиэтокси)фенил]хинолин-4-ил}-3-гидроксипиперидин-4-ил]карбамата:

Из неочищенного бензил-N-[цис-1-[3-хлор-6-(3-циано-2-гидроксифенил)хинолин-4-ил]-3-гидроксипиперидин-4-ил]карбамата и метоксиэтилбромида (0,8 ммоль, 0,125 мл) получали указанное соединение с использованием способа, подобного описанному в "примере 10, стадия 10-2".

MS $(M+1)^+$= 587,4.

Стадия 37-11, получение бензил-N-[цис-1-{6-[3-циано-2-(2-метоксиэтокси)фенил]-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-4-ил}-3-гидроксипиперидин-4-ил]карбамата:

Из бензил-N-[цис-1-{3-хлор-6-[3-циано-2-(2-метоксиэтокси)фенил]хинолин-4-ил}-3-гидроксипиперидин-4-ил]карбамата (0,078 ммоль, 46 мг) и 3-фтор-5-метилфенилбороновой кислоты (0,235 ммоль, 36 мг) получали указанное соединение с использованием способа, подобного описанному в "примере 12, стадия 12-4".

MS $(M+1)^+$ = 661,4.

Стадия 37-12, получение 3-{4-[цис-4-амино-3-гидроксипиперидин-1-ил]-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил}-2-(2-метоксиэтокси)бензонитрила:

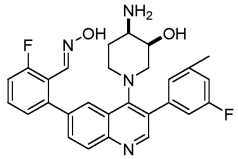
Из бензил-N-[цис-1-{6-[3-циано-2-(2-метоксиэтокси)фенил]-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-4-ил}-3-гидроксипиперидин-4-ил]карбамата (0,05 ммоль, 32 мг) получали указанное соединение с использованием способа, подобного описанному в "примере 33, стадия 33-7".

MS $(M+l)^+$= 527,3.

Следующие соединения получали способом, подобным описанному в примере 37, с замещением соответствующими реагентами и субстратами, как требуется. Соединение 2-220 получали из соединения 2-219 с использованием условий алкилирования, описанных на стадии 37-10, и с последующим удалением защитной группы, как описано на стадии 37-12.

№ соединения	MS $(M+H)^+$
2-220	545.3
2-225	531.2
2-232	549.5

Пример 38. цис-4-Амино-1-(6-{3-фтор-2-[(гидроксиимино)метил]фенил}-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-4-ил)пиперидин-3-ол (№ соединения 2-227)



Стадия 38-1, получение трет-бутил-N-[цис-1-[3-хлор-6-(3-фтор-2-формилфенил)хинолин-4-ил]-3-гидроксипиперидин-4-ил]карбамата:

В круглодонную колбу объемом 50 мл, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали трет-бутил-N-[цис-1-(6-бром-3-хлорхинолин-4-ил)-3-гидроксипиперидин-4-ил]карбамат (120 мг, 0,26 ммоль, 1,00 экв., полученный в "примере 37, стадия 37-6"), тетрагидрофуран/H_2O (3 мл), (3-фтор-2-формилфенил)бороновую кислоту (177,6 мг, 1,06 ммоль, 4,00 экв.), K_3PO_4 (168 мг, 0,79 ммоль, 3,00 эквив.), $Pd_2(dba)_3$ хлороформ (14,4 мг, 0,05 экв.), $P(t\text{-}Bu)_3$ (7,2 мг, 0,10 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при 30°C, а затем концентрировали под вакуумом. Остаток очищали на колонке с силикагелем с элюированием этилацетатом/петролейным эфиром (1:3), что приводило к 100 мг (76%) указанного соединения в виде светло-желтого твердого вещества.

MS $(M+1)^+$= 500,2.

Стадия 38-2, получение N-[цис-1-[6-(3-фтор-2-формилфенил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-4-ил]-3-гидроксипиперидин-4-ил]карбамата:

В сосуд объемом 8 мл, продутый и поддерживаемый в инертной атмосфере азота, помещали трет-бутил-N-[цис-1-[3-хлор-6-(3-фтор-2-формилфенил)хинолин-4-ил]-3-гидроксипиперидин-4-ил]карбамат (100 мг, 0,20 ммоль, 1,00 экв.), (3-фтор-5-метилфенил)бороновую кислоту (62 мг, 0,40 ммоль, 2,00 экв.), Pd(amphos)Cl_2 (9 мг, 0,05 экв.), K_3PO_4 (65 мг, 0,31 ммоль, 3,00 экв.), толуол/H_2O (2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 10 ч при 100°C, а затем концентрировали под вакуумом. Остаток очищали на колонке с силикагелем с элюированием этилацетатом/петролейным эфиром (1:3) с получением 60 мг (52%) указанного соединения в виде светло-желтого твердого вещества. MS $(M+l)^+$= 574,2.

Стадия 38-3, получение трет-бутил-N-[цис-1-(6-[3-фтор-2-[(гидроксиимино)метил]фенил]-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-4-ил)-3-гидроксипиперидин-4-ил]карбамата:

В сосуд объемом 8 мл помещали трет-бутил-N-[цис-1-[6-(3-фтор-2-формилфенил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-4-ил]-3-гидроксипиперидин-4-ил]карбамат (60 мг, 0,10 ммоль, 1,00 экв.), метанол (2 мл), пиридин (41 мг, 0,52 ммоль, 3,00 экв.), HO-NH2.HCl (15 мг, 2,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при к.т., а затем концентрировали под вакуумом с получением 80 мг (неочищенного) указанного соединения в виде светло-желтого твердого вещества.

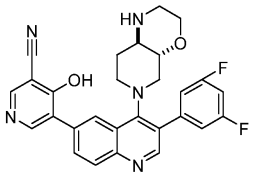
MS $(M+1)^+$= 589,3.

Стадия 38-4, получение цис-4-амино-1-(6-(3-фтор-2-(гидроксииминометил)фенил|-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-4-ил)пиперидин-3-ола:

В сосуд объемом 8 мл помещали трет-бутил-N-[цис-1-(6-[3-фтор-2-[(гидроксиимино)метил]фенил]3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-4-ил)-3-гидроксипиперидин-4-ил]карбамат (80 мг, 0,14 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (1 мл), трифторуксусную кислоту (0,25 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при к.т., а затем концентрировали под вакуумом. Неочищенное вещество очищали методом преп. HPLC с получением 28,5 мг (40%) указанного продукта в виде желтого твердого вещества.

MS $(M+1)^+$= 489,2.

Пример 39: 5-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-4-гидроксипиридин-3-карбонитрил (№ соединения 2-254)



Стадия 39-1, получение 5-бром-4-гидроксипиридин-3-карбонитрила: К HOAc раствору (2,2 мл) 4-гидроксипиридин-3-карбонитрила (1,0 ммоль, 120 мг) добавляли Br_2 (1,2 экв., 1,2 ммоль, 0,062 мл) в 1,0 мл HOAc. Полученный раствор нагревали при 90°C в течение 4 ч. Реакционный раствор концентрировали и переводили во взвесь в i-PrOH (3 мл) и фильтровали с получением 100 мг требуемого продукта.

MS $(M+1)^+$=199,l.

Стадия 39-2, получение 5-бром-4-оксо-1-(проп-2-ен-1-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбонитрила:

К DMF раствору (1,0 мл) 5-бром-4-гидроксипиридин-3-карбонитрила (77 мг, 0,4 ммоль) добавляли K_2CO_3 (2,0 экв., 0,8 ммоль, 110 мг) и аллилбромид (1,5 экв., 0,6 ммоль, 0,052 мл). Полученную смесь нагревали при 70°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой и солевым раствором. Органический слой отделяли, сушили $MgSO_4$, концентрировали и очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием этилацетатом/DCM (0~50%) с получением 35 мг требуемого продукта.

MS $(M+H)^+$ = 239,1.

Стадия 39-3, получение бензил-транс-6-{6-[5-циано-4-оксо-1-(проп-2-ен-1-ил)-1,4-дигидропиридин-3-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил}-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-1-карбоксилата:

Из 5-бром-4-оксо-1-(проп-2-ен-1-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбонитрила (0,07 ммоль, 17 мг) и транс-бензил-6-[3-(3,5-дифторфенил)-6-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хинолин-4-ил]октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-1-карбоксилата (0,1 ммоль, полученного в примере 33, стадия 33-5) получали указанное соединение с использованием способа, подобного описанному в "примере 12, стадия 12-4". Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой и солевым раствором. Органический слой отделяли, сушили $MgSO_4$, концентрировали. Полученное неочищенное вещество использовали на следующей стадии без очистки.

MS $(M+1)^+$: 674,5.

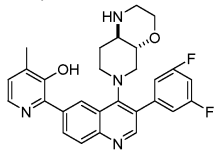
Стадия 39-4, получение бензил-транс-6-[6-(5-циано-4-гидроксипиридин-3-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил]-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-1-карбоксилата:

К THF раствору (1,0 мл) неочищенного транс-6-{6-[5-циано-4-оксо-1-(проп-2-ен-1-ил)-1,4-дигидропиридин-3-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил}-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-1-карбоксилата добавляли $Pd_2(dba)_3$ (0,1 экв., 0,007 ммоль, 7,0 мг), dppb (0,2 экв., 0,014 ммоль, 7,0 мг) и тиосалициловую кислоту (4,5 экв., 0,32 ммоль, 50 мг). Полученный раствор перемешивали в атмосфере N_2 в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой и солевым раствором. Органический слой отделяли, сушили $MgSO_4$, концентрировали. Полученное неочищенное вещество использовали на следующей стадии без очистки.

MS $(M+1)^+$= 634,4.

Стадия 39-5, получение 5-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил|-4-гидроксипиридин-3-карбонитрила: Из неочищенного бензил-транс-6-[6-(5-циано-4-гидроксипиридин-3-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил]-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-1-карбоксилата получали указанное соединение с использованием способа, подобного описанному в "примере 33, стадия 33-7". MS $(M+l)^+$= 500,4.

Пример 40. 2-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-4-метилпиридин-3-ол (№ соединения 2-258)



Стадия 40-1, получение 2-бром-3-(метоксиметокси)-4-метилпиридина:

К раствору в дихлорметане (3,0 мл) 2-бром-4-метилпиридин-3-ола (0,516 ммоль, 100 мг) добавляли DIPEA (1,5 экв., 0,774 ммоль, 0,13 мл) и хлорметилметиловый эфир (1,5 экв., 0,774 ммоль, 0,06 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционный раствор разбавляли дихлорметаном, промывали водой, сушили Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле при элюировании этилацетатом/гексаном (0~25%) с получением 80 мг указанного продукта.

MS $(M+H)^+$= 232,2.

Стадия 40-2, получение трет-бутил-транс-6-(3-бром-6-хлорхинолин-4-ил)-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-1-карбоксилата:

К безводному DMSO (8 мл) раствору 3-бром-4,6-дихлорхинолина (5,78 ммоль, 1,6 г) добавляли

N,N-диизопропилэтиламин (4,0 экв., 23,1 ммоль, 3,82 мл) и трет-бутил-транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-1-карбоксилат (1,0 экв., 5,78 ммоль, 1,4 г). N_2 барботировали через реакционный раствор в течение 5 мин и полученный раствор нагревали при 140°C в течение 6 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой и солевым раствором. Органический слой отделяли, сушили $MgSO_4$ и концентрировали. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле при элюировании этилацетатом/гексаном (0~50%) с получением 1,31 г указанного продукта в виде белого твердого вещества.

MS $(M+H)^+$= 482,2.

Стадия 40-3, получение трет-бутил-транс-6-[6-хлор-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил]октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-1-карбоксилата:

К THF раствору (25 мл) трет-бутил-транс-6-(3-бром-6-хлорхинолин-4-ил)октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-1-карбоксилата (2,05 г, 4,24 ммоль) добавляли 3,5-дифторфенилбороновую кислоту (2,0 экв., 6,48 ммоль, 1,34 г), смесь трис(дибензилиденацетон)дипалладий/три-трет-бутилфосфоний-тетрафторбората (молярное соотношение: 1/1,2) (0,05 экв., 0,21 ммоль, 276 мг) и $K_3PO_4 \cdot H_2O$ (4,0 экв., 17,0 ммоль, 3,9 г). N_2 барботировали через реакционный раствор в течение 5 мин и добавляли 2,5 мл воды. Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч и при помощи анализа LCMS наблюдали полное превращение в требуемый продукт. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой и солевым раствором. Органический слой отделяли, сушили $MgSO_4$ и концентрировали. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле при элюировании этилацетатом/гексаном (0~50%) с получением 1,80 г указанного продукта в виде белого твердого вещества. MS $(M+H)^+$ = 516,3.

Стадия 40-4, получение трет-бутил-транс-6-[3-(3,5-дифторфенил)-6-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хинолин-4-ил]-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-1-карбоксилата:

$Pd_2(dba)_3$ (0,05 экв., 0,01 ммоль, 9,2 мг) и Xphos (0,10 экв., 0,02 ммоль, 9,6 мг), трет-бутил-транс-6-[6-хлор-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил]-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-1-карбоксилат (0,2 ммоль, 103 мг), бис(пинаколато)диборан (2,0 экв., 0,4 ммоль, 102 г) и KOAc (3,0 экв., 0,6 ммоль, 59 мг) добавляли к безводному диоксану (2 мл).

N_2 барботировали через реакционный раствор в течение 5 мин. Реакционный раствор нагревали при 100°C в течение 1 ч и при помощи анализа LCMS наблюдали полное израсходование исходного вещества. Неочищенный реакционный раствор использовали на следующей стадии без дополнительной обработки.

MS $(M+H)^+$= 608,4.

Стадия 40-5, получение трет-бутил-транс-6-[3-(3,5-дифторфенил)-6-[3-(метоксиметокси)-4-метилпиридин-2-ил]хинолин-4-ил]-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-1-карбоксилата:

К неочищенному раствору из стадии 40-4 добавляли 2-бром-3-(метоксиметокси)-4-метилпиридин (3,0 экв., 0,6 ммоль, 139 мг), $Pd(Amphos)Cl_2$ (0,15 экв., 0,03 ммоль, 21 мг), K_2CO_3 (3,0 экв., 0,6 ммоль, 83 мг) и H_2O (0,2 мл). N_2 барботировали через реакционный раствор в течение 5 мин. Реакционный раствор нагревали при 100°C в течение 1 ч и при помощи анализа LCMS наблюдали полное израсходование исходного вещества. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой и солевым раствором. Органический слой отделяли, сушили Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле при элюировании этилацетатом/гексаном (0~50%) с получением 55 мг требуемого продукта.

MS $(M+H)^+$= 633,5.

Стадия 40-6, получение 2-{4-ртранс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-4-метилпиридин-3-ола:

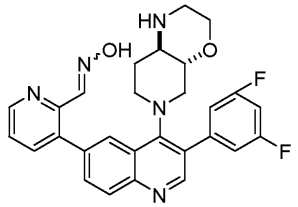
К раствору в дихлорметане (1,0 мл) трет-бутил-транс-6-[3-(3,5-дифторфенил)-6-[3-(метоксиметокси)-4-метилпиридин-2-ил]хинолин-4-ил]-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-1-карбоксилата (55 мг) добавляли TFA (0,25 мл). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционный раствор концентрировали и очищали методом хроматографии с C18 с обращенной фазой с элюированием MeCN/водой (0~40%). Чистые фракции объединяли, нейтрализовали насыщенным $NaHCO_3$/NaCl, экстрагировали этилацетатом и сушили Na_2SO_4. Органический раствор концентрировали HCl в EtOEt (2,0 M, 1,0 мл) с получением 34 мг конечного соединения в виде HCl соли.

MS $(M+H)^+$= 489,4.

Следующие соединения получали способом, подобным описанному в примере 40, с замещением соответствующими реагентами и субстратами, как требуется. Соединение 2-259 получали из 2-бром-3-[(3,4-диметоксифенил)метокси]пиридина и удаление защитной группы достигали нагреванием в TFA при 90°C в присутствии тиоанизола.

№ соединения	MS (M+H)$^+$
2-259	493.4
2-263	475.1

Пример 41. N-[(3-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}пиридин-2-ил)метилиден1гидроксиламин (№ соединения 2-264)



Стадия 41-1, получение трет-бутил-транс-6-[3-(3,5-дифторфенил)-6-(2-формилпиридин-3-ил)хинолин-4-ил]-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-1-карбоксилата:

Из трет-бутил-транс-6-[3-(3,5-дифторфенил)-6-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хинолин-4-ил]-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-1-карбоксилата (0,2 ммоль неочищенного, "пример 40, стадия 40-4") и 3-бром-2-формилпиридина (1,25 экв., 0,25 ммоль, 50 мг) получали указанное соединение с использованием способа, подобного описанному в "примере 40, стадия 40-5". Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой и солевым раствором. Органический слой отделяли, сушили Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле при элюировании этилацетатом/гексаном (0~50%) с получением 64 мг требуемого продукта.

MS (M+1)$^+$= 587,5.

Стадия 41-2, получение трет-бутил-транс-6-[3-(3,5-дифторфенил)-6-{2-[(гидроксиимино)метил]пиридин-3-ил}хинолин-4-ил]-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-1-карбоксилата:

К раствору в дихлорметане (1,0 мл) трет-бутил-транс-6-[3-(3,5-дифторфенил)-6-(2-формилпиридин-3-ил)хинолин-4-ил]октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-1-карбоксилата (64 мг) добавляли пиридин (8,0 экв., 0,88 ммоль, 0,07 мл) и HCl соль гидроксиламина (4,0 экв., 0,44 ммоль, 32 мг). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. При помощи анализа LCMS наблюдали полное израсходование исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционный раствор использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

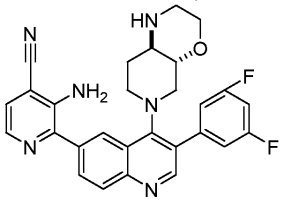
Стадия 41-3, получение N-[(3-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}пиридин-2-ил)метилиден]гидроксиламина:

К неочищенному раствору дихлорметана из стадии 41-4 добавляли TFA (0,75 мл). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 0,5 ч. Реакционный раствор концентрировали и очищали методом хроматографии с C18 с обращенной фазой с элюированием MeCN/водой (0~40%). Чистые фракции объединяли, нейтрализовали насыщенным $NaHCO_3$/NaCl, экстрагировали этилацетатом и сушили Na_2SO_4. Органический раствор концентрировали HCl в EtOEt (2,0 M, 1,0 мл) с получением 42 мг указанного соединения в виде HCl соли. MS (M+H)$^+$= 502,4.

Следующие соединения получали способом, подобным описанному в примере 41, с замещением соответствующими реагентами и субстратами, как требуется.

№ соединения	MS (M+H)$^+$
2-260	505.3
2-266	531.3

Пример 42: 2-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-3-аминопиридин-4-карбонитрил (№ соединения 2-262)



Стадия 42-1, получение трет-бутил-транс-6-[6-(4-циано-3-фторпиридин-2-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил]-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-1-карбоксилата:

Из трет-бутил-транс-6-[3-(3,5-дифторфенил)-6-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хинолин-4-ил]-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-1-карбоксилата (0,3 ммоль неочищенного, "пример 40, стадия 40-4") и 2-хлор-3-фтор-4-цианопиридина (3,0 экв., 1,0 ммоль, 156 мг) получали указанное соединение с использованием способа, подобного описанному в "примере 40, стадия 40-5". Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой и солевым раствором. Органический слой отделяли, сушили

Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный остаток использовали на следующей стадии без очистки.

MS $(M+1)^+$= 602,5.

Стадия 42-2, получение трет-бутил-транс-6-[6-(4-циано-3-{[(2,4-диметоксифенил)метил]амино}пиридин-2-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил]-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-1-карбоксилата:

К DMSO раствору (3,0 мл) неочищенного трет-бутил-транс-6-[6-(4-циано-3-фторпиридин-2-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил]-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-1-карбоксилата добавляли DIPEA и 2,4-диметоксибензиламин (0,3 мл). Полученную смесь нагревали при 130°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой и солевым раствором. Органический слой отделяли, сушили Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле при элюировании этилацетатом/гексаном (0~50%) с получением 150 мг указанного соединения.

MS $(M+1)^+$= 749,5.

Стадия 42-3, получение 2-{4-ртранс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-3-аминопиридин-4-карбонитрила:

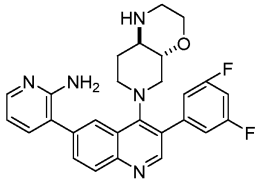
Трет-бутил-транс-6-[6-(4-циано-3-{[(2,4-диметоксифенил)метил]амино}пиридин-2-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил]-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-1-карбоксилат (150 мг) объединяли с TFA (3,0 мл) и тиоанизолом (0,2 мл). Полученную смесь нагревали при 60°C в течение 1 ч. Реакционный раствор концентрировали и очищали методом хроматографии с C18 с обращенной фазой с элюированием MeCN/водой (0~40%). Чистые фракции объединяли, нейтрализовали насыщенным $NaHCO_3$/NaCl, экстрагировали этилацетатом и сушили $MgSO_4$. Органический раствор концентрировали при помощи HCl в EtOEt (2,0 M, 1,0 мл) с получением 44 мг указанного соединения в виде HCl соли.

MS $(M+H)^+$= 499,2.

Следующие соединения получали способом, подобным описанному в примере 42, с замещением соответствующими реагентами и субстратами, как требуется.

№ соединения	MS $(M+H)^+$
2-282	495.4

Пример 43. 3-{4-[транс-Октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}пиридин-2-амин (№ соединения 2-246)



Стадия 43-1, получение трет-бутил-транс-6-[6-(2-аминопиридин-3-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил]-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-1-карбоксилата: Из трет-бутил-транс-6-[3-(3,5-дифторфенил)-6-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хинолин-4-ил]-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-1-карбоксилата (0,2 ммоль неочищенного, "пример 40, стадия 40-4") и 3-бром-2-аминопиридина (2,0 экв., 0,4 ммоль, 71 мг) получали указанное соединение с использованием способа, подобного описанному в "примере 40, стадия 40-5". Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой и солевым раствором. Органический слой отделяли, сушили Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный остаток использовали на следующей стадии без очистки. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле при элюировании этилацетатом/гексаном (0~50%) с получением 70 мг указанного соединения. MS $(M+1)^+$= 574,6.

Стадия 43-2, получение 3-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}пиридин-2-амина:

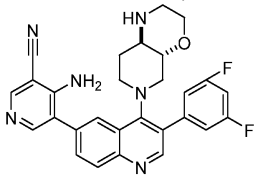
К раствору в дихлорметане (1,0 мл) трет-бутил-транс-6-[6-(2-аминопиридин-3-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил]-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-1-карбоксилата (70 мг) добавляли TFA (0,25 мл). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционный раствор концентрировали и очищали методом хроматографии с C18 с обращенной фазой с элюированием MeCN/водой (0~40%). Чистые фракции объединяли, нейтрализовали насыщенным $NaHCO_3$/NaCl, экстрагировали этилацетатом и сушили Na_2SO_4. Органический раствор концентрировали при помощи HCl в EtOEt (2,0 M, 1,0 мл) с получением 44 мг указанного соединения в виде HCl соли.

MS $(M+H)^+$ = 474,2.

Следующие соединения получали способом, подобным описанному в примере 43, с замещением соответствующими реагентами и субстратами, как требуется.

№ соединения	MS $(M+H)^+$
2-261	502.4
2-265	492.4
2-268	519.3
2-267	514.5
2-283	474.0
2-284	504.4

Пример 44. 5-{4-[транс-Октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-4-аминопиридин-3-карбонитрил (№ соединения 2-244)



Стадия 44-1, получение трет-бутил-транс-6-[6-(4-амино-5-цианопиридин-3-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил]октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-1-карбоксилата:

Из трет-бутил-транс-6-[3-(3,5-дифторфенил)-6-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хинолин-4-ил]октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-1-карбоксилата (0,15 ммоль неочищенного, "пример 40, стадия 40-4") и 4-амино-5-бромникотинонитрила (1,5 экв., 0,23 ммоль, 47 мг) получали указанное соединение с использованием способа, подобного описанному в "примере 40, стадия 40-5". Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой и солевым раствором. Органический слой отделяли, сушили Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный остаток использовали на следующей стадии без очистки.

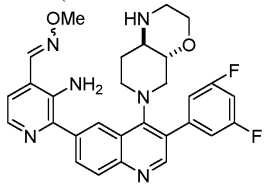
Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле при элюировании этилацетатом/гексаном (0~50%) с получением 53 мг требуемого продукта.

MS $(M+1)^+$= 599,4.

Стадия 44-2, получение 5-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-4-аминопиридин-3-карбонитрила:

К раствору в дихлорметане (1,0 мл) трет-бутил-транс-6-[6-(4-амино-5-цианопиридин-3-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил]-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-1-карбоксилата (53 мг) добавляли TFA (0,25 мл). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционный раствор концентрировали и очищали методом хроматографии с C18 с обращенной фазой с элюированием MeCN/водой (0~40%). Чистые фракции объединяли, нейтрализовали насыщенным $NaHCO_3$/NaCl, экстрагировали этилацетатом и сушили Na_2SO_4. Органический раствор концентрировали при помощи HCl в этиловом эфире (2,0 M, 1,0 мл) с получением 44 мг конечного соединения в виде HCl соли. MS $(M+H)^+$ = 499,4.

Пример 45. 2-{4-[транс-Октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-4-[(метоксиимино)метил]пиридин-3-амин (№ соединения 2-269)



Стадия 45-1, получение трет-бутил-транс-6-[6-(3-амино-4-формилпиридин-2-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил]-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-1-карбоксилата:

Из трет-бутил-транс-6-[3-(3,5-дифторфенил)-6-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хинолин-4-ил]-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-1-карбоксилата (0,15 ммоль неочищенного, "пример 40, стадия 40-4") и 3-амино-2-бромпиридин-4-карбальдегида (2,0 экв., 0,30 ммоль, 64 мг) получали указанное соединение с использованием способа, подобного описанному в "примере 40, стадия 40-5". Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой и солевым раствором. Органический слой отделяли, сушили Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием MeOH/DCM (0~3%) с получением 60 мг требуемого продукта.

MS $(M+1)^+$ = 602,5.

Стадия 45-2, получение трет-бутил-транс-6-(6-{3-амино-4-[(метоксиимино)метил]пиридин-2-ил}-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил)-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-1-карбоксилата:

К раствору в дихлорметане (1,0 мл) трет-бутил-транс-6-[3-(3,5-дифторфенил)-6-(2-формилпиридин-3-ил)хинолин-4-ил]-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-1-карбоксилата (60 мг) добавляли пиридин (8,0 экв., 0,80 ммоль, 0,08 мл) и HCl соль метоксиамина (4,0 экв., 0,40 ммоль, 32 мг). Полученную смесь

перемешивали при к.т. в течение 1 ч. При помощи анализа LCMS наблюдали полное израсходование исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционный раствор использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

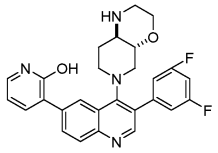
MS $(M+1)^+ = 631,5$.

Стадия 45-3, получение 2-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-4-[(метоксиимино)метил]пиридин-3-амина:

К неочищенному раствору дихлорметана из стадии 45-2 добавляли TFA (1,0 мл). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 0,5 ч. Реакционный раствор концентрировали и очищали методом хроматографии с C18 с обращенной фазой с элюированием MeCN/водой (0~40%). Чистые фракции объединяли, нейтрализовали насыщенным $NaHCO_3$/NaCl, экстрагировали этилацетатом и сушили Na_2SO_4. Органический раствор концентрировали при помощи HCl в этиловом эфире (2,0 M, 1,0 мл) с получением 47 мг указанного соединения в виде HCl соли.

MS $(M+H)^+ = 531,4$.

Пример 46. 3-{4-[транс-Октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}пиридин-2-ол (№ соединения 2-248)



Стадия 46-1, получение 3-бром-2-[(3,4-диметоксифенил)метокси]пиридина:

К THF раствору (5,0 мл) 3-бром-2-гидроксипиридина (2,0 ммоль, 348 мг) добавляли PPh_3 (1,5 экв., 3,0 ммоль, 786 мг), 3,4-диметоксибензиловый спирт (1,2 экв., 2,4 ммоль, 0,356 мл) и диизопропилазодикарбоксилат (DIAD) (1,2 экв., 2,4 ммоль, 0,46 мл) при 0°C. Полученную смесь затем перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой и солевым раствором. Органический слой отделяли, сушили Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием EtOAc/гексаном (0~30%) с получением 227 мг указанного соединения.

MS $(M+1)^+ = 324,0$.

Стадия 46-2, получение трет-бутил-транс-6-[3-(3,5-дифторфенил)-6-{2-[(3,4-диметоксифенил)метокси]пиридин-3-ил}хинолин-4-ил]-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-1-карбоксилата:

Из трет-бутил-транс-6-[3-(3,5-дифторфенил)-6-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хинолин-4-ил]-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-1-карбоксилата (0,42 ммоль, концентрированное неочищенное вещество после обработки и сушки Na_2SO_4, "пример 40, стадия 40-4") и 3-бром-2-[(3,4-диметоксифенил)метокси]пиридина (1,66 экв., 0,69 ммоль, 227 мг) получали указанное соединение с использованием способа, подобного описанному в "примере 40, стадия 40-5". Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой и солевым раствором. Органический слой отделяли, сушили Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный остаток использовали на следующей стадии без очистки. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле при элюировании этилацетатом/гексаном (0~50%) с получением 86 мг указанного соединения.

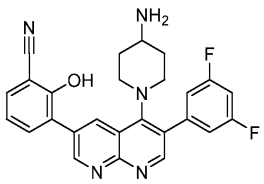
MS $(M+1)^+ = 725,7$.

Стадия 46-3, получение 3-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}пиридин-2-ола:

Трет-бутил-(4aR,8aR)-6-[3-(3,5-дифторфенил)-6-{2-[(3,4-диметоксифенил)метокси]пиридин-3-ил}хинолин-4-ил]-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-1-карбоксилат (86 мг) объединяли с TFA (1,5 мл) и тиоанизолом (0,3 мл). Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 22 ч. Реакционный раствор концентрировали и очищали методом хроматографии с C18 с обращенной фазой с элюированием MeCN/водой (0~40%). Чистые фракции объединяли, нейтрализовали насыщенным $NaHCO_3$/NaCl, экстрагировали этилацетатом и сушили Na_2SO_4. Органический раствор концентрировали при помощи HCl в этиловом эфире (2,0 M, 1,0 мл) с получением 18 мг указанного соединения в виде HCl соли.

MS $(M+H)^+ = 475,2$.

Пример 47. 3-[5-(4-Аминопиперидин-1-ил)-6-(3,5-дифторфенил)-1,8-нафтиридин-3-ил]-2-гидроксибензонитрил (№ соединения 4-1)



Стадия 47-1, получение 6-бром-3-хлор-1,8-нафтиридин-4-ола:

.К раствору 6-бром-1,8-нафтиридин-4-ола (1,14 г, 5,07 ммоль) в уксусной кислоте (20 мл) добавляли NCS (0,81 г, 6,08 ммоль). Смесь нагревали при 100°C в течение 1 ч, а затем охлаждали до к.т. Твердое

вещество собирали вакуумной фильтрацией и промывали уксусной кислотой и водой с получением указанного соединения (0,73 г, 2,79 ммоль, 55,1% выход) в виде коричневого твердого вещества.

$(M+1)^+$= 259,0.

Стадия 47-2, получение 6-бром-3,4-дихлор-1,8-нафтиридина: К 6-бром-3-хлор-1,8-нафтиридин-4-олу (0,73 г, 2,79 ммоль) добавляли $POCl_3$ (3 мл) и смесь нагревали при 130°C в течение 25 мин. Смесь выливали в лед и твердое вещество собирали вакуумной фильтрацией и промывали водой с получением указанного соединения (0,66 г, 2,36 ммоль, 84,6% выход) в виде коричневого твердого вещества.

$(M+1)^+$= 279,0.

Стадия 47-3, получение трет-бутил-N-[1-(6-бром-3-хлор-1,8-нафтиридин-4-ил)пиперидин-4-ил]карбамата:

К смеси 6-бром-3,4-дихлор-1,8-нафтиридина (0,657 г, 2,364 ммоль) и трет-бутилового сложного эфира пиперидин-4-ил-карбаминовой кислоты (0,916 г, 3,546 ммоль) в закупоренной пробирке добавляли DMSO (8 мл) и DIEA (1,2 мл, 6,892 ммоль). Смесь нагревали при 130°C всю ночь. Смесь разбавляли водой и твердое вещество собирали вакуумной фильтрацией и промывали водой. Неочищенное твердое вещество очищали методом колоночной хроматографии с силикагелем с получением указанного соединения (0,92 г, 2,09 ммоль, 88,3% выход) в виде светло-оранжевого твердого вещества.

$(M+1)^+$= 441,3.

Стадия 47-4, получение трет-бутил-N-(1-{3-хлор-6-[3-циано-2-(метоксиметокси)фенил]-1,8-нафтиридин-4-ил|пиперидин-4-ил)карбамата:

К смеси трет-бутил-N-[1-(6-бром-3-хлор-1,8-нафтиридин-4-ил)пиперидин-4-ил]карбамата (0,275 г, 0,622 ммоль), 2-метоксиметокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-бензонитрила (0,216 г, 0,747 ммоль), смеси трис(дибензилиденацетон)дипалладий/три-трет-бутилфосфонийтетрафторбората (молярное соотношение: 1/1,2) (40,5 мг, 0,031 ммоль) и $K_3PO_4 \cdot H_2O$ (0,57 г, 2,49 ммоль) в закупоренной пробирке добавляли THF (5 мл) и воду (0,5 мл). Смесь барботировали N_2 (газ.) в течение 10 мин, а затем перемешивали при к.т. в течение 45 мин. Смесь концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного соединения (211,4 мг, 0,40 ммоль, 64,8% выход) в виде средне-коричневого твердого вещества.

MS $(M+1)^+$= 524,4.

Стадия 47-5, получение трет-бутил-N-(1-{6-[3-циано-2-(метоксиметокси)фенил]-3-(3,5-дифторфенил)-1,8-нафтиридин-4-ил}пиперидин-4-ил)карбамата:

К смеси трет-бутил-N-(1-{3-хлор-6-[3-циано-2-(метоксиметокси)фенил]-1,8-нафтиридин-4-ил}пиперидин-4-ил)карбамата (106,8 мг, 0,20 ммоль), 3,5-дифторфенилбороновой кислоты (64,4 мг, 0,41 ммоль), $Pd[t\text{-}Bu_2P(4\text{-}NMe_2C_6H_4)]_2Cl_2$) (14,4 мг, 0,02 ммоль) и K_2CO_3 (84,6 мг, 0,61 ммоль) в закупоренной пробирке добавляли диоксан (3 мл) и воду (0,3 мл). Смесь барботировали N_2 (газ.) в течение 10 мин, а затем нагревали при 100°C в течение 50 мин. Смесь концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного соединения (104,8 мг, 0,17 ммоль, 85,3% выход) в виде коричневой камеди.

MS $(M+1)^+$ = 602,6.

Стадия 47-6, получение 3-[5-(4-аминопиперидин-1-ил)-6-(3,5-дифторфенил)-1,8-нафтиридин-3-ил]-2-гидроксибензонитрила:

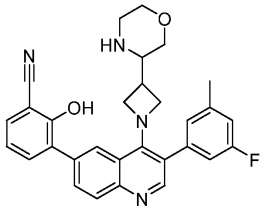
К раствору трет-бутил-N-(1-{6-[3-циано-2-(метоксиметокси)фенил]-3-(3,5-дифторфенил)-1,8-нафтиридин-4-ил}пиперидин-4-ил)карбамата (104,8 мг, 0,17 ммоль) в DCM (0,8 мл) добавляли TFA (0,2 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии с C_{18} с обращенной фазой с получением указанного соединения (55,5 мг, 0,12 ммоль, 69,5% выход) в виде желтого твердого вещества.

MS $(M+1)^+$= 458,2.

Следующие соединения получали способом, подобным описанному в примере 47, с замещением соответствующими реагентами и субстратами, как требуется.

№ соединения	MS $(M+H)^+$
4-2	454.0
4-3	472.0
4-4	470.4

Пример 48. 3-[3-(3-Фтор-5-метилфенил)-4-[3-(морфолин-3-ил)азетидин-1-ил]хинолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрил (№ соединения 2-270)



Стадия 48-1, получение бензил-3-{1-[(трет-бутокси)карбонил]азетидин-3-ил}морфолин-4-карбоксилата:

К раствору в дихлорметане (5,0 мл) трет-бутил-3-(морфолин-3-ил)азетидин-1-карбоксилата (200 мг, 0,82 ммоль) добавляли N-(бензилоксикарбонилокси)сукцинимид (1,5 экв., 1,24 ммоль, 310 мг). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды всю ночь. Реакционный раствор разбавляли дихлорметаном, промывали водой, сушили Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии с силикагелем с получением 286 мг указанного соединения в виде бесцветного масла.

MS $(M+1)^+$= 377,5.

Стадия 48-2, получение бензил-3-(азетидин-3-ил)морфолин-4-карбоксилата:

Бензил-3-{1-[(трет-бутокси)карбонил]азетидин-3-ил}морфолин-4-карбоксилат (286 мг) объединяли с HCl в диоксане (4,0 М, 4,0 мл) и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением 200 мг указанного соединения в виде HCl соли.

MS $(M+1)^+$ = 277,1.

Стадия 48-3, получение бензил-3-[1-(3-бром-6-хлорхинолин-4-ил)азетидин-3-ил]морфолин-4-карбоксилата: Из бензил-3-(азетидин-3-ил)морфолин-4-карбоксилата (0,72 ммоль) и 3-бром-4,6-дихлорхинолина (1,40 экв., 1,0 ммоль) получали указанное соединение с использованием способа, подобного описанному в "примере 40, стадия 40-2".

MS $(M+1)^+$= 516,2.

Стадия 48-4, получение бензил-3-{1-[6-хлор-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-4-ил]азетидин-3-ил}морфолин-4-карбоксилата:

Из бензил-3-[1-(3-бром-6-хлорхинолин-4-ил)азетидин-3-ил]морфолин-4-карбоксилата (50 мг) получали указанное соединение с использованием способа, подобного описанному в "примере 40, стадия 40-3". Неочищенное вещество реакции обрабатывали, сушили, концентрировали и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS $(M+1)^+$= 546,5.

Стадия 48-5, получение бензил-3-{1-[6-(3-циано-2-гидроксифенил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-4-ил]азетидин-3-ил}морфолин-4-карбоксилата:

Из неочищенного бензил-3-{1-[6-(3-циано-2-гидроксифенил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-4-ил]азетидин-3-ил}морфолин-4-карбоксилата и 3-циано-2-гидроксифенилбороновой кислоты (5,0 экв., 0,5 ммоль, 75 мг) получали указанное соединение в виде белого твердого вещества с использованием способа, подобного описанному в "примере 12, стадия 12-4". Неочищенное вещество реакции обрабатывали, сушили, концентрировали и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

MS $(M+1)^+$= 629,4.

Стадия 48-6, получение 3-[3-(3-фтор-5-метилфенил)-4-[3-(морфолин-3-ил)азетидин-1-ил]хинолин-6-ил}-2-гидроксибензонитрила:

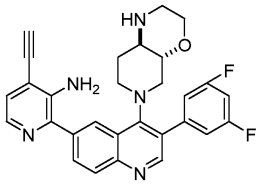
Из неочищенного бензил-3-{1-[6-(3-циано-2-гидроксифенил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-4-ил]азетидин-3-ил}морфолин-4-карбоксилата (50 мг) получали указанное соединение с использованием способа, подобного описанному в "примере 33, стадия 33-7".

MS $(M+1)^+$ = 495,5.

Следующие соединения получали способом, подобным описанному в примере 48, с замещением соответствующими реагентами и субстратами, как требуется.

№ соединения	MS $(M+H)^+$
2-271	499.3

Пример 49. 2-{4-[транс-Октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-4-этинилпиридин-3-амин (№ соединения 2-277)



Стадия 49-1, получение трет-бутил-транс-6-[6-(3-амино-4-хлорпиридин-2-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил]-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-1-карбоксилата:

Из трет-бутил-транс-6-[3-(3,5-дифторфенил)-6-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хинолин-4-ил]-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-1-карбоксилата (0,275 ммоль неочищенного, "пример 40, стадия 40-4") и 2-бром-4-хлорпиридин-3-аминопиридина (2,0 экв., 0,55 ммоль, 120 мг) получали указанное соединение с использованием способа, подобного описанному в "примере 40, стадия 40-5". Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой и солевым раствором. Органический слой отделяли, сушили Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле при элюировании этилацетатом/гексаном (0~50%) с получением 82 мг требуемого продукта.

MS $(M+1)^+$= 608,3.

Стадия 49-2, трет-бутил-транс-6-(6-{3-амино-4-[2-(триметилсилил)этинил]пиридин-2-ил}-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил)-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-1-карбоксилат:

К раствору в толуоле трет-бутил-транс-6-[6-(3-амино-4-хлорпиридин-2-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил]-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-1-карбоксилата (26 мг, 0,041 ммоль) и 1-трибутилстаннил-2-триметилсилилацетилена (3,0 экв., 0,123 ммоль, 0,048 мл) добавляли $Pd(Amphos)Cl_2$ (0,2 экв., 5,9 мг). N_2 барботировали через реакционный раствор в течение 5 мин и нагревали при 100°C в течение 8 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой и солевым раствором. Органический слой отделяли, сушили Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле при элюировании этилацетатом/гексаном (0~50%) с получением 16 мг указанного соединения.

MS $(M+1)^+$= 670,6.

Стадия 49-3, получение 2-{4-ртранс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-4-этинилпиридин-3-амина:

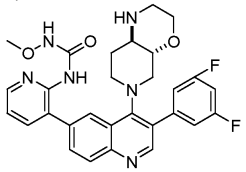
К раствору THF/MeOH (2:1, 3,0 мл) добавляли трет-бутил-транс-6-(6-{3-амино-4-[2-(триметилсилил)этинил]пиридин-2-ил}-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил)октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-1-карбоксилат (16 мг, 0,024 ммоль) и K_2CO_3 (3,0 экв., 10 мг) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при той же температуре в течение 0,5 ч. Смесь фильтровали и концентрировали. Полученный остаток растворяли в дихлорметане (1,0 мл) и добавляли TFA (0,2 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 0,5 ч. Смесь концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии с C18 с обращенной фазой с получением указанного соединения.

MS $(M+1)^+$ = 498,4.

Следующие соединения получали способом, подобным описанному в примере 49, с замещением соответствующими реагентами и субстратами, как требуется.

№ соединения	MS $(M+H)^+$
2-272	512.4
2-274	498.3

Пример 50. 1-(3-{4-[транс-Октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}пиридин-2-ил)-3-метоксимочевина (№ соединения 2-273)



Стадия 50-1, получение трет-бутил-транс-6-[3-(3,5-дифторфенил)-6-{2-[(метоксикарбамоил)амино]пиридин-3-ил}хинолин-4-ил]-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-1-карбоксилата:

Из трет-бутил-транс-6-[6-(2-аминопиридин-3-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил]-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-1-карбоксилата(92 мг, 0,16 ммоль, "пример 43, стадия 43-1") получали указанное соединение с использованием способа, подобного описанному в "примере 26, стадия 26-3".

MS $(M+1)^+$= 647,3.

Стадия 50-2, получение 1-(3-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}пиридин-2-ил)-3-метоксимочевины:

Из трет-бутил-транс-6-[3-(3,5-дифторфенил)-6-{2-[(метоксикарбамоил)амино]пиридин-3-ил}хинолин-4-ил]-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-1-карбоксилата (43 мг) получали указанное соединение с использованием способа, подобного описанному в "примере 26, стадия 26-4".

MS $(M+1)^+$= 547,4.

Пример 51.Хиральное SFC разделение соединений 2-19 - 2-190 и 2-193

Два энантиомера 3-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-2-гидроксибензонитрила (2-19, 2,1 г) представляют собой 3-{4-[(4αS,8αS)-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-2-гидроксибензонитрил (2-190) и 3-{4-[(4αR,8αR)-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-2-гидроксибензонитрил (2-193). Два энантиомера разделяли методом хиральной SFC с применением условий, описанных ниже.

Thar SFC 350, колонка: CHIRALPAK AD-H, 50×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: CO2; подвижная фаза B: MeOH, содержащий 0,1% диэтиламина; скорость потока: 150 г/мин; градиент: 50% B; вводимый объем: 1 мл (57,5 мг/мл в MeOH); цикл обработки: 4 мин; детектор: 220 нм. Это приводило к совокупности пика 1 (энантиомер A; Rt=1,924 мин; 837,7 мг) в виде светло-желтого твердого вещества и пика 2 (энантиомер B, Rt=3,493 мин; 830,1 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

MS $(M+1)^+$= 499,2 для обоих соединений 2-190 и 2-193.

Пример A-1. Парентеральная фармацевтическая композиция

Для получения парентеральной фармацевтической композиции, подходящей для введения при помощи инъекции (подкожной, внутривенной), 1-100 мг растворимой в воде соли соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата растворяли в стерильной воде, а затем смешивали с 10 мл 0,9% стерильного солевого раствора. Подходящий буфер необязательно добавляли, а также необязательную кислоту или основания для регулирования значения pH. Смесь включали в единичную лекарственную форму, подходящую для введения путем инъекции.

Пример A-2. Пероральный раствор

Для получения фармацевтической композиции для пероральной доставки достаточное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли добавляли к воде (с необязательным(и) солюбилизатором(рами), необязательным(и) буфером(ами) и маскирующими вкус вспомогательными веществами) с получением 20 мг/мл раствора.

Пример A-3. Пероральная таблетка

Таблетку получали смешиванием 20-50% по массе соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, 20-50% по массе микрокристаллической целлюлозы, 1-10% по массе низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы и 1-10% по массе стеарата магния или других подходящих вспомогательных веществ. Таблетки получали прямым прессованием. Общая масса прессованных таблеток поддерживалась при 100-500 мг.

Пример A-4. Пероральная капсула

Для получения фармацевтической композиции для пероральной доставки 10-500 мг соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли смешивали с крахмалом или другой подходящей порошкообразной смесью. Смесь включали в единицу дозирования для пероральной доставки, такую как твердая желатиновая капсула, которая подходит для перорального введения.

Согласно другому варианту осуществления 10-500 мг соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли помещали в капсулу 4 размера или капсулу 1 размера (гипромеллоза или твердый желатин) и капсулу закрывали.

Пример A-5. Гелевая композиция для местного нанесения

Для получения фармацевтической гелевой композиции для местного нанесения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль смешивали с гидроксипропилцеллюлозой, пропиленгликолем, изопропилмиристатом и очищали спиртом USP. Полученную гелевую смесь затем включали в контейнеры, такие как тюбики, которые подходят для местного нанесения.

Пример B-1.

Анализы SSTR

Функциональный анализ в отношении агонистов SSTR2

Общий обзор: все пять подтипов SSTR представляют собой рецепторы, сопряженные с G-белком (GPCR), которые приводят к снижению внутриклеточной циклической AMP (cAMP) при активации агонистом. Таким образом, измерение внутриклеточных уровней cAMP можно использовать для определения того, являются ли соединения по настоящему изобретению агонистами подтипов SSTR (John Kelly, Troy Stevens,W. Joseph Thompson, and Roland Seifert, Current Protocols in Pharmacology, 2005, 2.2.1-2.2). Анализ внутриклеточной cAMP в связи с SSTR2 описано ниже. Анализы SSTR 1, 3, 4 и 5 человека соответствуют тому же самому протоколы, что и SSTR2.

Протокол анализа cAMP

За четыре дня до анализа 5000 клеток яичников китайских хомячков (CHO-K1, ATCC №CCL-61), стабильно экспрессирующих SSTR2 человека, помещали в каждую лунку 96-луночного планшета, обработанного для культивирования тканей в среде для выращивания Хэма F12 (ThermoFisher №10-080-CM) с добавлением 10% донорской бычьей сыворотки (Gemini Bio-Products №100-506), 100 ЕД./мл пенициллина; 100 мкг/мл стрептомицина; 2 мМ L-глутамина (Gemini Bio-Products №400-110) и 0,2 мг/мл гигромицина B (GoldBio №31282-04-9). Клетки культивировали при 37°C, 5% CO_2 и 95% влажности. В день анализа среду аспирировали и клетки обрабатывали 50 мкл 1,6 мкМ NKH477 (Sigma № N3290) совместно с различными разбавлениями соединений по настоящему изобретению в буфере для анализа [1× сбалансированный солевой раствор Хенкса (ThermoFisher №SH3058802), 0,5 мМ HEPES pH 7,4, 0,1% альбумина бычьей сыворотки, 0,2 мМ 3-изобутил-1-метиксантин (IBMX, VWR №200002-790)]. Клетки инкубировали в течение 20 мин при 37°C (конечная концентрация соединений по настоящему изобретению в типичном случае составляет 0-10000 нМ). Клетки обрабатывали 50 мкл буфера для лизиса (набор HRTF для определения cAMP, Cisbio). Лизат переносили в 384-луночные планшеты, добавляли набор для детекции cAMP и визуализирующие антитела и инкубировали в течение 1-24 ч при комнатной температуре. Флуоресцентный сигнал с временным разрешением считывали с помощью многопланшетного ридера Tecan M1000Pro. Концентрации внутриклеточного cAMP рассчитывали на основании регрессии с помощью стандартной кривой и откладывали на графике в зависимости от концентрации соединений по настоящему изобретению и EC_{50} соединений рассчитывали с помощью стандартных способов. Все манипуляции с данными выполняли в GraphPad Prism v6.

Иллюстративную биологическую активность соединений демонстрировали в следующей таблице

путем оценки ингибирования активностей cAMP посредством SST2R человека, при этом A означает < 10 нМ; B означает ≥ 10 нМ и <100 нМ; C означает ≥100 нМ и <1000 нМ; D означает ≥1000 нМ.

№ соединения	EC_{50}
1-1	A
1-2	A
1-3	C
1-4	A
1-5	A
1-6	A
1-7	A
1-8	A
1-9	B
1-10	A
1-11	A
1-12	A
1-13	A
1-14	A
1-15	B
1-16	A

№ соединения	EC_{50}
1-17	A
1-18	A
1-19	A
1-20	B
1-21	A
1-22	A
1-23	A
1-24	A
1-25	A
1-26	A
1-27	A
1-28	A
1-29	A
1-30	A
1-31	A
1-32	A

1-33	A
1-34	A
2-1	A
2-2	A
2-3	A
2-4	A
2-5	A
2-6	A
2-7	A
2-8	A
2-9	A
2-10	A
2-11	B
2-12	B
2-13	B
2-14	B
2-15	C
2-16	A
2-17	B
2-18	A
2-19	A
2-20	A
2-21	B
2-22	B
2-23	C
2-24	A
2-25	A
2-26	A
2-27	A
2-28	A
2-29	A
2-30	A

2-31	A
2-33	B
2-35	C
2-38	A
2-39	C
2-40	A
2-41	B
2-42	A
2-43	A
2-44	C
2-45	B
2-46	A
2-47	C
2-48	A
2-49	A
2-50	B
2-51	B
2-52	B
2-53	A
2-54	A
2-55	A
2-56	B
2-57	B
2-58	A
2-59	A
2-60	A
2-61	B
2-62	A
2-63	A
2-64	A
2-65	A
2-66	B

2-67	A
2-68	B
2-69	B
2-70	B
2-71	C
2-72	A
2-73	B
2-74	C
2-75	A
2-76	C
2-77	A
2-78	A
2-79	C
2-80	A
2-81	A
2-82	B
2-83	A
2-84	A
2-85	A
2-86	C
2-87	B
2-88	B
2-92	C
2-94	B
2-99	A
2-100	B
2-115	A
2-116	A
2-123	A
2-125	A
2-126	A
2-129	B

2-132	B
2-134	A
2-139	A
2-141	B
2-142	A
2-143	A
2-144	A
2-145	C
2-146	D
2-147	B
2-148	A
2-149	C
2-150	A
2-151	C
2-152	A
2-161	A
2-164	A
2-165	A
2-166	A
2-167	A
2-168	A
2-169	A
2-170	C
2-171	A
2-172	A
2-173	A
2-174	A
2-175	B
2-176	A
2-177	A
2-178	A
2-179	A

2-180	A
2-181	A
2-182	A
2-183	A
2-184	A
2-185	A
2-186	A
2-187	A
2-188	A
2-189	A
2-191	A
2-192	A
2-194	A
2-195	A
2-196	A
2-197	A
2-198	A
2-199	A
2-200	A
2-201	A
2-202	A
2-203	A
2-204	A
2-205	A
2-206	A
2-207	A
2-209	A
2-210	A
2-211	A
2-212	A
2-213	B
2-214	A

2-215	B
2-216	A
2-217	A
2-218	A
2-219	A
2-220	A
2-221	A
2-222	A
2-223	A
2-224	A
2-225	A
2-226	A
2-227	A
2-228	A
2-229	A
2-230	A
2-231	A
2-232	A
2-233	A
2-234	A
2-235	A
2-236	A
2-237	A
2-238	A
2-239	B
2-240	B
2-241	A
2-242	A
2-243	A
2-244	A
2-245	A
2-246	A

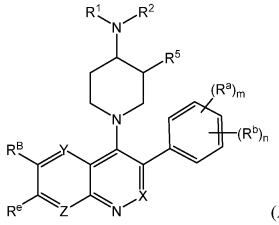
2-247	A
2-248	A
2-249	A
2-250	A
2-251	C
2-251	A
2-252	A
2-253	A
2-254	B
2-255	B
2-256	B
2-257	B
2-258	A
2-259	A
2-260	A
2-261	B
2-262	A
2-263	A
2-264	A
2-265	A
2-266	A
2-267	B

2-268	B
2-269	A
2-270	A
2-271	B
2-272	A
2-273	A
2-274	A
2-275	A
2-277	A
2-282	A
2-283	B
3-1	A
3-2	A
3-3	A
3-4	A
3-5	A
3-9	A
3-10	A
4-1	B
4-2	A
4-3	A
4-4	A

Примеры и варианты осуществления, описываемые в настоящем документе, служат исключительно иллюстративным целям, и различные модификации или изменения, предложенные специалистами в данной области, охватываются сущностью и областью настоящей заявки и объемом прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (A2), или его фармацевтически приемлемая соль, диастереомерная смесь или отдельные энантиомеры



(A2),

где

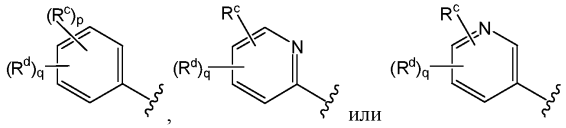
каждый R^a независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-CH_2OH$ или $-CH_2CH_2OH$;

каждый R^b независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -CN, -OH, $-OCH_3$ или $-OCF_3$;

m представляет собой 1 или 2;

n представляет собой 0, 1 или 2;

R^B представляет собой



или

;

каждый R^c независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CN$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCF_3$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$, $-CH_2CO_2H$, $-CH_2CO_2CH_3$, $-CH_2CO_2CH_2CH_3$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHCH_3$, $-C(=O)NHOCH_3$, $-C(=O)N(CH_3)_2$, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-C(=NOCH_3)H$, $-CH_2C(=O)NH_2$, $-CH_2C(=O)NHCH_3$, $-CH_2C(=O)N(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$,

$-NHCO_2CH_3$, $-NHSO_2CH_3$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $CH(CF_3)NH_2$, азетидинил или пирролидинил;

каждый R^d независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CN$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2OCH_3$, $-OCH_2OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-C(=O)NHOCH_3$, $-C(=NOH)H$, $-C(=NOCH_3)H$, $-CH_2C(=O)NH_2$, $-NH_2$, $NHCO_2CH_3$, $NHSO_2CH_3$, $NH(C=O)NHCH_3$, $NH(C=O)NHOCH_3$ или $CH(CF_3)NH_2$;

или если один R^c и один R^d находятся на смежных атомах кольца B, тогда смежные R^c и R^d группы взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием 5- или 6-членного моноциклического гетероцикла, содержащего по меньшей мере 1 атом N, O или S и всего 1-2 атома N, 0-2 атома O и 0-1 атомов S в гетероцикле;

p представляет собой 1 или 2;

q представляет собой 0, 1 или 2;

X представляет собой CR^f или N;

Y представляет собой CR^f или N;

Z представляет собой CR^f или N;

R^e представляет собой водород, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ или $-OCF_3$;

каждый R^f независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ или $-OCF_3$;

R^1 представляет собой водород;

R^2 представляет собой водород, метил, этил, 2-фторэтил, 2-гидроксиэтил, 2-метоксиэтил, н-пропил, изопропил, циклопропил, 3-фторпропил, 3-метоксипропил, н-бутил, изобутил, вторбутил, циклобутил или трет-бутил или оксетанил;

R^5 представляет собой водород, F, Cl, Br, -OH, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-OCH_2CH_3$, $-OCF_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$ или $-CF_3$, -CN, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHCH_3$ или $-C(=O)N(CH_3)_2$;

или R^2 и R^5 взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием азетинила, пирролидинила, пиперидинила, морфолинила, тиоморфолинила, пиперазинила или азепанила.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, диастереомерная смесь или отдельные энантиомеры, где

каждый R^a независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-CH_2OH$ или $-CH_2CH_2OH$;

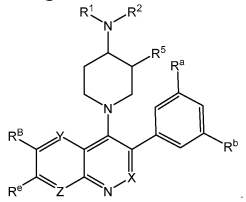
каждый R^b независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -CN, -OH, $-OCH_3$ или $-OCF_3$;

каждый R^c независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-NH_2$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=NOCH_3)H$, $-SO_2N(CH_3)_2$, азетидинил или пирролидинил;

каждый R^d независимо представляет собой водород, F, C1, Br, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2OCH_3$, $-CH_2OH$, $-OCH_2CH_2OH$, $-C(=O)NHOCH_3$, NH_2, $NHCO_2CH_3$, $NH(C=O)NHOCH_3$ или $CH_2(C=O)NH_2$; или

если один R^c и один R^d находятся на смежных атомах кольца B, тогда смежные R^c и R^d группы взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием 5-членного моноциклического гетероцикла.

3. Соединение по п.1 или 2, причем соединение характеризуется следующей структурой, или его фармацевтически приемлемая соль, диастереомерная смесь или отдельные энантиомеры



4. Соединение по любому из пп.1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, диастереомерная смесь или отдельные энантиомеры, где

каждый R^a независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-CH_2OH$ или $-CH_2CH_2OH$;

каждый R^b независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -CN, -OH, $-OCH_3$ или $-OCF_3$;

каждый R^c независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-NH_2$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=NOCH_3)H$, $-SO_2N(CH_3)_2$, азетидинил или пирролидинил;

каждый R^d независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2OCH_3$, $-CH_2OH$, $-OCH_2CH_2OH$, $-C(=O)NHOCH_3$, $-NH_2$, $-NHCO_2CH_3$,

-NH(C=O)NHOCH$_3$ или -CH$_2$(C=O)NH$_2$;

R^e представляет собой водород, F, Cl, Br, -CH$_3$, -CH$_2$F, -CHF$_2$, -CF$_3$, -CN, -OH, -OCH$_3$ или -OCF$_3$;

каждый R^f представляет собой водород;

R^1 представляет собой водород;

R^2 представляет собой водород;

R^5 представляет собой водород, F, Cl, Br, -OH, -OCH$_3$, -NH$_2$, -NHCH$_3$, -N(CH$_3$)$_2$, -OCH$_2$CH$_3$, -OCF$_3$, -CH$_3$, -CH$_2$CH$_3$, -CH$_2$F, -CHF$_2$, -CF$_3$, -CN, -C(=O)OCH$_3$, -C(=O)NH$_2$, -C(=O)NHCH$_3$ или -C(=O)N(CH$_3$)$_2$;

или R^2 и R^5 взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием пиперидинила, морфолинила, тиоморфолинила или пиперазинила.

5. Соединение по любому из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, диастереомерная смесь или отдельные энантиомеры, где

каждый R^a независимо представляет собой водород, F, Cl, -CH$_3$, -CF$_3$, -CN, -OH, -OCH$_3$, -OCF$_3$, -CH$_2$OH или -CH$_2$CH$_2$OH;

каждый R^b независимо представляет собой водород, F, Cl, -CH$_3$, -CF$_3$, -CN, -OH, -OCH$_3$ или -OCF$_3$;

каждый R^c независимо представляет собой водород, F, Cl, -CH$_3$, -CF$_3$, -CN, -OH, -OCH$_3$, -NH$_2$, -C(=O)NH$_2$ или -C(=NOCH$_3$)H;

каждый R^d независимо представляет собой водород, F, Cl, -CH$_3$, -CF$_3$, -CN, -OH, -OCH$_3$, -OCF$_3$, или -NH$_2$;

X представляет собой CR^f; Y представляет собой CR^f и Z представляет собой CR^f или

X представляет собой N; Y представляет собой CR^f и Z представляет собой CR^f;

или X представляет собой CR^f; Y представляет собой N и Z представляет собой CR^f;

или X представляет собой CR^f; Y представляет собой CR^f и Z представляет собой N;

R^e представляет собой водород, F, или Cl;

каждый R^f представляет собой водород;

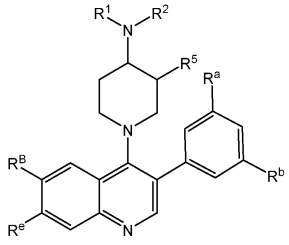
R^1 представляет собой водород;

R^2 представляет собой водород;

R^5 представляет собой водород или

R^2 и R^5 взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием морфолинила.

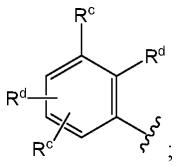
6. Соединение по любому из пп.1-3, причем соединение характеризуется следующей структурой формулы (AVb), или его фармацевтически приемлемая соль, диастереомерная смесь или отдельные энантиомеры



Формула (AVb)

где

R^B представляет собой



;

R^1 представляет собой водород;

R^2 представляет собой водород, метил, этил, 2-фторэтил, 2-гидроксиэтил, 2-метоксиэтил, н-пропил, изопропил, циклопропил, 3-фторпропил, 3-метоксипропил, н-бутил, изобутил, вторбутил, циклобутил, трет-бутил или оксетанил;

R^5 представляет собой водород, F, Cl, Br, -OH, -OCH$_3$, -NH$_2$, -NHCH$_3$, -N(CH$_3$)$_2$, -OCH$_2$CH$_3$, -OCF$_3$, -CH$_3$, -CH$_2$CH$_3$, -CH$_2$F, -CHF$_2$, -CF$_3$, -CN, -C(=O)OCH$_3$, -C(=O)NH$_2$, -C(=O)NHCH$_3$ или -C(=O)N(CH$_3$)$_2$; или

R^2 и R^5 взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием азетидинила, пирролидинила, пиперидинила, морфолинила, тиоморфолинила, пиперазинила или азепанила.

7. Соединение по п.6 или его фармацевтически приемлемая соль, диастереомерная смесь или отдельные энантиомеры, где

R^a представляет собой водород, F, Cl, Br, -CH$_3$, -CH$_2$F, -CHF$_2$, -CF$_3$, -CN, -OH, -OCH$_3$, -OCF$_3$,

$-CH_2OH$ или $-CH_2CH_2OH$;

R^b представляет собой водород, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -CN, -OH, $-OCH_3$ или $-OCF_3$;

каждый R^c независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-NH_2$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=NOCH_3)H$, $-SO_2N(CH_3)_2$, азетидинил или пирролидинил;

каждый R^d независимо представляет собой водород, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2OCH_3$, $-CH_2OH$, $-OCH_2CH_2OH$, $-C(=O)NHOCH_3$, $-NH_2$, $-NHCO_2CH_3$, $-NH(C=O)NHOCH_3$ или $-CH_2(C=O)NH_2$;

R^e представляет собой водород, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -CN, -OH, $-OCH_3$ или $-OCF_3$;

R^1 представляет собой водород;

R^2 представляет собой водород;

R^5 представляет собой водород, F, Cl, Br, -OH, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-OCH_2CH_3$, $-OCF_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -CN, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHCH_3$ или $-C(=O)N(CH_3)_2$; или

R^2 и R^5 взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием пиперидинила, морфолинила, тиоморфолинила или пиперазинила.

8. Соединение по п.6 или 7 или его фармацевтически приемлемая соль, диастереомерная смесь или отдельные энантиомеры, где

R^a представляет собой водород, F, Cl, $-CH_3$, $-CF_3$, -CN, -OH, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-OCH_3$, или $-OCF_3$;

R^b представляет собой водород, F, Cl, $-CH_3$, $-CF_3$, -CN, -OH, $-OCH_3$, или $-OCF_3$;

каждый R^c независимо представляет собой водород, F, Cl, $-CH_3$, $-CF_3$, -CN, -OH, $-NH_2$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-CONH_2$, или $-C(=NOCH_3)H$;

каждый R^d независимо представляет собой водород, F, Cl, $-CH_3$, $-CF_3$, -CN, -OH, $-NH_2$, $-OCH_3$, или $-OCF_3$;

R^e представляет собой водород;

R^1 представляет собой водород;

R^2 представляет собой водород;

R^5 представляет собой водород или

R^2 и R^5 взяты вместе с промежуточными атомами, к которым они присоединены, с образованием морфолинила.

9. Соединение, которое представляет собой

1-1: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-7-хлор-3-(3,5-диметилфенил)циннолин-6-ил]-5-фторбензамид;

1-2: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-7-хлор-3-(3,5-диметилфенил)циннолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрил;

1-4: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-7-хлор-3-(3-фтор-5-метилфенил)циннолин-6-ил]-5-фторбензамид;

1-5: 3-{4-[транс-4-амино-3-фторпиперидин-1-ил]-7-хлор-3-(3-фтор-5-метилфенил)циннолин-6-ил}-5-фторбензамид;

1-6: 3-{4-[цис-4-амино-3-фторпиперидин-1-ил]-7-хлор-3-(3-фтор-5-метилфенил)циннолин-6-ил}-5-фторбензамид;

1-7: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-7-хлор-3-(3-фтор-5-метилфенил)циннолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрил;

1-8: 5-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-7-хлор-3-(3-фтор-5-метилфенил)циннолин-6-ил]-2,3-дигидро-1H-1,3-бензодиазол-2-он;

1-9: 4-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-7-хлор-3-(3-фтор-5-метилфенил)циннолин-6-ил]-2,3-дигидро-1H-1,3-бензодиазол-2-он;

1-10: 3-{4-[транс-4-амино-3-метоксипиперидин-1-ил]-7-хлор-3-(3-фтор-5-метилфенил)циннолин-6-ил}-5-фторбензамид;

1-11: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-7-хлор-3-(3,5-дихлорфенил)циннолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрил;

1-12: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-7-хлор-3-(3-хлор-5-метилфенил)циннолин-6-ил]-5-фтор-2-гидроксибензонитрил;

1-13: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)циннолин-6-ил]-5-фторбензамид;

1-14: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)циннолин-6-ил]-5-фторбензамид;

1-15: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-6-(3-фтор-5-метилфенил)циннолин-3-ил]-5-фторбензамид;

1-16: 5-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)циннолин-6-ил]-2,3-дигидро-1H-1,3-бензодиазол-2-он;

1-17: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)циннолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрил;

1-18: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-хлор-5-метилфенил)циннолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрил;

1-19: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-хлор-5-фторфенил)циннолин-6-ил]-2-гидроксибензо-

нитрил;

1-20: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)циннолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрил;

1-21: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дихлорфенил)циннолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрил;

1-22: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-хлор-5-метилфенил)циннолин-6-ил]-5-фтор-2-гидроксибензонитрил;

1-23: 6-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-хлор-5-метилфенил)циннолин-6-ил]-4-фтор-2,3-дигидро-1H-1,3-бензодиазол-2-он;

1-24: 4-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-хлор-5-метилфенил)циннолин-6-ил]-6-фтор-2,3-дигидро-1H-1,3-бензодиазол-2-он;

1-25: 3-[7-хлор-3-(3-фтор-5-метилфенил)-4-{4-[(2-фторэтил)амино]пиперидин-1-ил}циннолин-6-ил]-5-фторбензамид;

1-26: 3-{4-[транс-4-амино-3-гидроксипиперидин-1-ил]-7-хлор-3-(3-фтор-5-метилфенил)циннолин-6-ил}-5-фторбензамид;

1-27: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-7-хлор-3-(3,5-дихлорфенил)циннолин-6-ил]-5-фтор-2-гидроксибензонитрил;

1-28: 6-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дихлорфенил)циннолин-6-ил]-4-фтор-2,3-дигидро-1H-1,3-бензодиазол-2-он;

1-29: 2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-хлор-5-метилфенил)циннолин-6-ил]-6-фторфенол;

1-30: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дихлорфенил)циннолин-6-ил]-5-фторбензамид;

1-31: 3-[3-(3,5-дихлорфенил)-4-{4-[(оксетан-3-ил)амино]пиперидин-1-ил}циннолин-6-ил]-5-фторбензамид;

1-32: 3-[3-(3,5-дихлорфенил)-4-{4-[(3,3,3-трифторпропил)амино]пиперидин-1-ил}циннолин-6-ил]-5-фторбензамид;

1-33: 3-[3-(3,5-дихлорфенил)-4-{4-[(2-фторэтил)амино]пиперидин-1-ил}циннолин-6-ил]-5-фторбензамид;

2-1: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрил;

2-2: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрил;

2-3: 3-{4-[транс-4-амино-3-метоксипиперидин-1-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-2-гидроксибензонитрил;

2-4: 3-{4-[транс-4-амино-3-метоксипиперидин-1-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}бензонитрил;

2-5: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]бензонитрил;

2-6: 2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]фенол;

2-7: 6-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]пиридин-2-карбоксамид;

2-8: 4-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-2,3-дигидро-1H-1,3-бензодиазол-2-он;

2-9: 5-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-2,3-дигидро-1H-1,3-бензодиазол-2-он;

2-10: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-5-фтор-2-гидроксибензонитрил;

2-16: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-5-фтор-2-гидроксибензонитрил;

2-19: 3-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-2-гидроксибензонитрил;

2-20: 3-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил}-2-гидроксибензонитрил;

2-56: 2-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-6-цианофенокси}уксусную кислоту;

2-57: 4-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-6-цианофенокси}бутановую кислоту;

2-58: 3-{4-[цис-4-амино-3-гидроксипиперидин-1-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-2-(метоксиметокси)бензонитрил;

2-59: 3-{4-[(3R,4R)-4-амино-3-фторпиперидин-1-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-2-гидроксибензонитрил;

2-60: 3-{4-[цис-4-амино-3-гидроксипиперидин-1-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-2-гидроксибензонитрил;

2-61: 3-{4-[(3S,4R)-4-амино-3-метоксипиперидин-1-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-2-гидроксибензонитрил;

2-62: 3-{4-[(3R,4S)-4-амино-3-метоксипиперидин-1-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-2-(метоксиметокси)бензонитрил;

2-63: 3-{4-[цис-4-амино-3-гидроксипиперидин-1-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-5-фтор-2-гидроксибензонитрил;

2-65: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2-(2-гидроксиэтокси)бензонитрил;

2-66: 3-{4-[(3R,4S)-4-амино-3-метоксипиперидин-1-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-2-гидроксибензонитрил;

2-67: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2-[(1,3-дигидроксипропан-2-ил)окси]бензамид;

2-68: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-[3-фтор-5-(2-метоксиэтокси)фенил]хинолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрил;

2-69: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-[3-фтор-5-(оксетан-3-илокси)фенил]хинолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрил;

2-70: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-{3-фтор-5-[(1E)-(метоксиимино)метил]фенил}хинолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрил;

2-72: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2-(2-метоксиэтокси)бензонитрил;

2-73: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2-(оксетан-3-илокси)бензонитрил;

2-74: 1-[3-(3,5-дифторфенил)-6-[5-фтор-4-(оксетан-3-илокси)пиридин-3-ил]хинолин-4-ил]пиперидин-4-амин;

2-75: 5-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-6-(азетидин-1-ил)пиридин-3-карбонитрил;

2-76: 5-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-6-(азетидин-1-ил)пиридин-3-карбоксамид;

2-77: 2-амино-3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]бензонитрил;

2-78: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2-(метоксиметокси)бензонитрил;

2-79: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-{3-[(этоксиимино)метил]-5-фторфенил}хинолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрил;

2-80: 6-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-4-фтор-2,3-дигидро-1H-1,3-бензодиазол-2-он;

2-81: 2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-6-[-(метоксиимино)метил]фенол;

2-83: метил-N-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-4,6-дифторфенил}карбамат;

2-84: 3-{4-[транс-4-амино-3-метоксипиперидин-1-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-2-(метоксиметокси)бензонитрил;

2-85: 6-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}пиридин-2-карбоксамид;

2-86: N-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-4,6-дифторфенил}метансульфонамид;

2-87: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2-[(2-метоксиэтокси)метокси]бензонитрил;

2-88: 2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-6-(азетидин-1-карбонил)фенол;

2-92: транс-4-амино-1-[6-(3-циано-2-гидроксифенил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил]пиперидин-3-карбонитрил;

2-94: цис-4-амино-1-[6-(3-циано-2-гидроксифенил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил]пиперидин-3-карбонитрил;

2-99: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-4,5-дифтор-2-гидроксибензонитрил;

2-100: 3-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-4,5-дифтор-2-гидроксибензонитрил;

2-115: 2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-6-[(метоксиимино)метил]фенол;

2-116: 2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-4-фтор-6-[(метоксиимино)метил]фенол;

2-123: метил-N-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-3,4,6-трифторфенил}карбамат;

2-125: метил-N-{3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-5-цианопиридин-4-ил}карбамат;

2-126: 1-[3-(3,5-дифторфенил)-6-{3-фтор-2-[(гидроксиимино)метил]фенил}хинолин-4-ил]пиперидин-4-амин;

2-129: 1-[3-(3,5-дифторфенил)-6-{3-фтор-2-[(метоксиимино)метил]фенил}хинолин-4-ил]пиперидин-

4-амин;

2-132: 1-{6-[3-(1-амино-2,2,2-трифторэтил)фенил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил}пиперидин-4-амин;

2-134: 2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-6-хлор-3,4-дифторфенол;

2-139: 1-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-4,6-дифторфенил}-3-метоксимочевину;

2-141: 6-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-4-хлор-2,3-дигидро-1H-1,3-бензодиазол-2-он;

2-142: 5-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-2-он;

2-143: метилтранс-4-амино-1-[6-(3-циано-2-гидроксифенил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил]пиперидин-3-карбоксилат;

2-144: 2-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-6-фторфенол;

2-145: транс-4-амино-1-[6-(3-циано-2-гидроксифенил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил]пиперидин-3-карбоновую кислоту;

2-146: транс-4-амино-1-[6-(3-циано-2-гидроксифенил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил]пиперидин-3-карбоксамид;

2-147: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-5-хлор-4-фтор-2-гидроксибензонитрил;

2-148: метил N-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-6-цианофенил}карбамат;

2-149: транс-4-амино-1-[6-(3-циано-2-гидроксифенил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил]-N-метилпиперидин-3-карбоксамид;

2-150: 2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-3,4,6-трифторфенол;

2-151: транс-4-амино-1-[6-(3-циано-2-гидроксифенил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил]-N,N-диметилпиперидин-3-карбоксамид;

2-152: 1-[3-(3,5-дифторфенил)-6-{5-фтор-4-[(гидроксиимино)метил]пиридин-3-ил}хинолин-4-ил]пиперидин-4-амин;

2-161: 1-[3-(3-фтор-5-метоксифенил)-6-(2,3,5-трифтор-6-гидроксифенил)хинолин-4-ил]пиперидин-4-ол;

2-164: 1-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метоксифенил)хинолин-6-ил]-4,6-дифторфенил}-3-метоксимочевина;

2-165: метил N-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метоксифенил)хинолин-6-ил]-4,6-дифторфенил}карбамат;

2-166: 1-(6-{3-фтор-2-[(гидроксиимино)метил]фенил}-3-(3-фтор-5-метоксифенил)хинолин-4-ил)пиперидин-4-амин;

2-167: метил-N-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метоксифенил)хинолин-6-ил]-6-цианофенил}карбамат;

2-168: 1-(6-{5-фтор-4-[(гидроксиимино)метил]пиридин-3-ил}-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-4-ил)пиперидин-4-амин;

2-169: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-5-фторпиридин-4-амин;

2-170: метил-(транс)-4-амино-1-[6-(3-циано-2-гидроксифенил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил]пиперидин-3-карбоксилат;

2-171: метил-N-{3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-5-фторпиридин-4-ил}карбамат;

2-172: 1-{3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-5-фторпиридин-4-ил}-3-метоксимочевину;

2-173: метил-N-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метоксифенил)хинолин-6-ил]-6-фторфенил}карбамат;

2-174: 1-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метоксифенил)хинолин-6-ил]-6-фторфенил}-3-метоксимочевину;

2-175: N-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метоксифенил)хинолин-6-ил]-6-фторфенил}азетидин-1-карбоксамид;

2-176: 1-(6-{5-фтор-4-[(гидроксиимино)метил]пиридин-3-ил}-3-[3-фтор-5-(трифторметил)фенил]хинолин-4-ил)пиперидин-4-амин;

2-177: 4-амино-5-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]пиридин-3-карбонитрил;

2-178: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-5-фторпиридин-2-амин;

2-179: 2-амино-3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-4,5-дифторбен-

зонитрил;

2-180: метил-N-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-6-циано-3,4-дифторфенил}карбамат;

2-181: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-5-хлорпиридин-4-амин;

2-182: метил-N-{3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-5-фторпиридин-2-ил}карбамат;

2-183: 1-{3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-5-фторпиридин-2-ил}-3-метоксимочевину;

2-184: метил-N-{3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-5-хлорпиридин-4-ил}карбамат;

2-185: метил-N-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-4-цианофенил}карбамат;

2-186: 1-{3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-5-хлорпиридин-4-ил}-3-метоксимочевину;

2-187: 4-амино-5-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]пиридин-3-карбонитрил;

2-189: 1-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-4-цианофенил}-3-метоксимочевину;

2-190: 3-{4-[(4αS,8αS)-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-2-гидроксибензонитрил;

2-191: 1-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-6-циано-3,4-дифторфенил}-3-метокси-3-метилмочевину;

2-192: 1-(6-{5-хлор-4-[(гидроксиимино)метил]пиридин-3-ил}-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил)пиперидин-4-амин;

2-193: 3-{4-[(4αR,8αR)-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-2-гидроксибензонитрил;

2-194: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-5-фтор-2-(метоксиметокси)бензонитрил;

2-195: 1-[3-(3,5-дифторфенил)-6-{3-[(гидроксиимино)метил]пиридин-2-ил}хинолин-4-ил]пиперидин-4-амин;

2-196: 1-[3-(3,5-дифторфенил)-6-{2-[(гидроксиимино)метил]пиридин-3-ил}хинолин-4-ил]пиперидин-4-амин;

2-197: метил-N-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-4,6-дифторфенил}карбамат;

2-198: 1-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-4,6-дифторфенил}-3-метокси-3-метилмочевину;

2-199: 1-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-4,6-дифторфенил}-3,3-диметилмочевину;

2-200: 1-[3-(3,5-дифторфенил)-6-{6-[(гидроксиимино)метил]пиридин-2-ил}хинолин-4-ил]пиперидин-4-амин;

2-201: 2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-6-цианофенилметилкарбонат;

2-202: 1-[3-(3,5-дифторфенил)-6-{3-фтор-2-[(гидроксиимино)метил]-6-метилфенил}хинолин-4-ил]пиперидин-4-амин;

2-203: 1-[3-(3,5-дифторфенил)-6-{2-[(гидроксиимино)метил]пиридин-4-ил}хинолин-4-ил]пиперидин-4-амин;

2-204: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-5-фтор-2-(2-метоксиэтокси)бензонитрил;

2-205: метил N-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-6-циано-3,4-дифторфенил}карбамат;

2-206: 1-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-6-циано-3,4-дифторфенил}-3-метокси-3-метилмочевину;

2-207: 1-(2-{4-[цис-4-амино-3-метоксипиперидин-1-ил]-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил}-4,6-дифторфенил)-3-метоксимочевину;

2-209: метил-N-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-6-фторфенил}карбамат;

2-210: 1-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-6-фторфенил}-3-метокси-3-метилмочевину;

2-213: 4-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-2-[(метоксиимино)метил]фенол;

2-215: 1-{3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-4-метилпиридин-2-ил}-3-метоксимочевину;

2-216: 1-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-4,6-дифторфенил}-3-(пропан-2-илокси)мочевину;

2-217: транс-1-(6-{3-фтор-2-[(гидроксиимино)метил]фенил}-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-4-ил)-3-метоксипиперидин-4-амин;

2-218: метил-N-(2-{4-[транс-4-амино-3-метоксипиперидин-1-ил]-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил}-6-цианофенил)карбамат;

2-219: цис-3-{4-[4-амино-3-гидроксипиперидин-1-ил]-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил}-5-фтор-2-гидроксибензонитрил;

2-220: цис-3-{4-[4-амино-3-гидроксипиперидин-1-ил]-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил}-5-фтор-2-(2-метоксиэтокси)бензонитрил;

2-221: 2-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил}-6-[(метоксиимино)метил]фенол;

2-222: 1-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-4-цианофенил}-3-метоксимочевину;

2-223: 1-{3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-5-фторфенил}-3-метоксимочевину;

2-224: цис-3-{4-[4-амино-3-гидроксипиперидин-1-ил]-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил}-2-(2-метоксиэтокси)бензонитрил;

2-225: цис-3-{4-[4-амино-3-гидроксипиперидин-1-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-2-(2-метоксиэтокси)бензонитрил;

2-226: 1-{3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]пиридин-2-ил}-3-метоксимочевину;

2-227: цис-4-амино-1-(6-{3-фтор-2-[(гидроксиимино)метил]фенил}-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-4-ил)пиперидин-3-ол;

2-228: 1-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-4,6-дифторфенил}-3-этоксимочевину;

2-230: N-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-4,6-дифторфенил}-2-метоксиацетамид;

2-231: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-2-(цианометокси)бензонитрил;

2-232: цис-3-{4-[4-амино-3-гидроксипиперидин-1-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-5-фтор-2-(2-метоксиэтокси)бензонитрил;

2-233: 1-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-4,6-дифторфенил}-3-(2,2,2-трифторэтокси)мочевину;

2-234: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-5-фтор-N-(2-метоксиэтил)пиридин-2-амин;

2-235: метил-N-(2-{4-[транс-4-амино-3-метоксипиперидин-1-ил]-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил}-4,6-дифторфенил)карбамат;

2-236: 1-(2-{4-[транс-4-амино-3-метоксипиперидин-1-ил]-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил}-4,6-дифторфенил)-3-метоксимочевину;

2-237: 1-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-4-циано-6-фторфенил}-3-метоксимочевину;

2-238: 1-{2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-4-цианофенил}-3-(2,2,2-трифторэтокси)мочевину;

2-239: 1-{3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-6-метилпиридин-2-ил}-3-метоксимочевину;

2-240: 1-{4-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]фенил}-3-метоксимочевину;

2-241: 2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-6-бром-3,4-дифторфенол;

2-242: 5-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-6-[(2-метоксиэтил)амино]пиридин-3-карбонитрил;

2-243: 2-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-6-[(1E)-(метоксиимино)метил]фенол;

2-244: 5-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-4-аминопиридин-3-карбонитрил;

2-246: 3-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}пиридин-2-амин;

2-247: 2-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-4-метилпиридин-3-амин;

2-248: 3-{4-[транс-октагидро-1H-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-

ил}пиридин-2-ол;

2-250: 2-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил]-4-метилпиридин-3-амин;

2-251: 2-{4-[транс-октагидро-1Н-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-3-гидроксипиридин-4-карбонитрил;

2-252: 5-{4-[транс-октагидро-1Н-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-4-[(2-метоксиэтил)амино]пиридин-3-карбонитрил;

2-254: 5-{4-[транс-октагидро-1Н-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-4-гидроксипиридин-3-карбонитрил;

2-256: 3-{4-[транс-октагидро-1Н-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-5-фторпиридин-4-ол;

2-258: 2-{4-[транс-октагидро-1Н-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-4-метилпиридин-3-ол;

2-259: 3-{4-[транс-октагидро-1Н-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-5-фторпиридин-2-ол;

2-261: 2-{4-[транс-октагидро-1Н-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-3-фторпиридин-4-карбонитрил;

2-262: 2-{4-[транс-октагидро-1Н-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-3-аминопиридин-4-карбонитрил;

2-263: 2-{4-[транс-октагидро-1Н-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}пиридин-3-ол;

2-264: N-[(3-{4-[транс-октагидро-1Н-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}пиридин-2-ил)метилиден]гидроксиламин;

2-265: 2-{4-[транс-октагидро-1Н-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-5-фторпиридин-3-амин;

2-266: 3-{4-[транс-октагидро-1Н-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-5-[(метоксиимино)метил]пиридин-4-амин;

2-267: 3-{4-[транс-октагидро-1Н-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-5-циклопропилпиридин-4-амин;

2-269: 2-{4-[транс-октагидро-1Н-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-4-[(метоксиимино)метил]пиридин-3-амин;

2-272: 3-{4-[транс-октагидро-1Н-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-5-(проп-1-ин-1-ил)пиридин-4-амин;

2-273: 1-(3-{4-[транс-октагидро-1Н-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил] -3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}пиридин-2-ил)-3-метоксимочевину;

2-274: 3-{4-[транс-октагидро-1Н-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-5-этинилпиридин-4-амин;

2-275: 2-{4-[транс-октагидро-1Н-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-4-хлорпиридин-3-амин;

2-283: 2-{4-[транс-октагидро-1Н-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}пиридин-3-амин;

2-284: 2-{4-[транс-октагидро-1Н-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-4-метоксипиридин-3-амин;

3-1: 3-[8-(4-аминопиперидин-1-ил)-7-(3-фтор-5-метилфенил)-1,5-нафтиридин-2-ил]-5-фторбензамид;

3-2: 3-[8-(4-аминопиперидин-1-ил)-7-(3-фтор-5-метилфенил)-1,5-нафтиридин-2-ил]-5-фтор-2-гидроксибензонитрил;

3-3: 4-[8-(4-аминопиперидин-1-ил)-7-(3-фтор-5-метилфенил)-1,5-нафтиридин-2-ил]-6-фтор-2,3-дигидро-1Н-1,3-бензодиазол-2-он;

3-4: 5-[8-(4-аминопиперидин-1-ил)-7-(3-фтор-5-метилфенил)-1,5-нафтиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1Н-1,3-бензодиазол-2-он;

3-5: 6-[8-(4-аминопиперидин-1-ил)-7-(3-фтор-5-метилфенил)-1,5-нафтиридин-2-ил]-4-фтор-2,3-дигидро-1Н-1,3-бензодиазол-2-он;

3-9: 6-[8-(4-аминопиперидин-1-ил)-7-(3,5-дифторфенил)-1,5-нафтиридин-2-ил]-4-фтор-2,3-дигидро-1Н-1,3-бензод иазол-2-он;

3-10: 6-{8-[транс-октагидро-1Н-пиридо[3,4-b]морфолин-6-ил]-7-(3,5-дифторфенил)-1,5-нафтиридин-2-ил}-4-фтор-2,3-дигидро-1Н-1,3-бензодиазол-2-он;

4-1: 3-[5-(4-аминопиперидин-1-ил)-6-(3,5-дифторфенил)-1,8-нафтиридин-3-ил]-2-гидроксибензонитрил;

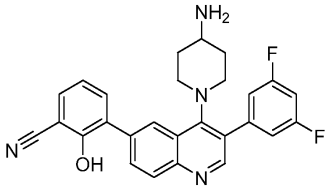
4-2: 3-[5-(4-аминопиперидин-1-ил)-6-(3-фтор-5-метилфенил)-1,8-нафтиридин-3-ил]-2-гидроксибензонитрил;

4-3: 3-[5-(4-аминопиперидин-1-ил)-6-(3-фтор-5-метилфенил)-1,8-нафтиридин-3-ил]-5-фтор-2-гидроксибензонитрил;

4-4: 3-[5-(4-аминопиперидин-1-ил)-6-(3-хлор-5-метилфенил)-1,8-нафтиридин-3-ил]-2-гидроксибензонитрил;

или его фармацевтически приемлемая соль, диастереомерная смесь или отдельные энантиомеры.

10. Соединение следующей структуры:



или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-10 или его фармацевтически приемлемую соль, диастереомерную смесь или отдельные энантиомеры и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

12. Фармацевтическая композиция по п.11, причем фармацевтическая композиция составлена для введения млекопитающему при помощи внутривенного введения, подкожного введения, перорального введения, ингаляции, назального введения, дермального введения или глазного введения.

13. Фармацевтическая композиция по п.11, причем фармацевтическая композиция находится в форме таблетки, пилюли, капсулы, жидкости, суспензии, геля, дисперсии, раствора, эмульсии, мази или лосьона.

14. Применение соединения по любому из пп.1-10 или его фармацевтически приемлемой соли, диастереомерной смеси или отдельных энантиомеров для лечения заболевания или состояния у млекопитающего, для которого является эффективной модуляция активности рецептора соматостатина 2 подтипа (SSTR2), причем заболевание или состояние представляет собой акромегалию, нейроэндокринную опухоль, глазное заболевание или состояние, нейропатию, нефропатию, заболевание или состояние дыхательной системы, рак, боль, нейродегенеративное заболевание или состояние, воспалительное заболевание или состояние, психическое заболевание или состояние или их комбинации.

15. Применение соединения по любому из пп.1-10 или его фармацевтически приемлемой соли, диастереомерной смеси или отдельных энантиомеров для лечения акромегалии, нейроэндокринной опухоли или их комбинаций.

16. Применение соединения по любому из пп.1-10 или его фармацевтически приемлемой соли, диастереомерной смеси или отдельных энантиомеров для модуляции активности рецептора соматостатина 2 подтипа (SSTR2) у млекопитающего с акромегалией или нейроэндокринной опухолью.

17. Применение соединения по любому из пп.1-10 или его фармацевтически приемлемой соли, диастереомерной смеси или отдельных энантиомеров для агонизации активности рецептора соматостатина 2 подтипа (SSTR2) у млекопитающего с акромегалией или нейроэндокринной опухолью.

Евразийская патентная организация, ЕАПВ
Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2