(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202291630 (13) A1

# (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
**2022.09.23**

(22) Дата подачи заявки
**2020.11.24**

(51) Int. Cl. ***C07D 403/04*** (2006.01)
***A61K 31/4353*** (2006.01)
***A61P 35/00*** (2006.01)

## (54) ЗАМЕЩЕННЫЕ АМИНОХИНОЛОНЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ DGKALPHA ДЛЯ ИММУННОЙ АКТИВАЦИИ

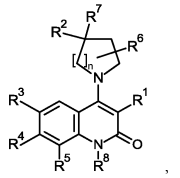
(31) **19212252.1; 20181065.2**
(32) **2019.11.28; 2020.06.19**
(33) **EP**
(86) **PCT/EP2020/083198**
(87) **WO 2021/105117 2021.06.03**

(71) Заявитель:
**БАЙЕР АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ; БАЙЕР ФАРМА АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ (DE)**

(72) Изобретатель:
**Шмес Норберт, Вортман Ларс, Кирххоф Деннис, Нгуен Тхи Тхань Уен, Вербек Николя, Бёмер Ульф, Петерсен Кирстин, Кобер Кристина, Штёкигт Детлеф, Лехнер Кристиан, Майер Робин Михаэль, Херберт Саймон Энтони (DE), Кершгенс Изабель Патриция (CH), Коземунд Дирк, Оффринга Ринк, Грес Марейке (DE)**

(74) Представитель:
**Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)**

(57) Настоящее изобретение охватывает аминохинолоновые соединения общей формулы (I)



в которой $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^6$, $R^7$, $R^8$ и n являются такими, как определено в настоящей заявке, способы получения указанных соединений, промежуточные соединения, пригодные для получения указанных соединений, фармацевтические композиции и комбинации, содержащие указанные соединения, и применение указанных соединений для изготовления фармацевтических композиций для лечения и/или профилактики заболеваний, в частности нарушений, регулируемых диацилглицеринкиназой альфа, в качестве единственного средства или в комбинации с другими активными компонентами.

```
Ser Met Leu Val Leu Leu Pro Asp Glu Val Ser Gly Leu Glu Gln Leu
1               5                  10                  15
Glu Ser Ile Ile Asn Phe Glu Lys Leu Thr Glu Trp Thr Ser
            20                  25                  30
```

202291630 A1

202291630 A1

# ЗАМЕЩЕННЫЕ АМИНОХИНОЛОНЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ DGKALPHA ДЛЯ ИММУННОЙ АКТИВАЦИИ

Настоящее изобретение охватывает замещенные аминохинолоновые соединения общей формулы (I) согласно приведенным в настоящей заявке описанию и определению, способы получения указанных соединений, промежуточные соединения, пригодные для получения указанных соединений, фармацевтические композиции и комбинации, содержащие указанные соединения, и применение указанных соединений для изготовления фармацевтических композиций для лечения или профилактики заболеваний, в частности, нарушений, регулируемых диацилглицеринкиназой альфа (DGKalpha, DGKα), в виде единственного средства или в комбинации с другими активными компонентами.

Соединения общей формулы (I) ингибируют DGKα и усиливают опосредованный Т-клетками иммунный ответ. Это является новой стратегией использования собственной иммунной системы пациента для преодоления стратегий уклонения от иммунного ответа, используемых многими неопластическими нарушениями, соответственно злокачественным заболеванием, и, за счет этого, усиления противоопухолевого иммунитета. Более того, указанные соединения применяют, в частности, для лечения нарушений, таких как вирусные инфекции или состояния с разрегулированными иммунными ответами, или других нарушений, связанных с аберрантной передачей сигналов DGKα.

Настоящее изобретение дополнительно относится к применению, соответственно, к применению соединений общей формулы (I) для изготовления фармацевтических композиций для усиления опосредованного Т-клетками иммунного ответа.

Настоящее изобретение дополнительно относится к применению, соответственно, к применению соединений общей формулы (I) для изготовления фармацевтических композиций для лечения злокачественного заболевания.

Настоящее изобретение дополнительно относится к применению, соответственно, к применению соединений общей формулы (I) для изготовления фармацевтических композиций для лечения или профилактики фиброзных нарушений, вирусных инфекций, заболеваний сердца и лимфопролиферативных заболеваний.

**ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

Диацилглицеринкиназы (DGK) представляют собой семейство ферментов, которые катализируют фосфорилирование мембранного липида sn-1,2-диацилглицерина (DAG) с образованием фосфатидной кислоты (PA) (Eichmann и Lass, Cell Mol Life Sci. 2015; 72: 3931). В Т-клетках, DAG образуется ниже Т-клеточного рецептора (TCR) после активации изоформы гамма-1 фосфолипазы С (PLCγ1) и расщепления фосфатидилинозитол 4,5-бифосфата (PIP2) на DAG и дополнительный вторичный мессенджер, инозитол 1,4,5-трифосфат (IP3) (Krishna и Zhong, Front. Immunol 2013, 4, 178). В то время как IP3 является важным для содействия высвобождению кальция из эндоплазматического ретикулума, DAG взаимодействует с другими белками, важными для TCR передачи сигналов, такими как протеинкиназа Cθ (Quann и др., Nat Immunol 2011(7), 647) и Ras-активирующий белок RasGRP1 (Krishna и Zhong, Front. Immunol 2013, 4:178). Хотя известно, что в Т-клетках присутствуют три изоформы DGK [DGKα (DGKalpha), DGKδ (DGKdelta) и DGKζ (DGKzeta)], считается, что только две из них, DGKα и DGKζ, играют важную роль в содействии метаболизму DAG ниже TCR (Joshi и и Koretzky, Int. J. Mol. Sci. 2013, 14, 6649).

Целенаправленное воздействие на активность DGKα в Т-клетках, либо путем делеции в зародышевой линии, либо с помощью химических ингибиторов, приводит к усиленной и устойчивой передаче сигналов ниже Т-клеток, о чем свидетельствует пролонгированное фосфорилирование расположенных ниже молекул, таких как регулируемые внеклеточными сигналами киназы 1/2 (ERK1/2 (Zhong и др., Nat Immunol 2003, 4, 882; Olenchock и др., Nat Immunol 2006, 7, 1174; Riese и др., J. Biol. Chem 2011, 286, 5254). Более того, сверхэкспрессия DGKα вызывает состояние пониженной функциональной активности, напоминающее состояние, подобное анергии (Zha и др., Nat Immunol 2006, 7, 1166). Напротив, делеция DGKα в Т-клетках приводит к повышенному продуцированию эффекторных цитокинов, таких как IL2 и IFNγ, и усиленной

пролиферации (Zhong и др.,Nat Immunol 2003, 4, 882 Olenchock и др., Nat Immunol 2006, 7, 1174).

Эти данные исследований свидетельствуют о том, что DGKa может служить пригодной мишенью для усиления противоопухолевой активности Т-клеток. Роль DGKα в противоопухолевых ответах была недавно изучена на инфильтрирующих опухоль CD8+ Т-клетках человека (CD8-TIL) от пациентов с почечно-клеточной карциномой (RCC) (Prinz и др., J. Immunol 2012, 188, 5990). CD8-TIL из RCC были дефектны в отношении экзоцитоза литических гранул и их способности убивать клетки-мишени. В то время как проксимальные сигнальные события были интактными в ответ на задействование TCR, CD8-TIL демонстрировали сниженное фосфорилирование ERK по сравнению с Т-клетками, не инфильтрирующими опухоль CD8+. Обработка CD8-TIL ингибитором активности DGKα спасала способность к уничтожению клеток-мишеней, повышала базальные уровни фосфорилирования ERK, и усиливала фосфорилирование ERK, стимулируемое PMA/иономицином.

Кроме того, Arranz-Nicolas и др. показали, что ингибиторы DGK промотируют не только передачу сигналов Ras/ERK, но также и транскрипцию AP-1 (активирующий белок-1), содействуют локализации DGKα в мембране, снижают потребность в костимуляции, и действуют совместно с усиленной активацией вследствие сайленсинга/делеции DGKζ. В отличие от усиленной активации, вызванной фармакологическим ингибированием, DGKα сайленсинг/генетическая делеция приводит к нарушению активации Lck (лимфоцит-специфическая протеинтирозинкиназа) и ограниченным ответам на костимуляцию (Arranz-Nicolas и др., Canc Immun, Immunother 2018, 67(6), 965).

Кроме того, антиген-специфические Т-клетки $CD8^+$ от мышей $DGK\alpha^{-/-}$ и $DGK\zeta^{-/-}$ демонстрируют усиленную экспансию и повышенное продуцирование цитокинов вследствие инфицирования (вирус лимфатического хориоменингита) (Shin и др. J. Immunol, 2012).

Кроме того, адоптивный перенос CAR (химерный антигенный рецептор) Т-клеток с дефицитом DGKα продемонстрировал повышенную эффективность по сравнению с CAR Т-клетками дикого типа при лечении мезотелиомы мышей (Riese и др., Cancer Res 2013, 73(12), 3566) и мышиной модели ксенотрансплантата глиобластомы (Jung и др. Cancer Res. 2018, 78(16), 4692).

Помимо регуляции Т-клеток, DGKα также играет роль в развитии злокачественных новообразований, опосредуя многочисленные аспекты развития раковых клеток, включая выживаемость (Bacchiocchi и др., Blood, 2005, 106(6), 2175; Yanagisawa и др. Biochim Biophys Acta 2007, 1771, 462), миграцию и инвазию раковых клеток (Baldanzi и др., Oncogene 2008, 27, 942; Filigheddu и др., Anticancer Res 2007, 27, 1489; Rainero и др., J Cell Biol 2012, 196(2): 277). В частности, было сообщено, что DGKα сверхэкспрессируется в клетках гепатоцеллюлярной карциномы (Takeishi и др., J Hepatol 2012, 57, 77) и меланомы (Yanagisawa и др., Biochim Biophys Acta 2007, 1771, 462), в то время как в других сообщения было высказано предположение, что рост клеточных линий рака ободочной кишки и молочной железы значительно подавляется DGKα-siRNA16, а DGKα/атипичная PKC/b1 интегриновый сигнальный путь имеет решающее значение для инвазии матрикса клеток карциномы молочной железы (Rainero и др., PLoS One 2014, 9(6): e97144). Кроме того, экспрессия также выше в лимфоузловых метастазах, чем в исходной опухоли молочной железы (Hao и др.,Cancer 2004, 100, 1110).

Кроме того, исследование, оценивающее важность DGKα в клетках мультиформной глиобластомы (GBM), показало, что одновременное введение относительно неспецифического ингибитора DGKα R59022 приводит к снижению роста введенных интракраниально опухолей GBM (Dominguez и др. Cancer Discov 2013, 3(7): 782).

DGKα также промотирует развитие плоскоклеточной карциномы пищевода (ESCC), поддерживая идею использования DGKα в качестве потенциальной мишени для терапии ESCC (Chen и др., Oncogene, 2019, 38 (14) 2533).

Кроме того, фармакологическое ингибирование DGK уменьшало как воспаление дыхательных путей, так и гиперчувствительность дыхательных путей у мышей, а также уменьшало бронхоконстрикцию образцов дыхательных путей человека *in vitro* путем блокировки дифференциации Т-хелперов 2 ($T_H2$) (Singh и др., Sci Signal. 2019, 12, eaax3332).

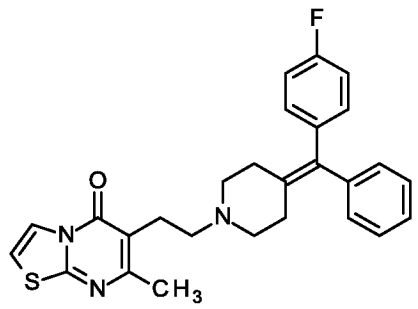
Более того, ингибирование DGKα имеет возможность обратить вспять опасную для жизни иммунопатологию, связанную с вирусом Эпштейна-Барра (EBV), которая возникает у пациентов с Х-сцепленным лимфопролиферативным заболеванием (XLP-1) (Ruffo и др., Sci Transl Med. 2016, 13, 8, 321; Velnati и др., Eur J Med Chem. 2019, 164,378).

Кроме того, DGKα усиливает повреждение миокарда после ишемических/реперфузионных заболеваний сердца (Sasaki и др., Heart Vessels, 2014, 29,110).

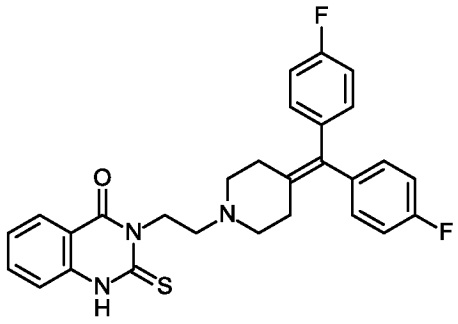
Взятые вместе результаты этих исследований доказывают, что ограничение активности DGKα в Т-клетках и опухолевых клетках может оказаться полезным для выработки более сильных иммунных ответов против патогенов и опухолей, и для подавления Th2-опосредованных (ауто)иммунных заболеваний (для восстановления баланса иммунной системы). Кроме того, ингибирование активности DGKα обладает терапевтическим потенциалом для непосредственного целенаправленного воздействия на опухоли, а также фиброзные нарушения, патологии, связанные с вирусной инфекцией, заболевания сердца и лимфопролиферативные заболевания.

**Уровень техники**

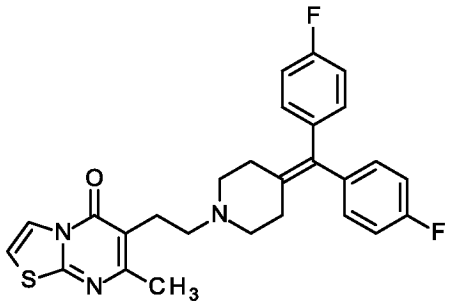
В литературе сообщалось об ингибиторах DGKα. Было установлено, что R59022 (A) действует на DGKα в эритроцитах (de Chaffoy de Courcelles и др., J. Biol. Chem., т. 260, № 29, (1985), сс. 15762-70). Было установлено, что структурно родственный R59949 (B) действует на DGKα в Т-лимфоцитах путем ингибирования превращения 1,2-диацилглицеринов в их соответствующие фосфатидные кислоты (Jones и др., J. Biol. Chem. т. 274, № 24, (1999), сс. 16846-52). Ритансерин (C), первоначально идентифицированный в качестве антагониста серотониновых рецепторов, показал активность в отношении DGKα, сравнимую с активностью двух R-соединений (A) и (B) (Boroda и др., BioChem. Pharm. 123, (2017), 29-39).



(A)

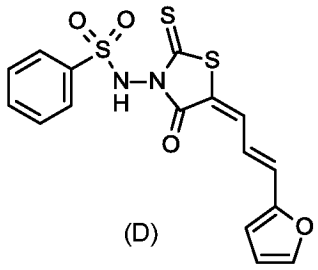


(B)



(C)

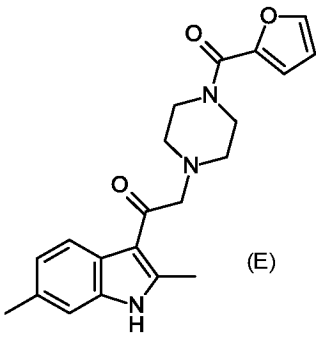
Еще одна структура, CU-3 (D) была идентифицирована в качестве первого соединения с субмикромолярной ингибирующей активностью в отношении DGKα (Sakane и др., J. Lipid Res. т. 57, (2016), сс. 368-79).



(D)

5

AMB639752 (E) описано в качестве еще одного селективного ингибитора DGKα с микромолярной активностью (S. Velnati и др. Eur J. Med. Chem 2019, 164, сс. 378-390).



(E)

WO2020/151636 относится к азахинолинонам в качестве соединений - ингибиторов PDE9 для лечения заболеваний, опосредованных PDE9.

WO2020/143626 относится к хинолинонам в качестве соединений - ингибиторов PDE9 для лечения заболеваний, опосредованных PDE9.

WO2020/182076 относится к применению соединений - ингибиторов фосфодиэстеразы для приготовления лекарственных средств для лечения сердечной недостаточности у млекопитающих.

В публикациях WO2020/006016 и WO2020/006018 описаны нафтиридиноновые соединения в качестве активаторов Т-клеток, ингибирующие активность DGKα и/или DGKζ, которые пригодны для лечения вирусных инфекций и пролиферативных заболеваний, таких как злокачественное новообразование.

Публикация WO2017/019723 A1 относится к азацианохинолиноновым соединениям, которые могут быть пригодными в качестве терапевтических средств для лечения нарушений центральной нервной системы, связанных с фосфодиэстеразой 9 (PDE9). Публикация также относится к применению соединений для лечения неврологических и психических расстройств.

Публикация WO2004/074218 описывает ингибиторы MIF и ряд вариантов их применения, в том числе для лечения злокачественного заболевания.

Публикация WO2007/109251 описывает применение ингибиторов TNFα для лечения заболеваний, в том числе для лечения злокачественного заболевания.

Публикации WO 2012/142498 и WO2012/009649 описывают ингибиторы MIF и ряд вариантов их применения, в том числе для терапии злокачественного заболевания. В этих заявках на патент заявлено чрезвычайно большое число соединений. Однако, многие из таких теоретических соединений конкретно не раскрыты.

Однако уровень техники не описывает:

- специфические замещенные аминохинолоновые соединения общей формулы (I) настоящего изобретения согласно приведенным в настоящей заявке описанию и определению, т.е. соединения, имеющие 2-оксо-1,2-дигидрохинолиновое ядро, несущее:
  - метильную- или этильную группу в его 1-м положении,
  - циано-, карбамоильную-, алкилкарбамоильную-, диалкилкарбамоильную- или алкоксикарбонильную группу в его 3-м положении,

- пирролидинильную-, пиперидинильную- или азепанильную группу в его 4-м положении; и
- фенильную-, нафтильную- или 5-10-членную гетероарильную группу в качестве заместителя указанной пирролидинильной-, пиперидинильной- или азепанильной группы,

или их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты, соли, или смеси таковых согласно приведенным в настоящей заявке описанию и определению, которые в дальнейшем называются "соединения общей формулы (I)" или "соединения настоящего изобретения",

- или их фармакологическую активность.

Существует потребность в обеспечении новых соединений, обладающих профилактическими и терапевтическими свойствами.

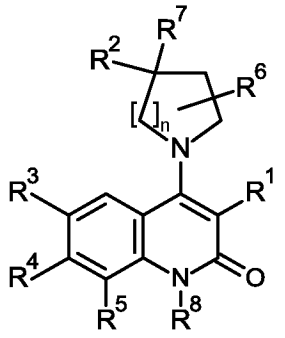
Соответственно, цель настоящего изобретения заключается в обеспечении соединений и фармацевтических композиций, содержащих такие соединения, применяемых для профилактического и терапевтического применения при нарушениях, регулируемых DGKα, иммуностимулирующим или иммуномодулирующим Т-клетки образом. Нарушения, регулируемые DGKα, включают состояния с разрегулированными иммунными ответами, в частности, в иммунологически супрессированном микроокружении опухоли при злокачественном новообразовании, аутоиммунные заболевания, вирусные инфекции, а также другие нарушения, связанные с аберрантной передачей сигналов DGKα, например, фиброзные заболевания. Указанные соединения можно использовать в качестве единственного средства или в комбинации с другими активными компонентами.

Было обнаружено, и это составляет основу настоящего изобретения, что соединения настоящего изобретения имеют неожиданные и выгодные свойства.

В частности, неожиданно было обнаружено, что соединения настоящего изобретения эффективно ингибируют белок DGKα и усиливают опосредованный Т-клетками иммунитет. Соответственно, они обеспечивают новые структуры для терапии нарушений у человека и животных, в частности, злокачественных новообразований, и следовательно, могут применяться для лечения или профилактики гиперпролиферативных нарушений, таких как, например, злокачественное новообразование.

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В соответствии с первым аспектом, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I):



(I) ,

в которой:

$R^1$ представляет собой группу, выбранную из

циано, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(H)CH_3$, $-C(=O)N(H)C_2H_5$, $-C(=O)N(CH_3)_2$ и $-C(=O)OR^{15}$,

$R^2$ представляет собой группу, выбранную из

фенила, нафтила и 5-10-членного гетероарила,

где 5-10-членная гетероарильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 5-10-членной гетероарильной группы,

и

где фенильная, нафтильная и 5-10-членная гетероарильная группы необязательно замещены один, два, три или четыре раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_3$-$C_6$-циклоалкила, $C_1$-$C_6$-гидроксиалкила, $C_1$-$C_6$-галогеналкила, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_6$-алкила)-, $C_1$-$C_6$-алкокси, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_6$-алкокси)-, $C_1$-$C_6$-галогеналкокси, $C_3$-$C_6$-циклоалкилокси, фенокси, $-SR^{14}$, $-S(=O)R^{14}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-P(=O)(R^{14})_2$, циано, гидрокси, $-N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)R^{11}$, $-N(R^{12})C(=O)R^{13}$, $-N(R^{12})S(=O)_2R^{14}$, $-N=S(=NH)(R^{14})_2$, $-N=S(=O)(R^{14})_2$, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкенила, (4-7-членный гетероциклоалкил)окси, фенила и 5- или 6-членного гетероарила,

или два заместителя указанной фенильной группы, когда они присоединены к расположенным рядом атомам кольца, необязательно присоединены друг к другу таким образом, что они вместе образуют группу, выбранную из

-$(CH_2)_3$-, -$CH_2$-CH(OH)-$CH_2$-, -$(CH_2)_4$-, -O-$(CH_2)_2$-, -$(CH_2)_2$-O-, -$CH_2$-$CH(CH_3)$-O-, -$CH_2$-O-$CH_2$-, -O-$(CH_2)_3$-, -$(CH_2)_3$-O-, -$CH_2$-O-$(CH_2)_2$-, -$(CH_2)_2$-O-$CH_2$-, -O-$CH_2$-O-, -O-$C(CH_3)_2$-O-, -O-$(CH_2)_2$-O-, -N($R^{18}$)-C(=O)-(C($R^{18}$)($R^{19}$))$_m$-, -N($R^{18}$)-C(=O)-($C(CH_2)_3$)-, -N($R^{18}$)-(C($R^{18}$)($R^{19}$))$_m$-, -N($R^{18}$)-C(=O)-O- и -N($R^{18}$)-C(=O)-N($R^{18}$)-,

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа и 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа присоединены к остальной части молекулы через атом углерода указанных 4-7-членной гетероциклоалкильной группы и 5-7-членной гетероциклоалкенильной группы,

и

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа, 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа и (4-7-членный гетероциклоалкил)окси группа необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, -N($R^9$)($R^{10}$) и оксо,

и

где указанные $C_1$-$C_6$-алкильная и $C_1$-$C_6$-алкокси группы необязательно замещены группой, выбранной из $C_3$-$C_4$-циклоалкила, фенила и 4-7-членного гетероциклоалкила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, -N($R^9$)($R^{10}$) и оксо,

и

где фенильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$, и

где $C_3$-$C_4$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

циано и гидрокси,

и

где указанная $C_3$-$C_6$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или $C_1$-$C_4$-алкильной группы,

и

где указанные фенильная, фенокси и 5- или 6-членная гетероарильная группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$,

$R^3$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_2$-$C_6$-алкенила, $C_2$-$C_6$-алкинила, $C_3$-$C_6$-циклоалкила, $C_4$-$C_6$-циклоалкенила, $C_1$-$C_6$-гидроксиалкила, $C_1$-$C_6$-галогеналкила, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_6$-алкила)-, $C_1$-$C_6$-алкокси, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_6$-алкокси)-, $C_1$-$C_4$-галогеналкокси, $C_3$-$C_6$-циклоалкилокси, фенокси, -$SR^{14}$, -$S(=O)R^{14}$, -$S(=O)_2R^{14}$, циано, гидрокси, -$N(R^9)(R^{10})$, -$C(=O)N(R^9)(R^{10})$, -$C(=O)R^{11}$, -$N(R^{12})C(=O)R^{13}$, -$N(R^{12})S(=O)_2R^{14}$, -$N=S(=NH)(R^{14})_2$, -$N=S(=O)(R^{14})_2$, -$P(=O)(R^{14})_2$, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкенила, (4-7-членный гетероциклоалкил)окси, фенила и 5- или 6-членного гетероарила,

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа и 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа присоединены к остальной части молекулы через атом углерода указанных 4-7-членной гетероциклоалкильной группы и 5-7-членной гетероциклоалкенильной группы,

и

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа, 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа и (4-7-членный гетероциклоалкил)окси группа

необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, -$N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где указанные $C_1$-$C_6$-алкильная, $C_2$-$C_6$-алкенильная, $C_2$-$C_6$-алкинильная и $C_1$-$C_6$-алкокси группы необязательно замещены группой, выбранной из $C_3$-$C_4$-циклоалкила, фенила и 4-7-членного гетероциклоалкила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, -$N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где фенильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$,

и

где $C_3$-$C_4$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

циано и гидрокси,

и

где указанная $C_2$-$C_6$-алкенильная группа необязательно замещена $C_1$-$C_4$-галогеналкильной группой,

и

где указанные $C_3$-$C_6$-циклоалкильная и $C_4$-$C_6$-циклоалкенильная группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_4$-алкила и $C_1$-$C_4$-галогеналкила,

и

где указанные фенильная, фенокси и 5- или 6-членная гетероарильная группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и $-N(R^9)(R^{10})$,

$R^4$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_2$-$C_6$-алкенила, $C_2$-$C_6$-алкинила, $C_3$-$C_6$-циклоалкила, $C_4$-$C_6$-циклоалкенила, $C_1$-$C_6$-гидроксиалкила, $C_1$-$C_6$-галогеналкила, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_6$-алкила)-, $C_1$-$C_6$-алкокси, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_6$-алкокси)-, $C_1$-$C_4$-галогеналкокси, -O-($C_1$-$C_4$-алкил)-C(=O)$OR^{15}$, -O-($C_1$-$C_4$-алкил)-C(=O)$N(R^9)(R^{10})$, $C_3$-$C_6$-циклоалкилокси, $-S(=O)R^{14}$, $-S(=O)_2R^{14}$, циано, нитро, гидрокси, $-N(R^9)(R^{10})$, $-N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{16})(R^{20})$, $-C(=O)N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)R^{11}$, $-N(R^{12})C(=O)R^{13}$, $-N(R^{12})S(=O)_2R^{14}$, $-N=S(=NH)(R^{14})_2$, $-N=S(=O)(R^{14})_2$, $-P(=O)(R^{14})_2$, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкенила, (4-7-членный гетероциклоалкил)окси, фенила и 5- или 6-членного гетероарила,

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа и 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа присоединены к остальной части молекулы через атом углерода указанных 4-7-членной гетероциклоалкильной группы и 5-7-членной гетероциклоалкенильной группы,

и

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа, 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа и (4-7-членный гетероциклоалкил)окси группа необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, $-N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где указанные $C_1$-$C_6$-алкильная, $C_2$-$C_6$-алкенильная, $C_2$-$C_6$-алкинильная и $C_1$-$C_6$-алкокси группы необязательно замещены группой, выбранной из $C_3$-$C_4$-циклоалкила и 4-7-членного гетероциклоалкила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, -$N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где фенильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$,

и

где $C_3$-$C_4$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

циано и гидрокси,

и

где указанная $C_1$-$C_6$-алкокси группа необязательно замещена оксиран-2-ильной группой,

и

где указанные $C_3$-$C_6$-циклоалкильная и $C_4$-$C_6$-циклоалкенильная группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или $C_1$-$C_4$-алкильной группы,

и

где указанные фенильная и 5- или 6-членная гетероарильная группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$,

$R^5$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_2$-$C_6$-алкенила, $C_2$-$C_6$-алкинила, $C_3$-$C_6$-циклоалкила, $C_4$-$C_6$-циклоалкенила, $C_1$-$C_6$-гидроксиалкила, $C_1$-$C_6$-галогеналкила, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_6$-алкила)-, $C_1$-$C_6$-алкокси, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_2$-$C_6$-алкокси)-, $C_1$-$C_4$-галогеналкокси, $C_3$-$C_6$-циклоалкилокси, фенокси, -$SR^{14}$, -$S(=O)R^{14}$, -$S(=O)_2R^{14}$, циано, гидрокси, -$N(R^9)(R^{10})$, -$C(=O)N(R^9)(R^{10})$, -$C(=O)R^{11}$, -$N(R^{12})C(=O)R^{13}$, -$N(R^{12})S(=O)_2R^{14}$, -$N=S(=NH)(R^{14})_2$, -$N=S(=O)(R^{14})_2$, -$P(=O)(R^{14})_2$, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкенила, (4-7-членный гетероциклоалкил)окси, фенила и 5- или 6-членного гетероарила,

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа и 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа присоединены к остальной части молекулы через атом углерода указанных 4-7-членной гетероциклоалкильной группы и 5-7-членной гетероциклоалкенильной группы,

и

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа, 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа и (4-7-членный гетероциклоалкил)окси группа необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, -$N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где указанные $C_1$-$C_6$-алкильная, $C_2$-$C_6$-алкенильная, $C_2$-$C_6$-алкинильная и $C_1$-$C_6$-алкокси группы необязательно замещены группой, выбранной из $C_3$-$C_4$-циклоалкила, фенила и 4-7-членного гетероциклоалкила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, -$N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где фенильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$,

и

где $C_3$-$C_4$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

циано и гидрокси,

и

где указанные $C_3$-$C_6$-циклоалкильная и $C_4$-$C_6$-циклоалкенильная группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или $C_1$-$C_4$-алкильной группы,

и

где указанные фенильная, фенокси и 5- или 6-членная гетероарильная группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$,

$R^6$ представляет собой атом водорода или атом фтора, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_1$-$C_4$-гидроксиалкила, $C_1$-$C_4$-алкокси, гидрокси и оксо,

$R^7$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_1$-$C_4$-алкокси, гидрокси и циано,

$R^8$ представляет собой группу, выбранную из

метила и этила,

$R^9$ и $R^{10}$ представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_2$-$C_4$-гидроксиалкила, N≡C-($C_1$-$C_4$-алкила)-, ($C_1$-$C_4$-алкокси)-($C_2$-$C_4$-алкила)-, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и $C_2$-$C_4$-галогеналкила,

или

$R^9$ и $R^{10}$ вместе с азотом, к которому они присоединены, представляют собой азотосодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу,

где указанная азотосодержащая 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, гидрокси и оксо,

или два заместителя, которые присоединены к одному и тому же атому углерода указанной азотосодержащей 4-7-членной гетероциклоалкильной группы, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, представляют собой 4-7-членную гетероциклоалкильную группу,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, $C_1$-$C_4$-галогеналкила, гидрокси и оксо,

$R^{11}$ представляет собой атом водорода или группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_1$-$C_4$-гидроксиалкила, $C_1$-$C_4$-галогеналкила, фенила и 5- или 6-членного гетероарила,

где указанные фенильная группа и 5- или 6-членная гетероарильная группа необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -N($R^9$)($R^{10}$),

$R^{12}$ представляет собой атом водорода или $C_1$-$C_4$-алкильную группу,

$R^{13}$ представляет собой атом водорода или группу, выбранную из

$C_1$-$C_6$-алкила, фенила и 5- или 6-членного гетероарила,

где указанные фенильная группа и 5- или 6-членная гетероарильная группа необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -N($R^9$)($R^{10}$),

$R^{14}$ представляет собой группу, выбранную из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_1$-$C_6$-галогеналкила, $C_3$-$C_6$-циклоалкила, фенила и 5- или 6-членного гетероарила,

где указанные фенильная группа и 5- или 6-членная гетероарильная группа необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и $-N(R^9)(R^{10})$,

$R^{15}$ представляет собой атом водорода или $C_1$-$C_4$-алкильную группу,

$R^{16}$ представляет собой атом водорода или группу, выбранную из $C_1$-$C_4$-алкила, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и $C_2$-$C_4$-галогеналкила,

$R^{17}$ представляет собой 4-7-членную гетероциклоалкильную группу,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, $C_1$-$C_4$-алкокси, гидрокси и оксо,

и

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

$R^{18}$ представляет собой атом водорода или группу, выбранную из метила и этила,

$R^{19}$ представляет собой атом водорода или группу, выбранную из метила и этила,

$R^{20}$ представляет собой (4-7-членный гетероциклоалкил)-($C_1$-$C_4$-алкильную)- группу,

где (4-7-членная гетероциклоалкильная) часть указанной группы необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, $C_1$-$C_4$-алкокси, гидрокси и оксо,

m представляет собой целое число, выбранное из 1, 2 и 3,

и

n представляет собой целое число, выбранное из 1, 2 и 3,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В соответствии с одной вариацией первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^1$ представляет собой группу, выбранную из

циано, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(H)CH_3$, $-C(=O)N(H)C_2H_5$, $-C(=O)N(CH_3)_2$ и $-C(=O)OR^{15}$,

$R^2$ представляет собой группу, выбранную из

фенила, нафтила и 5-10-членного гетероарила,

где 5-10-членная гетероарильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 5-10-членной гетероарильной группы,

и

где фенильная, нафтильная и 5-10-членная гетероарильная группы необязательно замещены один, два, три или четыре раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_3$-$C_6$-циклоалкила, $C_1$-$C_6$-гидроксиалкила, $C_1$-$C_6$-галогеналкила, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_6$-алкила)-, $C_1$-$C_6$-алкокси, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_6$-алкокси)-, $C_1$-$C_6$-галогеналкокси, $C_3$-$C_6$-циклоалкилокси, фенокси, $-SR^{14}$, $-S(=O)R^{14}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-P(=O)(R^{14})_2$, циано, гидрокси, $-N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)R^{11}$, $-N(R^{12})C(=O)R^{13}$, $-N(R^{12})S(=O)_2R^{14}$, $-N=S(=NH)(R^{14})_2$, $-N=S(=O)(R^{14})_2$, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкенила, (4-7-членный гетероциклоалкил)окси, фенила и 5- или 6-членного гетероарила,

или два заместителя указанной фенильной группы, когда они присоединены к расположенным рядом атомам кольца, необязательно присоединены друг к другу таким образом, что они вместе образуют группу, выбранную из

$-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-O-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2-O-$, $-CH_2-O-CH_2-$, $-O-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_3-O-$, $-CH_2-O-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2-O-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ и $-O-(CH_2)_2-O-$,

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа и 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа присоединены к остальной части молекулы через атом углерода указанных 4-7-членной гетероциклоалкильной группы и 5-7-членной гетероциклоалкенильной группы,

и

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа, 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа и (4-7-членный гетероциклоалкил)окси группа

необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, -$N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где указанные $C_1$-$C_6$-алкильная и $C_1$-$C_6$-алкокси группы необязательно замещены группой, выбранной из $C_3$-$C_4$-циклоалкила, фенила и 4-7-членного гетероциклоалкила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, -$N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где фенильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$, и

где $C_3$-$C_4$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

циано и гидрокси,

и

где указанная $C_3$-$C_6$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или $C_1$-$C_4$-алкильной группы,

и

где указанные фенильная, фенокси и 5- или 6-членная гетероарильная группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$,

$R^3$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_2$-$C_6$-алкенила, $C_2$-$C_6$-алкинила, $C_3$-$C_6$-циклоалкила, $C_4$-$C_6$-циклоалкенила, $C_1$-$C_6$-гидроксиалкила, $C_1$-$C_6$-галогеналкила, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_6$-алкила)-, $C_1$-$C_6$-алкокси, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_6$-алкокси)-, $C_1$-$C_4$-галогеналкокси, $C_3$-$C_6$-циклоалкилокси, фенокси, -$SR^{14}$, -$S(=O)R^{14}$, -$S(=O)_2R^{14}$, циано, гидрокси, -$N(R^9)(R^{10})$, -$C(=O)N(R^9)(R^{10})$, -$C(=O)R^{11}$, -$N(R^{12})C(=O)R^{13}$, -$N(R^{12})S(=O)_2R^{14}$, -$N=S(=NH)(R^{14})_2$, -$N=S(=O)(R^{14})_2$, -$P(=O)(R^{14})_2$, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкенила, (4-7-членный гетероциклоалкил)окси, фенила и 5- или 6-членного гетероарила,

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа и 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа присоединены к остальной части молекулы через атом углерода указанных 4-7-членной гетероциклоалкильной группы и 5-7-членной гетероциклоалкенильной группы,

и

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа, 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа и (4-7-членный гетероциклоалкил)окси группа необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, -$N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где указанные $C_1$-$C_6$-алкильная, $C_2$-$C_6$-алкенильная, $C_2$-$C_6$-алкинильная и $C_1$-$C_6$-алкокси группы необязательно замещены группой, выбранной из $C_3$-$C_4$-циклоалкила, фенила и 4-7-членного гетероциклоалкила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, -$N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где фенильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$,

и

где $C_3$-$C_4$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

циано и гидрокси,

и

где указанные $C_3$-$C_6$-циклоалкильная и $C_4$-$C_6$-циклоалкенильная группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или $C_1$-$C_4$-алкильной группы,

и

где указанные фенильная, фенокси и 5- или 6-членная гетероарильная группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$,

$R^4$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_2$-$C_6$-алкенила, $C_2$-$C_6$-алкинила, $C_3$-$C_6$-циклоалкила, $C_4$-$C_6$-циклоалкенила, $C_1$-$C_6$-гидроксиалкила, $C_1$-$C_6$-галогеналкила, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_6$-алкила)-, $C_1$-$C_6$-алкокси, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_6$-алкокси)-, $C_1$-$C_4$-галогеналкокси, $C_3$-$C_6$-циклоалкилокси, -$S(=O)R^{14}$, -$S(=O)_2R^{14}$, циано, гидрокси, -$N(R^9)(R^{10})$, -$N(R^{16})(R^{17})$, -$C(=O)N(R^9)(R^{10})$, -$C(=O)R^{11}$, -$N(R^{12})C(=O)R^{13}$, -$N(R^{12})S(=O)_2R^{14}$, -$N=S(=NH)(R^{14})_2$, -$N=S(=O)(R^{14})_2$, -$P(=O)(R^{14})_2$, 4-7-членного

гетероциклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкенила, (4-7-членный гетероциклоалкил)окси, фенила и 5- или 6-членного гетероарила,

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа и 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа присоединены к остальной части молекулы через атом углерода указанных 4-7-членной гетероциклоалкильной группы и 5-7-членной гетероциклоалкенильной группы,

и

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа, 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа и (4-7-членный гетероциклоалкил)окси группа необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, -$N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где указанные $C_1$-$C_6$-алкильная, $C_2$-$C_6$-алкенильная, $C_2$-$C_6$-алкинильная и $C_1$-$C_6$-алкокси группы необязательно замещены группой, выбранной из $C_3$-$C_4$-циклоалкила и 4-7-членного гетероциклоалкила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, -$N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где фенильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$,

и

где $C_3$-$C_4$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

циано и гидрокси,

и

где указанные $C_3$-$C_6$-циклоалкильная и $C_4$-$C_6$-циклоалкенильная группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или $C_1$-$C_4$-алкильной группы,

и

где указанные фенильная и 5- или 6-членная гетероарильная группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и $-N(R^9)(R^{10})$,

$R^5$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_2$-$C_6$-алкенила, $C_2$-$C_6$-алкинила, $C_3$-$C_6$-циклоалкила, $C_4$-$C_6$-циклоалкенила, $C_1$-$C_6$-гидроксиалкила, $C_1$-$C_6$-галогеналкила, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_6$-алкила)-, $C_1$-$C_6$-алкокси, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_2$-$C_6$-алкокси)-, $C_1$-$C_4$-галогеналкокси, $C_3$-$C_6$-циклоалкилокси, фенокси, $-SR^{14}$, $-S(=O)R^{14}$, $-S(=O)_2R^{14}$, циано, гидрокси, $-N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)R^{11}$, $-N(R^{12})C(=O)R^{13}$, $-N(R^{12})S(=O)_2R^{14}$, $-N=S(=NH)(R^{14})_2$, $-N=S(=O)(R^{14})_2$, $-P(=O)(R^{14})_2$, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкенила, (4-7-членный гетероциклоалкил)окси, фенила и 5- или 6-членного гетероарила,

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа и 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа присоединены к остальной части молекулы через атом углерода указанных 4-7-членной гетероциклоалкильной группы и 5-7-членной гетероциклоалкенильной группы,

и

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа, 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа и (4-7-членный гетероциклоалкил)окси группа необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, -$N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где указанные $C_1$-$C_6$-алкильная, $C_2$-$C_6$-алкенильная, $C_2$-$C_6$-алкинильная и $C_1$-$C_6$-алкокси группы необязательно замещены группой, выбранной из $C_3$-$C_4$-циклоалкила, фенила и 4-7-членного гетероциклоалкила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, -$N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где фенильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$,

и

где $C_3$-$C_4$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

циано и гидрокси,

и

где указанные $C_3$-$C_6$-циклоалкильная и $C_4$-$C_6$-циклоалкенильная группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или $C_1$-$C_4$-алкильной группы,

и

где указанные фенильная, фенокси и 5- или 6-членная гетероарильная группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$,

$R^6$ представляет собой атом водорода или атом фтора, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_1$-$C_4$-гидроксиалкила, $C_1$-$C_4$-алкокси, гидрокси и оксо,

$R^7$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_1$-$C_4$-алкокси, гидрокси и циано,

$R^8$ представляет собой группу, выбранную из

метила и этила,

$R^9$ и $R^{10}$ представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила, ($C_1$-$C_4$-алкокси)-($C_2$-$C_4$-алкила)-, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и $C_2$-$C_4$-галогеналкила,

или

$R^9$ и $R^{10}$ вместе с азотом, к которому они присоединены, представляют собой азотосодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу,

где указанная азотосодержащая 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, гидрокси и оксо,

или два заместителя, которые присоединены к одному и тому же атому углерода указанной азотосодержащей 4-7-членной гетероциклоалкильной группы, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, представляют собой 4-7-членную гетероциклоалкильную группу,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, $C_1$-$C_4$-галогеналкила, гидрокси и оксо,

$R^{11}$ представляет собой атом водорода или группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_1$-$C_4$-гидроксиалкила, $C_1$-$C_4$-галогеналкила, фенила и 5- или 6-членного гетероарила,

где указанные фенильная группа и 5- или 6-членная гетероарильная группа необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$,

$R^{12}$ представляет собой атом водорода или $C_1$-$C_4$-алкильную группу,

$R^{13}$ представляет собой атом водорода или группу, выбранную из

$C_1$-$C_6$-алкила, фенила и 5- или 6-членного гетероарила,

где указанные фенильная группа и 5- или 6-членная гетероарильная группа необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$,

$R^{14}$ представляет собой группу, выбранную из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_1$-$C_6$-галогеналкила, $C_3$-$C_6$-циклоалкила, фенила и 5- или 6-членного гетероарила,

где указанные фенильная группа и 5- или 6-членная гетероарильная группа необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$,

$R^{15}$ представляет собой атом водорода или $C_1$-$C_4$-алкильную группу,

$R^{16}$ представляет собой атом водорода или группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и $C_2$-$C_4$-галогеналкила,

$R^{17}$ представляет собой 4-7-членную гетероциклоалкильную группу,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, $C_1$-$C_4$-алкокси, гидрокси и оксо,

и

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

n представляет собой целое число, выбранное из 1, 2 и 3,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

**ОПРЕДЕЛЕНИЯ**

Термин "замещенный" означает, что один или несколько атомов водорода на обозначенном атоме или группе заменены на заместитель, выбранный из указанной группы, при условии, что нормальная валентность обозначенного атома при существующих обстоятельствах не превышается. Допустимы комбинации заместителей и/или переменных.

Термин "необязательно замещенный" означает, что число заместителей может быть равным нулю или отличаться от нуля. Если не указано иначе, необязательно замещенные группы могут быть замещены таким числом необязательных заместителей, какое можно разместить путем замены каждого атома водорода заместителем, не являющимся водородом, на любом доступном атоме углерода или азота. Обычно, число необязательных заместителей, если они присутствуют, может быть равно 1, 2, 3 или 4, в частности, 1, 2 или 3.

В случаях, когда группы в соединениях в соответствии с изобретением являются замещенными, указанные группы могут быть монозамещенными или полизамещенными заместителем(-ями), если не указано иное. В рамках настоящего изобретения, значения всех групп, которые встречаются многократно, являются независимыми друг от друга. Группы в соединениях в соответствии с изобретением могут быть замещены одним, двумя или тремя одинаковыми или различными заместителями, в частности, одним заместителем.

Используемый в данной заявке, заместитель оксо представляет собой атом кислорода, который присоединен к атому углерода или к атому серы через двойную связь.

Если составной заместитель состоит из более чем одной части, как, например, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_6$-алкил)-, отдельно взятая часть может быть присоединена в любом подходящем положении указанного составного заместителя, например, $C_1$-$C_2$-алкокси часть может быть присоединена к любому подходящему атому углерода $C_1$-$C_6$-алкильной части указанной ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_6$-алкил)- группы. Дефис в начале или в конце такого составного заместителя указывает точку присоединения указанного составного заместителя

к остальной части молекулы. Если кольцо, содержащее атомы углерода и необязательно один или несколько гетероатомов, таких как, например, атомы азота, кислорода или серы, замещено заместителем, указанный заместитель может быть присоединен в любом подходящем положении указанного кольца, независимо от того, присоединен ли он к подходящему атому углерода и/или к подходящему гетероатому.

Термин "содержащий" или "включающий", при использовании в описании включает "состоящий из".

Если в настоящем тексте любой элемент упоминается в виде "как упомянуто в данной заявке", это означает, что он может быть упомянут в любом месте настоящего текста.

Термины, упомянутые в настоящем тексте, имеют следующие значения:

Термин "атом галогена" означает атом фтора, хлора, брома или йода, в частности, атом фтора, хлора или брома.

Термин "$C_1$-$C_6$-алкил" означает линейную или разветвленную, насыщенную, одновалентную углеводородную группу, имеющую 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, например, метильную, этильную, пропильную, изопропильную, бутильную, *втор*-бутильную, изобутильную, *трет*-бутильную, пентильную, изопентильную, 2-метилбутильную, 1-метилбутильную, 1-этилпропильную, 1,2-диметилпропильную, *нео*-пентильную, 1,1-диметилпропильную, гексильную, 1-метилпентильную, 2-метилпентильную, 3-метилпентильную, 4-метилпентильную, 1-этилбутильную, 2-этилбутильную, 1,1-диметилбутильную, 2,2-диметилбутильную, 3,3-диметилбутильную, 2,3-диметилбутильную, 1,2-диметилбутильную или 1,3-диметилбутильную группу, или ее изомер. В частности, указанная группа имеет 1, 2, 3, 4 или 5 атомов углерода ("$C_1$-$C_5$-алкил"), например, означает метильную, этильную, пропильную, изопропильную, бутильную, *втор*-бутильную, изобутильную, *трет*-бутильную, пентильную, изопентильную, 2-метилбутильную, 1-метилбутильную, 1-этилпропильную, 1,2-диметилпропильную, *нео*-пентильную или 1,1-диметилпропильную группу. Более конкретно, указанная группа имеет 1, 2, 3 или 4 атома углерода ("$C_1$-$C_4$-алкил"), например, означает метильную, этильную, пропильную, изопропильную, бутильную, *втор*-бутильную, изобутильную или *трет*-бутильную группу, более конкретно 1, 2 или 3 атома углерода ("$C_1$-$C_3$-алкил"), например, означает метильную, этильную, *н*-

пропильную или изопропильную группу, более конкретно 1 или 2 атома углерода ("$C_1$-$C_2$-алкил"), например, означает метильную или этильную группу.

Термин "$C_2$-$C_4$-алкил" означает линейную или разветвленную, насыщенную, одновалентную углеводородную группу, имеющую 2, 3 или 4 атома углерода, например, означает этильную, пропильную, изопропильную, бутильную, *втор*-бутильную, изобутильную или *трет*-бутильную группу.

Термин "$C_1$-$C_6$-гидроксиалкил" означает линейную или разветвленную, насыщенную, одновалентную углеводородную группу, где термин "$C_1$-$C_6$-алкил" определен выше, и в которой 1 или 2 атома водорода заменены на гидрокси группу(-ы), например, означает гидроксиметильную, 1-гидроксиэтильную, 2-гидроксиэтильную, 1,2-дигидроксиэтильную, 3-гидроксипропильную, 2-гидроксипропильную, 1-гидроксипропильную, 1-гидроксипропан-2-ильную, 2-гидроксипропан-2-ильную, 2,3-дигидроксипропильную, 1,3-дигидроксипропан-2-ильную, 3-гидрокси-2-метилпропильную, 2-гидрокси-2-метилпропильную, 1-гидрокси-2-метилпропильную, 1-гидроксибутильную, 2-гидроксибутильную, 3-гидроксибутильную, 4-гидроксибутильную группу, 1-гидроксипентильную, 2-гидроксипентильную, 3-гидроксипентильную, 4-гидроксипентильную, 5-гидроксипентильную, 1-гидроксигексильную, 2-гидроксигексильную, 3-гидроксигексильную, 4-гидроксигексильную, 5-гидроксигексильную, 6-гидроксигексильную группу, или ее изомер. В частности, указанная группа имеет 1, 2, 3 или 4 атома углерода ("$C_1$-$C_4$-гидроксиалкил"), например, означает гидроксиметильную, 1-гидроксиэтильную, 2-гидроксиэтильную, 1,2-дигидроксиэтильную, 3-гидроксипропильную, 2-гидроксипропильную, 1-гидроксипропильную, 1-гидроксипропан-2-ильную, 2-гидроксипропан-2-ильную, 2,3-дигидроксипропильную, 1,3-дигидроксипропан-2-ильную, 3-гидрокси-2-метилпропильную, 2-гидрокси-2-метилпропильную, 1-гидрокси-2-метилпропильную, 1-гидроксибутильную, 2-гидроксибутильную, 3-гидроксибутильную или 4-гидроксибутильную группу, или ее изомер.

Термин "$C_2$-$C_4$-гидроксиалкил" означает линейную или разветвленную, насыщенную, одновалентную углеводородную группу, имеющую 2, 3 или 4 атома углерода, где термин "$C_2$-$C_4$-алкил" определен выше, и в которой 1 или 2 атома водорода заменены на гидрокси группу(-ы), например, означает 1-гидроксиэтильную, 2-гидроксиэтильную, 1,2-дигидроксиэтильную, 3-гидроксипропильную, 2-гидроксипропильную, 1-гидроксипропильную, 1-

гидроксипропан-2-ильную, 2-гидроксипропан-2-ильную, 2,3-дигидроксипропильную, 1,3-дигидроксипропан-2-ильную, 3-гидрокси-2-метилпропильную, 2-гидрокси-2-метилпропильную, 1-гидрокси-2-метилпропильную, 1-гидроксибутильную, 2-гидроксибутильную, 3-гидроксибутильную или 4-гидроксибутильную группу, или ее изомер.

Термин "$C_1$-$C_6$-галогеналкил" означает линейную или разветвленную, насыщенную, одновалентную углеводородную группу, где термин "$C_1$-$C_6$-алкил" принимает значение согласно вышеприведенному определению, и в которой один или несколько атомов водорода заменен(-ы), одинаково или по-разному, на атом(-ы) галогена. В частности, указанный атом галогена означает атом фтора. Указанная $C_1$-$C_6$-галогеналкильная группа означает, например, фторметильную, дифторметильную, трифторметильную, 2-фторэтильную, 2,2-дифторэтильную, 2,2,2-трифторэтильную, пентафторэтильную, 3,3,3-трифторпропильную, 1,3-дифторпропан-2-ильную, 4,4,4-трифторбутильную, 5,5,5-трифторпентильную или 6,6,6-трифторгексильную группу. В частности, указанная группа имеет 1, 2, 3 или 4 атома углерода ("$C_1$-$C_4$-галогеналкил"), например, означает фторметильную, дифторметильную, трифторметильную, 2-фторэтильную, 2,2-дифторэтильную, 2,2,2-трифторэтильную, пентафторэтильную, 3,3,3-трифторпропильную, 1,3-дифторпропан-2-ильную или 4,4,4-трифторбутильную группу.

Термин "$C_1$-$C_6$-алкокси" означает линейную или разветвленную, насыщенную, одновалентную группу формулы ($C_1$-$C_6$-алкил)-O-, где термин "$C_1$-$C_6$-алкил" принимает значение согласно вышеприведенному определению, например, означает метокси, этокси, *н*-пропокси, изопропокси, *н*-бутокси, *втор*-бутокси, изобутокси, *трет*-бутокси, пентилокси, изопентилокси или *н*-гексилокси группу, или ее изомер. В частности, указанная группа имеет 1, 2, 3 или 4 атома углерода ("$C_1$-$C_4$-алкокси"), например, означает метокси, этокси, *н*-пропокси, изопропокси, *н*-бутокси, *втор*-бутокси, изобутокси или *трет*-бутокси группу.

Термин "$C_1$-$C_6$-галогеналкокси" означает линейную или разветвленную, насыщенную, одновалентную $C_1$-$C_6$-алкокси группу согласно вышеприведенному определению, в которой один или несколько атомов водорода заменен(-ы), одинаково или по-разному, на атом(-ы) галогена. В частности, указанный атом галогена означает атом фтора. Указанная $C_1$-$C_6$-

галогеналкокси группа означает, например, фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси или пентафторэтокси.

Термин "$C_2$-$C_6$-алкенил" означает линейную или разветвленную, одновалентную углеводородную группу, которая содержит одну или две двойные связи, и которая имеет 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, при этом следует понимать, что в случае, если указанная алкенильная группа содержит две двойные связи, то указанные двойные связи могут быть сопряжены друг с другом, или могут образовывать аллен. Указанная алкенильная группа означает, например, этенильную (или "винильную"), проп-2-ен-1-ильную (или "аллильную"), проп-1-ен-1-ильную, бут-3-енильную, бут-2-енильную, бут-1-енильную, пент-4-енильную, пент-3-енильную, пент-2-енильную, пент-1-енильную, гекс-5-енильную, гекс-4-енильную, гекс-3-енильную, гекс-2-енильную, гекс-1-енильную, проп-1-ен-2-ил (или "изопропенил"), 2-метилпроп-2-енильную, 1-метилпроп-2-енильную, 2-метилпроп-1-енильную, 1-метилпроп-1-енильную, 3-метилбут-3-енильную, 2-метилбут-3-енильную, 1-метилбут-3-енильную, 3-метилбут-2-енильную, 2-метилбут-2-енильную, 1-метилбут-2-енильную, 3-метилбут-1-енильную, 2-метилбут-1-енильную, 1-метилбут-1-енильную, 1,1-диметилпроп-2-енильную, 1-этилпроп-1-енильную, 1-пропилвинильную, 1-изопропилвинильную, 4-метилпент-4-енильную, 3-метилпент-4-енильную, 2-метилпент-4-енильную, 1-метилпент-4-енильную, 4-метилпент-3-енильную, 3-метилпент-3-енильную, 2-метилпент-3-енильную, 1-метилпент-3-енильную, 4-метилпент-2-енильную, 3-метилпент-2-енильную, 2-метилпент-2-енильную, 1-метилпент-2-енильную, 4-метилпент-1-енильную, 3-метилпент-1-енильную, 2-метилпент-1-енильную, 1-метилпент-1-енильную, 3-этилбут-3-енильную, 2-этилбут-3-енильную, 1-этилбут-3-енильную, 3-этилбут-2-енильную, 2-этилбут-2-енильную, 1-этилбут-2-енильную, 3-этилбут-1-енильную, 2-этилбут-1-енильную, 1-этилбут-1-енильную, 2-пропилпроп-2-енильную, 1-пропилпроп-2-енильную, 2-изопропилпроп-2-енильную, 1-изопропилпроп-2-енильную, 2-пропилпроп-1-енильную, 1-пропилпроп-1-енильную, 2-изопропилпроп-1-енильную, 1-изопропилпроп-1-енильную, 3,3-диметилпроп-1-енильную, 1-(1,1-диметилэтил)этенильную, бута-1,3-диенильную, пента-1,4-диенильную или гекса-1,5-диенильную группу.

Термин "$C_2$-$C_6$-алкинил" означает линейную или разветвленную, одновалентную углеводородную группу, которая содержит одну тройную связь,

и которая содержит 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, в частности, 2, 3 или 4 атома углерода ("$C_2$-$C_4$-алкинил"). Указанная $C_2$-$C_6$-алкинильная группа означает, например, этинильную, проп-1-инильную, проп-2-инильную (или "пропаргильную"), бут-1-инильную, бут-2-инильную, бут-3-инильную, пент-1-инильную, пент-2-инильную, пент-3-инильную, пент-4-инильную, гекс-1-инильную, гекс-2-инильную, гекс-3-инильную, гекс-4-инильную, гекс-5-инильную, 1-метилпроп-2-инильную, 2-метилбут-3-инильную, 1-метилбут-3-инильную, 1-метилбут-2-инильную, 3-метилбут-1-инильную, 1-этилпроп-2-инильную, 3-метилпент-4-инильную, 2-метилпент-4-инильную, 1-метилпент-4-инильную, 2-метилпент-3-инильную, 1-метилпент-3-инильную, 4-метилпент-2-инильную, 1-метилпент-2-инильную, 4-метилпент-1-инильную, 3-метилпент-1-инильную, 2-этилбут-3-инильную, 1-этилбут-3-инильную, 1-этилбут-2-инильную, 1-пропилпроп-2-инильную, 1-изопропилпроп-2-инильную, 2,2-диметилбут-3-инильную, 1,1-диметилбут-3-инильную, 1,1-диметилбут-2-инильную или 3,3-диметилбут-1-инильную группу.

Термин "$C_3$-$C_6$-циклоалкил" означает насыщенное, одновалентное, моноциклическое углеводородное кольцо, которое содержит 3, 4, 5 или 6 атомов углерода. Указанная $C_3$-$C_6$-циклоалкильная группа означает, например, циклопропильную, циклобутильную, циклопентильную или циклогексильную группу. В частности, указанная группа имеет 3, 4 или 5 атомов углерода ("$C_3$-$C_5$-циклоалкил"), например, означает циклопропильную, циклобутильную или циклопентильную группу. В частности, указанная группа имеет 3 или 4 атома углерода ("$C_3$-$C_4$-циклоалкил"), например, означает циклопропильную или циклобутильную группу.

Термин "$C_4$-$C_6$-циклоалкенил" означает моноциклическое углеводородное кольцо, которое содержит 4, 5 или 6 атомов углерода и одну двойную связь. В частности, указанное кольцо содержит 5 или 6 атомов углерода ("$C_5$-$C_6$-циклоалкенил"). Указанная $C_4$-$C_6$-циклоалкенильная группа означает, например, моноциклическое углеводородное кольцо, например, циклобутенильную, циклопентенильную, циклогексенильную или циклогептенильную группу.

Термин "$C_3$-$C_6$-циклоалкилокси" означает насыщенную, одновалентную группу формулы ($C_3$-$C_6$-циклоалкил)-O-, где термин "$C_3$-$C_6$-циклоалкил" принимает значение согласно вышеприведенному определению, например,

означает циклопропилокси, циклобутилокси, циклопентилокси или циклогексилокси группу.

Термин "4-7-членный гетероциклоалкил" означает моноциклический, насыщенный гетероцикл, который имеет 4, 5, 6 или 7 кольцевых атомов в сумме и который содержит один или два одинаковых или различных кольцевых гетероатома из ряда N, O и S.

Указанная гетероциклоалкильная группа, без ограничения перечисленным, может представлять собой 4-членное кольцо, такое как, например, азетидинил, оксетанил или тиетанил; или 5-членное кольцо, такое как, например, тетрагидрофуранил, 1,3-диоксоланил, тиоланил, пирролидинил, имидазолидинил, пиразолидинил, 1,1-диоксидотиоланил, 1,2-оксазолидинил, 1,3-оксазолидинил или 1,3-тиазолидинил; или 6-членное кольцо, такое как, например, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, пиперидинил, морфолинил, дитианил, тиоморфолинил, пиперазинил, 1,3-диоксанил, 1,4-диоксанил или 1,2-оксазинанил; или 7-членное кольцо, такое как, например, азепанил, 1,4-диазепанил или 1,4-оксазепанил.

Термин "5-7-членный гетероциклоалкенил" означает моноциклический, ненасыщенный, неароматический гетероцикл, который имеет 5, 6 или 7 кольцевых атомов в сумме и который содержит одну или две двойные связи, и один или два одинаковых или различных кольцевых гетероатома из ряда N, O и S.

Указанная гетероциклоалкенильная группа означает, например, 4*H*-пиранил, 2*H*-пиранил, 2,5-дигидро-1*H*-пирролил, [1,3]диоксолил, 4*H*-[1,3,4]тиадиазинил, 2,5-дигидрофуранил, 2,3-дигидрофуранил, 2,5-дигидротиофенил, 2,3-дигидротиофенил, 4,5-дигидрооксазолил или 4*H*-[1,4]тиазинил.

Термин "(4-7-членный гетероциклоалкил)окси" означает моноциклический, насыщенный гетероциклоалкил формулы (4-7-членный гетероциклоалкил)-O-, где термин "4-7-членный гетероциклоалкил" принимает значение согласно вышеприведенному определению.

Термин "азотосодержащая 4-7-членная гетероциклоалкильная группа" означает моноциклический, насыщенный гетероцикл, который имеет 4, 5, 6 или 7 кольцевых атомов в сумме и который содержит один кольцевой атом азота и необязательно один дополнительный кольцевой гетероатом из ряда N, O и S.

Указанная азотосодержащая 4-7-членная гетероциклоалкильная группа, без ограничения перечисленным, может представлять собой 4-членное кольцо, такое как, например, азетидинил; или 5-членное кольцо, такое как, например, пирролидинил, имидазолидинил, пиразолидинил, 1,2-оксазолидинил, 1,3-оксазолидинил или 1,3-тиазолидинил; или 6-членное кольцо, такое как, например, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, пиперазинил, или 1,2-оксазинанил; или 7-членное кольцо, такое как, например, азепанил, 1,4-диазепанил или 1,4-оксазепанил.

Термин "гетероарил" означает одновалентное, моноциклическое или бициклическое ароматическое кольцо, которое имеет 5, 6, 8, 9 или 10 кольцевых атомов ("5-10-членная гетероарильная" группа) и которое содержит по меньшей мере один кольцевой гетероатом и необязательно один два или три дополнительных кольцевых гетероатома из ряда: N, O и/или S, и которое присоединено через кольцевой атом углерода.

Указанная гетероарильная группа может представлять собой 5-членную гетероарильную группу, такую как, например, тиенил, фуранил, пирролил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, пиразолил, изоксазолил, изотиазолил, оксадиазолил, триазолил, тиадиазолил или тетразолил; или 6-членную гетероарильную группу, такую как, например, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил или триазинил; или 9-членную гетероарильную группу, такую как, например, бензофуранил, бензотиенил, бензоксазолил, бензизоксазолил, бензимидазолил, бензотиазолил, бензотриазолил, тиазолопиридинил, индазолил, индолил, изоиндолил, индолизинил или пуринил; или 10-членную гетероарильную группу, такую как, например, хинолинил, хиназолинил, изохинолинил, циннолинил, фталазинил, хиноксалинил или птеридинил.

В общем, и если не указано иное, гетероарильные или гетероариленовые группы включают все возможные их изомерные формы, например: таутомеры и позиционные изомеры относительно места присоединения к остальной части молекулы. Таким образом, для некоторых иллюстративных неограничивающих примеров, термин пиридинил включает пиридин-2-ил, пиридин-3-ил и пиридин-4-ил; или термин тиенил включает тиен-2-ил и тиен-3-ил.

Используемый в настоящем тексте термин "$C_1$-$C_6$", например, в контексте определения "$C_1$-$C_6$-алкила", "$C_1$-$C_6$-галогеналкила", "$C_1$-$C_6$-гидроксиалкила",

"$C_1$-$C_6$-алкокси" или "$C_1$-$C_6$-галогеналкокси" означает алкильную группу, имеющую конечное число атомов углерода от 1 до 6, т.е. 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода.

Более того, используемый в настоящей заявке термин "$C_3$-$C_8$", например, в контексте определения "$C_3$-$C_6$-циклоалкила", означает циклоалкильную группу, имеющую конечное число атомов углерода от 3 до 6, т.е. 3, 4, 5 или 6 атомов углерода.

В случаях, когда задан диапазон значений, указанный диапазон охватывает каждое значение и поддиапазон в пределах указанного диапазона.

Например:

"$C_1$-$C_6$" охватывает $C_1$, $C_2$, $C_3$, $C_4$, $C_5$, $C_6$, $C_1$-$C_6$, $C_1$-$C_5$, $C_1$-$C_4$, $C_1$-$C_3$, $C_1$-$C_2$, $C_2$-$C_6$, $C_2$-$C_5$, $C_2$-$C_4$, $C_2$-$C_3$, $C_3$-$C_6$, $C_3$-$C_5$, $C_3$-$C_4$, $C_4$-$C_6$, $C_4$-$C_5$ и $C_5$-$C_6$;

"$C_2$-$C_6$" охватывает $C_2$, $C_3$, $C_4$, $C_5$, $C_6$, $C_2$-$C_6$, $C_2$-$C_5$, $C_2$-$C_4$, $C_2$-$C_3$, $C_3$-$C_6$, $C_3$-$C_5$, $C_3$-$C_4$, $C_4$-$C_6$, $C_4$-$C_5$ и $C_5$-$C_6$;

"$C_3$-$C_6$" охватывает $C_3$, $C_4$, $C_5$, $C_6$, $C_3$-$C_6$, $C_3$-$C_5$, $C_3$-$C_4$, $C_4$-$C_6$, $C_4$-$C_5$ и $C_5$-$C_6$.

Используемый в данной заявке термин "уходящая группа" означает атом или группу атомов, который(-ая) замещается в химической реакции в виде стабильных частиц, увлекающих с собой связывающие электроны. В частности, такую уходящую группу выбирают из группы, включающей: галогенид, в частности, фторид, хлорид, бромид или йодид, (метилсульфонил)окси, [(трифторметил)сульфонил]окси, [(нонафторбутил)сульфонил]окси, (фенилсульфонил)окси, [(4-метилфенил)сульфонил]окси, [(4-бромфенил)сульфонил]окси, [(4-нитрофенил)сульфонил]окси, [(2-нитрофенил)сульфонил]окси, [(4-изопропилфенил)сульфонил]окси, [(2,4,6-триизопропилфенил)сульфонил]окси, [(2,4,6-триметилфенил)сульфонил]окси, [(4-*трет*-бутилфенил)сульфонил]окси и [(4-метоксифенил)сульфонил]окси.

Соединения общей формулы (I) могут существовать в виде изотопных вариантов. Таким образом, изобретение включает один или несколько изотопных вариантов соединений общей формулы (I), в частности, содержащих дейтерий соединений общей формулы (I).

Термин "изотопный вариант" соединения или реагента определяют как соединение, демонстрирующее не природное относительное содержание одного или нескольких изотопов, которые составляют такое соединение.

Термин "изотопный вариант соединения общей формулы (I)" определяют как соединение общей формулы (I), демонстрирующее не природное относительное содержание одного или нескольких изотопов, которые составляют такое соединение.

Выражение "не природное относительное содержание" означает относительное содержание такого изотопа, которое является более высоким, чем его распространенность в природе. Сведенья касательно распространенностей изотопов в природе, упоминаемых в данном контексте, описаны в документе "Isotopic Compositions of the Elements 1997", Pure Appl. Chem., 70(1), 217-235, 1998.

Примеры таких изотопов включают стабильные и радиоактивные изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, хлора, брома и йода, такие как $^{2}H$ (дейтерий), $^{3}H$ (тритий), $^{11}C$, $^{13}C$, $^{14}C$, $^{15}N$, $^{17}O$, $^{18}O$, $^{32}P$, $^{33}P$, $^{33}S$, $^{34}S$, $^{35}S$, $^{36}S$, $^{18}F$, $^{36}Cl$, $^{82}Br$, $^{123}I$, $^{124}I$, $^{125}I$, $^{129}I$ и $^{131}I$, соответственно.

Что касается лечения и/или профилактики нарушений, указанных в данной заявке, изотопные варианты соединений общей формулы (I) предпочтительно содержат дейтерий ("содержащие дейтерий соединения общей формулы (I)"). Изотопные варианты соединений общей формулы (I), в которые были включены один или несколько радиоактивных изотопов, таких как $^{3}H$ или $^{14}C$, являются полезными, например, для изучения распределения лекарственного препарата и/или субстрата в ткани. Эти изотопы являются особенно предпочтительными благодаря легкости их включения и способности к обнаружению. В соединение общей формулы (I) могут быть включены позитронно-активные изотопы, такие как $^{18}F$ или $^{11}C$. Такие изотопные варианты соединений общей формулы (I) являются полезными для применения в *in vivo* визуализации. Содержащие дейтерий и содержащие $^{13}C$ соединения общей формулы (I) можно применять в масс-спектрометрических анализах в контексте доклинических или клинических исследований.

Изотопные варианты соединений общей формулы (I) обычно можно получить методами, известными специалисту в данной области, такими как методы, описанные на схемах и/или в примерах в данной заявке, путем замены реагента на изотопный вариант указанного реагента, предпочтительно на реагент, содержащий дейтерий. В зависимости от желательных мест дейтерирования, в некоторых случаях дейтерий из $D_2O$ может быть введен либо

непосредственно в соединения, либо в реагенты, которые являются полезными для синтеза таких соединений. Газообразный дейтерий также является полезным реагентом для введения дейтерия в молекулы. Быстрым путем для введения дейтерия является каталитическое дейтерирование олефиновых связей и ацетиленовых связей. Металлические катализаторы (т.е. Pd, Pt и Rh) в присутствии газообразного дейтерия можно применять для прямого обмена водорода на дейтерий в функциональных группах, содержащих углеводородные группы. Множество дейтерированных реагентов и структурных элементов для синтеза являются коммерчески доступными от таких компаний, как, например, C/D/N Isotopes, Квебек, Канада; Cambridge Isotope Laboratories Inc., Андовер, Массачусетс, США; и CombiPhos Catalysts, Inc., Принстон, Нью-Джерси, США.Термин "содержащее дейтерий соединение общей формулы (I)" определяют как соединение общей формулы (I), в котором один или несколько атомов водорода заменен(-ы) на один или несколько атом(-ов) дейтерия и где относительное содержание дейтерия в каждом дейтерированном положении такого соединения общей формулы (I) выше, чем распространенность дейтерия в природе, которая составляет приблизительно 0.015%. В частности, в содержащем дейтерий соединении общей формулы (I) относительное содержание дейтерия в каждом дейтерированном положении такого соединения общей формулы (I) составляет выше чем 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% или 80%, предпочтительно выше чем 90%, 95%, 96% или 97%, еще более предпочтительно в указанном(-ых) положении(-ях) содержание дейтерия составляет выше чем 98% или 99%. Следует понимать, что относительное содержание дейтерия в каждом дейтерированном положении не зависит от относительного содержания дейтерия в другом(-их) дейтерированном(-ых) положении(-ях).

Селективное введение одного или нескольких атома(-ов) дейтерия в соединение общей формулы (I) может изменить физико-химические свойства (такие как, например, кислотность [C. L. Perrin, и др., J. Am. Chem. Soc., 2007, 129, 4490], основность [C. L. Perrin и др., J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 9641], липофильность [B. Testa и др., Int. J. Pharm., 1984, 19(3), 271]) и/или метаболический профиль молекулы и может привести к изменениям отношения количеств исходного соединения к метаболитам или количеств образующихся метаболитов. Такие изменения могут привести к определенным терапевтическим

преимуществам и, следовательно, могут быть предпочтительными при некоторых обстоятельствах. Сообщалось о снижении скорости метаболизма и метаболическом переключении, при котором было изменено соотношение метаболитов (A. E. Mutlib и др., Toxicol. Appl. Pharmacol., 2000, 169, 102). Эти изменения в воздействии исходного лекарственного препарата и метаболитов могут иметь важные последствия в отношении фармакодинамики, переносимости и эффективности содержащего дейтерий соединения общей формулы (I). В некоторых случаях, замещение на дейтерий уменьшает или устраняет образование нежелательного или токсичного метаболита и увеличивает образование целевого метаболита (например, Nevirapine: A. M. Sharma и др., Chem. Res. Toxicol., 2013, 26, 410; Efavirenz: A. E. Mutlib и др., Toxicol. Appl. Pharmacol., 2000, 169, 102). В других случаях, основным эффектом дейтерирования является снижение скорости системного клиренса. В результате этого биологическое время полужизни соединения увеличивается. Потенциальные клинические преимущества будут включать способность к поддержанию одинакового системного воздействия с уменьшенными пиковыми уровнями и повышенными остаточными уровнями. Это может привести к уменьшению побочных действий и повышению эффективности, в зависимости от соотношения фармакокинетических/фармакодинамических свойств конкретного соединения. Примерами для такого действия дейтерия являются препараты ML-337 (C. J. Wenthur и др., J. Med. Chem., 2013, 56, 5208) и оданакатиб (K. Kassahun и др., WO2012/112363). Сообщалось также о других случаях, в которых сниженные скорости метаболизма приводят к увеличению воздействия лекарственного препарата без изменения скорости системного клиренса (например, рофекоксиб: F. Schneider и др., Arzneim. Forsch. / Drug. Res., 2006, 56, 295; Telaprevir: F. Maltais и др., J. Med. Chem., 2009, 52, 7993). Дейтерированные лекарственные препараты, демонстрирующие это действие, могут характеризоваться пониженными требованиями к дозировке (например, меньшее число доз или более низкая доза для достижения желаемого действия) и/или могут приводить к снижению метаболических нагрузок.

Соединение общей формулы (I) может иметь несколько потенциальных мест атаки для протекания метаболизма. Для оптимизации вышеописанных воздействий на физико-химические свойства и метаболический профиль могут быть выбраны содержащие дейтерий соединения общей формулы (I), которые

имеют определенную схему обмена одного или нескольких атомов дейтерий-водород. В частности, атом(-ы) дейтерия содержащего(-их) дейтерий соединения(-й) общей формулы (I) присоединяют к атому углерода и/или располагают в тех положениях такого соединения общей формулы (I), которые являются местами атаки метаболизирующих ферментов, таких как, например, цитохром $P_{450}$.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение касается содержащего дейтерий соединения общей формулы (I), имеющего 1, 2, 3 или 4 атома дейтерия, в частности, 1, 2 или 3 атома дейтерия.

Если в настоящей заявке используется форма множественного числа для слов соединения, соли, полиморфы, гидраты, сольваты и т.п., то это также следует понимать как одно соединение, соль, полиморф, изомер, гидрат, сольват или т.п.

Под "стабильным соединением" или "стабильной структурой" подразумевают соединение, которое достаточно устойчиво, чтобы выдержать выделение до пригодной степени чистоты из реакционной смеси и приготовление из него эффективного терапевтического средства.

Соединения настоящего изобретения, в зависимости от расположения и природы различных требуемых заместителей, необязательно содержат один или несколько асимметричных центров. При этом, один или несколько асимметричных атомов углерода могут присутствовать в (R) или (S) конфигурации, что может привести к рацемическим смесям в случае одного асимметричного центра, и диастереомерным смесям в случае нескольких асимметричных центров. В определенных случаях, возможно, чтобы асимметрия также присутствовала вследствие ограничения вращения вокруг данной связи, например, центральной связи, соединяющей два замещенных ароматических кольца указанных соединений.

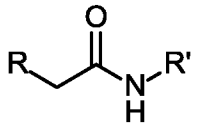
Предпочтительными соединениями являются те, которые продуцируют более желательную биологическую активность. Разделенные, чистые или частично очищенные изомеры и стереоизомеры или рацемические смеси или диастереомерные смеси соединений настоящего изобретения также включены в объем настоящего изобретения. Очистку и разделение таких веществ можно выполнить с помощью стандартных методик, известных в данной области.

Оптические изомеры можно получить путем разделения рацемических смесей с помощью обычных способов, например, путем образования диастереоизомерных солей с использованием оптически активной кислоты или основания, или образования ковалентных диастереомеров. Примерами подходящих кислот являются винная, диацетилвинная, дитолуоилвинная и камфорсульфоновая кислота. Смеси диастереоизомеров могут быть разделены на их отдельные диастереомеры на основе их физических и/или химических различий с помощью методов, известных в данной области, например, с помощью хроматографии или фракционной кристаллизации. Оптически активные основания или кислоты затем высвобождают из разделенных диастереоизомерных солей. Другой способ разделения оптических изомеров включает использование хиральной хроматографии (например, ВЭЖХ колонок с хиральной фазой), с обычной дериватизацией, оптимально выбранной для максимального разделения энантиомеров, или без нее. Подходящие ВЭЖХ колонки с хиральной фазой являются коммерчески доступными, в частности, такие колонки производит фирма Daicel, например, Chiracel OD и Chiracel OJ, например, среди многих других, обычно выбираемых. Также пригодны методы ферментативного разделения, с дериватизацией или без нее. Оптически активные соединения настоящего изобретения также можно получить с помощью хирального синтеза, используя оптически активные исходные вещества.

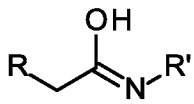
С целью разграничить друг от друга различные типы изомеров дается ссылка на правила IUPAC, раздел E (Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976).

Настоящее изобретение включает все возможные стереоизомеры соединений настоящего изобретения в виде отдельных стереоизомеров, или в виде любой смеси указанных стереоизомеров, например, (R)- или (S)- изомеров, в любом соотношении. Выделения отдельного стереоизомера, например, отдельного энантиомера или отдельного диастереомера, соединения настоящего изобретения достигают с помощью любого подходящего метода уровня техники, такого как, например, хроматография, в особенности хиральная хроматография.

Более того, соединения настоящего изобретения могут существовать в виде таутомеров. Например, соединения настоящего изобретения могут содержать амидный фрагмент и могут существовать в виде амида или имидокислоты, или даже смеси любых количеств двух таутомеров, а именно:




амид




имидокислота

Настоящее изобретение включает все возможные таутомеры соединений настоящего изобретения в виде отдельных таутомеров, или в виде любой смеси указанных таутомеров, в любом соотношении.

Более того, соединения настоящего изобретения могут существовать в виде N-оксидов, которые определяются тем, что по меньшей мере один атом азота соединений настоящего изобретения окислен. Настоящее изобретение включает все такие возможные N-оксиды.

Настоящее изобретение также охватывает пригодные формы соединений настоящего изобретения, такие как метаболиты, гидраты, сольваты, пролекарства, соли, в частности, фармацевтически приемлемые соли и/или продукты совместного осаждения.

Соединения настоящего изобретения могут существовать в виде гидрата, или в виде сольвата, где соединения настоящего изобретения содержат полярные растворители, в частности воду, метанол или этанол, например, в качестве структурного элемента кристаллической решетки соединений. Количество полярных растворителей, в частности воды, может находиться в стехиометрическом или нестехиометрическом соотношении. В случае стехиометрических сольватов, например, гидрата, возможны геми-(полу-), моно-, сескви-, ди-, три-, тетра-, пента- и т.д. сольваты или гидраты, соответственно. Настоящее изобретение включает все такие гидраты или сольваты.

Более того, соединения настоящего изобретения могут существовать в свободной форме, например, в виде свободного основания или в виде свободной кислоты, или в виде цвиттериона, или могут существовать в форме соли. Указанная соль может быть любой солью, либо органической, либо неорганической солью присоединения, в частности, любой фармацевтически приемлемой органической или неорганической солью присоединения, которую обычно используют в фармацевтике, или которую используют, например, для выделения или очистки соединений настоящего изобретения.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к соли присоединения неорганической или органической кислоты к соединению настоящего изобретения. Например, см. S. M. Berge и др. "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19.

Подходящая фармацевтически приемлемая соль соединения настоящего изобретения может представлять собой, например, соль присоединения кислоты к соединению настоящего изобретения, несущему атом азота, в цепи или в кольце, например, который является достаточно основным, такую как соль присоединения неорганической кислоты, или "минеральной кислоты", такой как, например, хлористоводородная, бромистоводородная, йодистоводородная, серная, сульфаминовая, бисерная, фосфорная или азотная кислота, или органической кислоты, такой как, например, муравьиная, уксусная, ацетоуксусная, пировиноградная, трифторуксусная, пропионовая, масляная, гексановая, гептановая, ундекановая, лауриновая, бензойная, салициловая, 2-(4-гидроксибензоил)-бензойная, камфорная, коричная, циклопентанпропионовая, диглюконовая, 3-гидрокси-2-нафтойная, никотиновая, памоевая, пектиновая, 3-фенилпропионовая, пивалевая, 2-гидроксиэтансульфоновая, итаконовая, трифторметансульфоновая, додецилсерная, этансульфоновая, бензолсульфоновая, *пара*-толуолсульфоновая, метансульфоновая, 2-нафталинсульфоновая, нафталиндисульфоновая, камфорсульфоновая кислота, лимонная, винная, стеариновая, молочная, щавелевая, малоновая, янтарная, яблочная, адипиновая, альгиновая, малеиновая, фумаровая, D-глюконовая, миндальная, аскорбиновая, глюкогептановая, глицерофосфорная, аспарагиновая, сульфосалициловая или тиоциановая кислота.

Более того, другая подходящая фармацевтически приемлемая соль соединения настоящего изобретения, которое является достаточно кислым, представляет собой соль щелочного металла, например, соль натрия или калия, соль щелочноземельного металла, например, соль кальция, магния или стронция, или соль алюминия или цинка, или соль аммония, полученная из аммиака или из органического первичного, вторичного или третичного амина, имеющего от 1 до 20 атомов углерода, такого как этиламин, диэтиламин, триэтиламин, этилдиизопропиламин, моноэтаноламин, диэтаноламин, триэтаноламин, дициклогексиламин, диметиламиноэтанол, диэтиламиноэтанол, трис(гидроксиметил)аминометан, прокаин, дибензиламин, N-метилморфолин,

аргинин, лизин, 1,2-этилендиамин, N-метилпиперидин, N-метилглюкамин, N,N-диметилглюкамин, N-этилглюкамин, 1,6-гександиамин, глюкозамин, саркозин, серинол, 2-амино-1,3-пропандиол, 3-амино-1,2-пропандиол, 4-амино-1,2,3-бутантриол, или соль с четвертичным аммониевым ионом, содержащим от 1 до 20 атомов углерода, таким как тетраметиламмоний, тетраэтиламмоний, тетра(*н*-пропил)аммоний, тетра(*н*-бутил)аммоний, N-бензил-N,N,N-триметиламмоний, холин или бензалконий.

Специалистам в данной области также понятно, что соли присоединения кислоты к заявленным соединениям можно получить по реакции соединений с подходящей неорганической или органической кислотой с помощью любого из ряда известных методов. Альтернативно, соли щелочных и щелочноземельных металлов с кислыми соединениями настоящего изобретения получают по реакции соединений настоящего изобретения с подходящим основанием с помощью ряда известных методов.

Настоящее изобретение включает все возможные соли соединений настоящего изобретения в виде отдельных солей или в виде любой смеси указанных солей в любом соотношении.

В настоящем тексте, в частности, в "Экспериментальной части", в случае описания синтеза промежуточных соединений и примеров настоящего изобретения, когда соединение упоминается в виде солевой формы с соответствующим(-ей) основанием или кислотой, подразумевается, что точный стехиометрический состав указанной солевой формы, полученной с помощью соответствующего способа получения и/или очистки, является, в большинстве случаев, неизвестным.

Если не указано иное, суффиксы к химическим названиям или структурным формулам, относящимся к солям, такие как "гидрохлорид", "трифторацетат", "натриевая соль", или "x HCl", "x $CF_3COOH$", "x $Na^+$", например, означают солевую форму, стехиометрия которой точно не определена.

Это аналогично применимо к случаям, в которых промежуточные соединения синтеза или иллюстративные соединения или их соли были получены, с помощью описанных способов получения и/или очистки, в виде сольватов, таких как гидраты с (если он определенного типа) неизвестным стехиометрическим составом.

Более того, настоящее изобретение включает все возможные кристаллические формы, или полиморфы, соединений настоящего изобретения, либо в виде отдельных полиморфов, либо в виде смеси более чем одного полиморфа в любом соотношении.

Более того, настоящее изобретение также включает пролекарства соединений в соответствии с изобретением. Термин "пролекарства" в настоящей заявке означает соединения, которые сами могут быть биологически активными или неактивными, но превращаются (например, метаболически или гидролитически) в соединения в соответствии с изобретением во время их нахождения в организме.

Изобретение дополнительно включает все возможные клатраты циклодекстринов, т.е. альфа-, бета- или гамма-циклодекстрины, гидроксипропил-бета-циклодекстрины, метилбетациклодекстрины.

В соответствии со вторым вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^1$ представляет собой группу, выбранную из

циано, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(H)CH_3$, $-C(=O)N(H)C_2H_5$, $-C(=O)N(CH_3)_2$ и $-C(=O)OR^{15}$,

$R^2$ представляет собой группу, выбранную из

фенила, нафтила и 5-10-членного гетероарила,

где 5-10-членная гетероарильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 5-10-членной гетероарильной группы,

и

где фенильная, нафтильная и 5-10-членная гетероарильная группы необязательно замещены один, два, три или четыре раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, $C_1$-$C_6$-гидроксиалкила, $C_1$-$C_4$-галогеналкила, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_4$-алкила)-, $C_1$-$C_4$-алкокси, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_4$-алкокси)-, $C_1$-$C_4$-галогеналкокси, $C_3$-$C_5$-циклоалкилокси, фенокси, $-SR^{14}$, $-S(=O)R^{14}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-P(=O)(R^{14})_2$, циано, гидрокси, $-N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)R^{11}$, $-N(R^{12})C(=O)R^{13}$, $-N(R^{12})S(=O)_2R^{14}$, $-N=S(=NH)(R^{14})_2$, $-N=S(=O)(R^{14})_2$, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-7-членного

гетероциклоалкенила, (4-7-членный гетероциклоалкил)окси, фенила и 5- или 6-членного гетероарила,

или два заместителя указанной фенильной группы, когда они присоединены к расположенным рядом атомам кольца, необязательно присоединены друг к другу таким образом, что они вместе образуют группу, выбранную из

$-(CH_2)_3-$, $-CH_2-CH(OH)-CH_2-$, $-(CH_2)_4-$, $-O-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2-O-$, $-CH_2-CH(CH_3)-O-$, $-CH_2-O-CH_2-$, $-O-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_3-O-$, $-CH_2-O-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2-O-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$, $-O-C(CH_3)_2-O-$, $-O-(CH_2)_2-O-$, $-N(R^{18})-C(=O)-(C(R^{18})(R^{19}))_m-$, $-N(R^{18})-C(=O)-(C(CH_2)_3)-$, $-N(R^{18})-(C(R^{18})(R^{19}))_m-$, $-N(R^{18})-C(=O)-O-$ и $-N(R^{18})-C(=O)-N(R^{18})-$,

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа и 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа присоединены к остальной части молекулы через атом углерода указанных 4-7-членной гетероциклоалкильной группы и 5-7-членной гетероциклоалкенильной группы,

и

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа, 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа и (4-7-членный гетероциклоалкил)окси группа необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, $-N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где указанные $C_1$-$C_6$-алкильная и $C_1$-$C_4$-алкокси группы необязательно замещены группой, выбранной из $C_3$-$C_4$-циклоалкила, фенила и 4-7-членного гетероциклоалкила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, $-N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где фенильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$, и

где $C_3$-$C_4$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

циано и гидрокси,

и

где указанная $C_3$-$C_5$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или $C_1$-$C_4$-алкильной группы,

и

где указанные фенильная, фенокси и 5- или 6-членная гетероарильная группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$,

$R^3$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_2$-$C_4$-алкенила, $C_2$-$C_4$-алкинила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, $C_4$-$C_5$-циклоалкенила, $C_1$-$C_4$-гидроксиалкила, $C_1$-$C_4$-галогеналкила, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_4$-алкила)-, $C_1$-$C_4$-алкокси, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_4$-алкокси)-, $C_1$-$C_4$-галогеналкокси, $C_3$-$C_5$-циклоалкилокси, фенокси, -$SR^{14}$, -$S(=O)R^{14}$, -$S(=O)_2R^{14}$, циано, гидрокси, -$N(R^9)(R^{10})$, -$C(=O)N(R^9)(R^{10})$, -$C(=O)R^{11}$, -$N(R^{12})C(=O)R^{13}$, -$N(R^{12})S(=O)_2R^{14}$, -$N=S(=NH)(R^{14})_2$, -$N=S(=O)(R^{14})_2$, -$P(=O)(R^{14})_2$, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкенила, (4-7-членный гетероциклоалкил)окси, фенила и 5- или 6-членного гетероарила,

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа и 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа присоединены к остальной части молекулы через атом углерода указанных 4-7-членной гетероциклоалкильной группы и 5-7-членной гетероциклоалкенильной группы,

и

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа, 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа и (4-7-членный гетероциклоалкил)окси группа необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, -$N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где указанные $C_1$-$C_6$-алкильная, $C_2$-$C_4$-алкенильная, $C_2$-$C_4$-алкинильная и $C_1$-$C_4$-алкокси группы необязательно замещены группой, выбранной из $C_3$-$C_4$-циклоалкила, фенила и 4-7-членного гетероциклоалкила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, -$N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где фенильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$,

и

где $C_3$-$C_4$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

циано и гидрокси,

и

где указанная $C_2$-$C_4$-алкенильная группа необязательно замещена $C_1$-$C_4$-галогеналкильной группой,

и

где указанные $C_3$-$C_5$-циклоалкильная и $C_4$-$C_5$-циклоалкенильная группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_4$-алкила и $C_1$-$C_4$-галогеналкила,

и

где указанные фенильная, фенокси и 5- или 6-членная гетероарильная группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и $-N(R^9)(R^{10})$,

$R^4$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_1$-$C_6$-галогеналкила, $C_2$-$C_4$-алкенила, $C_2$-$C_4$-алкинила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, $C_4$-$C_5$-циклоалкенила, $C_1$-$C_5$-гидроксиалкила, $C_1$-$C_4$-галогеналкила, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_4$-алкила)-, $C_1$-$C_4$-алкокси, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_4$-алкокси)-, $C_1$-$C_4$-галогеналкокси, -O-($C_1$-$C_4$-алкил)-$C(=O)OR^{15}$, -O-($C_1$-$C_4$-алкил)-$C(=O)N(R^9)(R^{10})$, $C_3$-$C_5$-циклоалкилокси, $-S(=O)R^{14}$, $-S(=O)_2R^{14}$, циано, нитро, гидрокси, $-N(R^9)(R^{10})$, $-N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{16})(R^{20})$, $-C(=O)N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)R^{11}$, $-N(R^{12})C(=O)R^{13}$, $-N(R^{12})S(=O)_2R^{14}$, $-N=S(=NH)(R^{14})_2$, $-N=S(=O)(R^{14})_2$, $-P(=O)(R^{14})_2$, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкенила, (4-7-членный гетероциклоалкил)окси, фенила и 5- или 6-членного гетероарила,

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа и 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа присоединены к остальной части молекулы через атом углерода указанных 4-7-членной гетероциклоалкильной группы и 5-7-членной гетероциклоалкенильной группы,

и

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа, 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа и (4-7-членный гетероциклоалкил)окси группа необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, $-N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где указанные $C_1$-$C_6$-алкильная, $C_2$-$C_4$-алкенильная, $C_2$-$C_4$-алкинильная и $C_1$-$C_4$-алкокси группы необязательно замещены группой, выбранной из $C_3$-$C_4$-циклоалкила и 4-7-членного гетероциклоалкила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, -$N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где фенильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$,

и

где $C_3$-$C_4$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

циано и гидрокси,

и

где указанная $C_1$-$C_4$-алкокси группа необязательно замещена оксиран-2-ильной группой,

и

где указанные $C_3$-$C_5$-циклоалкильная и $C_4$-$C_6$-циклоалкенильная группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или $C_1$-$C_4$-алкильной группы,

и

где указанные фенильная и 5- или 6-членная гетероарильная группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$,

$R^5$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_5$-алкила, $C_2$-$C_4$-алкенила, $C_2$-$C_4$-алкинила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, $C_4$-$C_5$-циклоалкенила, $C_1$-$C_4$-гидроксиалкила, $C_1$-$C_4$-галогеналкила, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_4$-алкила)-, $C_1$-$C_4$-алкокси, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_2$-$C_4$-алкокси)-, $C_1$-$C_4$-галогеналкокси, $C_3$-$C_5$-циклоалкилокси, фенокси, -$SR^{14}$, -$S(=O)R^{14}$, -$S(=O)_2R^{14}$, циано, гидрокси, -$N(R^9)(R^{10})$, -$C(=O)N(R^9)(R^{10})$, -$C(=O)R^{11}$, -$N(R^{12})C(=O)R^{13}$, -$N(R^{12})S(=O)_2R^{14}$, -$N=S(=NH)(R^{14})_2$, -$N=S(=O)(R^{14})_2$, -$P(=O)(R^{14})_2$, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкенила, (4-7-членный гетероциклоалкил)окси, фенила и 5- или 6-членного гетероарила,

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа и 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа присоединены к остальной части молекулы через атом углерода указанных 4-7-членной гетероциклоалкильной группы и 5-7-членной гетероциклоалкенильной группы,

и

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа, 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа и (4-7-членный гетероциклоалкил)окси группа необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, -$N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где указанные $C_1$-$C_5$-алкильная, $C_2$-$C_4$-алкенильная, $C_2$-$C_4$-алкинильная и $C_1$-$C_4$-алкокси группы необязательно замещены группой, выбранной из $C_3$-$C_4$-циклоалкила, фенила и 4-7-членного гетероциклоалкила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, -$N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где фенильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$,

и

где $C_3$-$C_4$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

циано и гидрокси,

и

где указанные $C_3$-$C_5$-циклоалкильная и $C_4$-$C_5$-циклоалкенильная группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или $C_1$-$C_4$-алкильной группы,

и

где указанные фенильная, фенокси и 5- или 6-членная гетероарильная группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$,

$R^6$ представляет собой атом водорода или атом фтора, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_1$-$C_4$-гидроксиалкила, $C_1$-$C_4$-алкокси, гидрокси и оксо,

$R^7$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_1$-$C_4$-алкокси, гидрокси и циано,

$R^8$ представляет собой группу, выбранную из

метила и этила,

$R^9$ и $R^{10}$ представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_2$-$C_4$-гидроксиалкила, N≡C-($C_1$-$C_4$-алкила)-, ($C_1$-$C_4$-алкокси)-($C_2$-$C_4$-алкила)-, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и $C_2$-$C_4$-галогеналкила,

или

$R^9$ и $R^{10}$ вместе с азотом, к которому они присоединены, представляют собой азотосодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу,

где указанная азотосодержащая 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, гидрокси и оксо,

или два заместителя, которые присоединены к одному и тому же атому углерода указанной азотосодержащей 4-7-членной гетероциклоалкильной группы, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, представляют собой 4-7-членную гетероциклоалкильную группу,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, $C_1$-$C_4$-галогеналкила, гидрокси и оксо,

$R^{11}$ представляет собой атом водорода или группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_1$-$C_4$-гидроксиалкила, $C_1$-$C_4$-галогеналкила, фенила и 5- или 6-членного гетероарила,

где указанные фенильная группа и 5- или 6-членная гетероарильная группа необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -N($R^9$)($R^{10}$),

$R^{12}$ представляет собой атом водорода или $C_1$-$C_4$-алкильную группу,

$R^{13}$ представляет собой атом водорода или группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила, фенила и 5- или 6-членного гетероарила,

где указанные фенильная группа и 5- или 6-членная гетероарильная группа необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$,

$R^{14}$ представляет собой группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_1$-$C_4$-галогеналкила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, фенила и 5- или 6-членного гетероарила,

где указанные фенильная группа и 5- или 6-членная гетероарильная группа необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$,

$R^{15}$ представляет собой атом водорода или $C_1$-$C_4$-алкильную группу,

$R^{16}$ представляет собой атом водорода или группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и $C_2$-$C_4$-галогеналкила,

$R^{17}$ представляет собой 4-7-членную гетероциклоалкильную группу,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, $C_1$-$C_4$-алкокси, гидрокси и оксо,

и

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

$R^{18}$ представляет собой атом водорода или группу, выбранную из метила и этила,

$R^{19}$ представляет собой атом водорода или группу, выбранную из метила и этила,

$R^{20}$ представляет собой (4-7-членный гетероциклоалкил)-($C_1$-$C_4$-алкильную)- группу,

где (4-7-членная гетероциклоалкильная) часть указанной группы необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, $C_1$-$C_4$-алкокси, гидрокси и оксо,

m представляет собой целое число, выбранное из 1, 2 и 3,

и

n представляет собой целое число, выбранное из 1, 2 и 3,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В соответствии с одной вариацией второго варианта осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^1$ представляет собой группу, выбранную из

циано, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(H)CH_3$, $-C(=O)N(H)C_2H_5$, $-C(=O)N(CH_3)_2$ и $-C(=O)OR^{15}$,

$R^2$ представляет собой группу, выбранную из

фенила, нафтила и 5-10-членного гетероарила,

где 5-10-членная гетероарильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 5-10-членной гетероарильной группы,

и

где фенильная, нафтильная и 5-10-членная гетероарильная группы необязательно замещены один, два, три или четыре раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, $C_1$-$C_6$-гидроксиалкила, $C_1$-$C_4$-галогеналкила, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_4$-алкила)-, $C_1$-$C_4$-алкокси, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_4$-алкокси)-, $C_1$-$C_4$-галогеналкокси, $C_3$-$C_5$-циклоалкилокси, фенокси, $-SR^{14}$, $-S(=O)R^{14}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-P(=O)(R^{14})_2$, циано, гидрокси, $-N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)R^{11}$, $-N(R^{12})C(=O)R^{13}$, $-N(R^{12})S(=O)_2R^{14}$, $-N=S(=NH)(R^{14})_2$, $-N=S(=O)(R^{14})_2$, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкенила, (4-7-членный гетероциклоалкил)окси, фенила и 5- или 6-членного гетероарила,

или два заместителя указанной фенильной группы, когда они присоединены к расположенным рядом атомам кольца, необязательно присоединены друг к другу таким образом, что они вместе образуют группу, выбранную из

$-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-O-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2-O-$, $-CH_2-O-CH_2-$, $-O-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_3-O-$, $-CH_2-O-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2-O-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ и $-O-(CH_2)_2-O-$,

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа и 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа присоединены к остальной части молекулы через атом углерода указанных 4-7-членной гетероциклоалкильной группы и 5-7-членной гетероциклоалкенильной группы,

и

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа, 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа и (4-7-членный гетероциклоалкил)окси группа необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, -$N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где указанные $C_1$-$C_6$-алкильная и $C_1$-$C_4$-алкокси группы необязательно замещены группой, выбранной из $C_3$-$C_4$-циклоалкила, фенила и 4-7-членного гетероциклоалкила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, -$N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где фенильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$, и

где $C_3$-$C_4$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

циано и гидрокси,

и

где указанная $C_3$-$C_5$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или $C_1$-$C_4$-алкильной группы,

и

где указанные фенильная, фенокси и 5- или 6-членная гетероарильная группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$,

$R^3$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_2$-$C_4$-алкенила, $C_2$-$C_4$-алкинила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, $C_4$-$C_5$-циклоалкенила, $C_1$-$C_4$-гидроксиалкила, $C_1$-$C_4$-галогеналкила, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_4$-алкила)-, $C_1$-$C_4$-алкокси, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_4$-алкокси)-, $C_1$-$C_4$-галогеналкокси, $C_3$-$C_5$-циклоалкилокси, фенокси, -$SR^{14}$, -$S(=O)R^{14}$, -$S(=O)_2R^{14}$, циано, гидрокси, -$N(R^9)(R^{10})$, -$C(=O)N(R^9)(R^{10})$, -$C(=O)R^{11}$, -$N(R^{12})C(=O)R^{13}$, -$N(R^{12})S(=O)_2R^{14}$, -$N=S(=NH)(R^{14})_2$, -$N=S(=O)(R^{14})_2$, -$P(=O)(R^{14})_2$, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкенила, (4-7-членный гетероциклоалкил)окси, фенила и 5- или 6-членного гетероарила,

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа и 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа присоединены к остальной части молекулы через атом углерода указанных 4-7-членной гетероциклоалкильной группы и 5-7-членной гетероциклоалкенильной группы,

и

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа, 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа и (4-7-членный гетероциклоалкил)окси группа необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, -$N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где указанные $C_1$-$C_6$-алкильная, $C_2$-$C_4$-алкенильная, $C_2$-$C_4$-алкинильная и $C_1$-$C_4$-алкокси группы необязательно замещены группой, выбранной из $C_3$-$C_4$-циклоалкила, фенила и 4-7-членного гетероциклоалкила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, -$N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где фенильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$,

и

где $C_3$-$C_4$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

циано и гидрокси,

и

где указанные $C_3$-$C_5$-циклоалкильная и $C_4$-$C_5$-циклоалкенильная группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или $C_1$-$C_4$-алкильной группы,

и

где указанные фенильная, фенокси и 5- или 6-членная гетероарильная группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$,

$R^4$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_2$-$C_4$-алкенила, $C_2$-$C_4$-алкинила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, $C_4$-$C_5$-циклоалкенила, $C_1$-$C_5$-гидроксиалкила, $C_1$-$C_4$-галогеналкила, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_4$-алкила)-, $C_1$-$C_4$-алкокси, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_4$-алкокси)-, $C_1$-$C_4$-галогеналкокси, $C_3$-$C_5$-циклоалкилокси, -$S(=O)R^{14}$, -$S(=O)_2R^{14}$, циано, гидрокси, -$N(R^9)(R^{10})$, -$N(R^{16})(R^{17})$, -$C(=O)N(R^9)(R^{10})$, -$C(=O)R^{11}$, -$N(R^{12})C(=O)R^{13}$,

$-N(R^{12})S(=O)_2R^{14}$, $-N=S(=NH)(R^{14})_2$, $-N=S(=O)(R^{14})_2$, $-P(=O)(R^{14})_2$, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкенила, (4-7-членный гетероциклоалкил)окси, фенила и 5- или 6-членного гетероарила,

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа и 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа присоединены к остальной части молекулы через атом углерода указанных 4-7-членной гетероциклоалкильной группы и 5-7-членной гетероциклоалкенильной группы,

и

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа, 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа и (4-7-членный гетероциклоалкил)окси группа необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, $-N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где указанные $C_1$-$C_6$-алкильная, $C_2$-$C_4$-алкенильная, $C_2$-$C_4$-алкинильная и $C_1$-$C_4$-алкокси группы необязательно замещены группой, выбранной из $C_3$-$C_4$-циклоалкила и 4-7-членного гетероциклоалкила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, $-N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где фенильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и $-N(R^9)(R^{10})$,

и

где $C_3$-$C_4$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

циано и гидрокси,

и

где указанные $C_3$-$C_5$-циклоалкильная и $C_4$-$C_6$-циклоалкенильная группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или $C_1$-$C_4$-алкильной группы,

и

где указанные фенильная и 5- или 6-членная гетероарильная группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и $-N(R^9)(R^{10})$,

$R^5$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_5$-алкила, $C_2$-$C_4$-алкенила, $C_2$-$C_4$-алкинила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, $C_4$-$C_5$-циклоалкенила, $C_1$-$C_4$-гидроксиалкила, $C_1$-$C_4$-галогеналкила, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_4$-алкила)-, $C_1$-$C_4$-алкокси, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_2$-$C_4$-алкокси)-, $C_1$-$C_4$-галогеналкокси, $C_3$-$C_5$-циклоалкилокси, фенокси, $-SR^{14}$, $-S(=O)R^{14}$, $-S(=O)_2R^{14}$, циано, гидрокси, $-N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)R^{11}$, $-N(R^{12})C(=O)R^{13}$, $-N(R^{12})S(=O)_2R^{14}$, $-N=S(=NH)(R^{14})_2$, $-N=S(=O)(R^{14})_2$, $-P(=O)(R^{14})_2$, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкенила, (4-7-членный гетероциклоалкил)окси, фенила и 5- или 6-членного гетероарила,

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа и 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа присоединены к остальной части молекулы через атом углерода указанных 4-7-членной гетероциклоалкильной группы и 5-7-членной гетероциклоалкенильной группы,

и

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа, 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа и (4-7-членный гетероциклоалкил)окси группа необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, -$N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где указанные $C_1$-$C_5$-алкильная, $C_2$-$C_4$-алкенильная, $C_2$-$C_4$-алкинильная и $C_1$-$C_4$-алкокси группы необязательно замещены группой, выбранной из $C_3$-$C_4$-циклоалкила, фенила и 4-7-членного гетероциклоалкила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, -$N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где фенильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$,

и

где $C_3$-$C_4$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

циано и гидрокси,

и

где указанные $C_3$-$C_5$-циклоалкильная и $C_4$-$C_5$-циклоалкенильная группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или $C_1$-$C_4$-алкильной группы,

и

где указанные фенильная, фенокси и 5- или 6-членная гетероарильная группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$,

$R^6$ представляет собой атом водорода или атом фтора, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_1$-$C_4$-гидроксиалкила, $C_1$-$C_4$-алкокси, гидрокси и оксо,

$R^7$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_1$-$C_4$-алкокси, гидрокси и циано,

$R^8$ представляет собой группу, выбранную из

метила и этила,

$R^9$ и $R^{10}$ представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила, ($C_1$-$C_4$-алкокси)-($C_2$-$C_4$-алкила)-, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и $C_2$-$C_4$-галогеналкила,

или

$R^9$ и $R^{10}$ вместе с азотом, к которому они присоединены, представляют собой азотосодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу,

где указанная азотосодержащая 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, гидрокси и оксо,

или два заместителя, которые присоединены к одному и тому же атому углерода указанной азотосодержащей 4-7-членной гетероциклоалкильной группы, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, представляют собой 4-7-членную гетероциклоалкильную группу,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, $C_1$-$C_4$-галогеналкила, гидрокси и оксо,

$R^{11}$ представляет собой атом водорода или группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_1$-$C_4$-гидроксиалкила, $C_1$-$C_4$-галогеналкила, фенила и 5- или 6-членного гетероарила,

где указанные фенильная группа и 5- или 6-членная гетероарильная группа необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$,

$R^{12}$ представляет собой атом водорода или $C_1$-$C_4$-алкильную группу,

$R^{13}$ представляет собой атом водорода или группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила, фенила и 5- или 6-членного гетероарила,

где указанные фенильная группа и 5- или 6-членная гетероарильная группа необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$,

$R^{14}$ представляет собой группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_1$-$C_4$-галогеналкила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, фенила и 5- или 6-членного гетероарила,

где указанные фенильная группа и 5- или 6-членная гетероарильная группа необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$,

$R^{15}$ представляет собой атом водорода или $C_1$-$C_4$-алкильную группу,

$R^{16}$ представляет собой атом водорода или группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и $C_2$-$C_4$-галогеналкила,

$R^{17}$ представляет собой 4-7-членную гетероциклоалкильную группу,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, $C_1$-$C_4$-алкокси, гидрокси и оксо,

и

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

n представляет собой целое число, выбранное из 1, 2 и 3,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В соответствии третьим вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^1$ представляет собой группу, выбранную из

циано, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(H)CH_3$, $-C(=O)N(H)C_2H_5$, $-C(=O)N(CH_3)_2$ и $-C(=O)OR^{15}$,

$R^2$ представляет собой группу, выбранную из

фенила, нафтила и 5-10-членного гетероарила,

где 5-10-членная гетероарильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 5-10-членной гетероарильной группы,

и

где фенильная, нафтильная и 5-10-членная гетероарильная группы необязательно замещены один, два, три или четыре раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, $C_1$-$C_4$-галогеналкила, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_2$-алкила)-, $C_1$-$C_4$-алкокси, $C_1$-$C_4$-галогеналкокси, фенокси, $-S(=O)_2R^{14}$, $-P(=O)(R^{14})_2$, циано, гидрокси, $-N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)R^{11}$, $-N(R^{12})C(=O)R^{13}$, $-N(R^{12})S(=O)_2R^{14}$, $-N=S(=O)(R^{14})_2$, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила и 5- или 6-членного гетероарила,

или два заместителя указанной фенильной группы, когда они присоединены к расположенным рядом атомам кольца, необязательно присоединены друг к другу таким образом, что они вместе образуют группу, выбранную из

$-CH_2-CH(OH)-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-O-$, $-O-C(CH_3)_2-O-$, $-N(R^{18})-C(=O)-(C(R^{18})(R^{19}))_m-$, $-N(R^{18})-C(=O)-(C(CH_2)_3)-$, $-N(R^{18})-(C(R^{18})(R^{19}))_m-$, $-N(R^{18})-C(=O)-O-$ и $-N(R^{18})-C(=O)-N(R^{18})-$,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где указанная $C_1$-$C_4$-алкокси группа необязательно замещена группой, выбранной из фенила и 4-7-членного гетероциклоалкила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где фенильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$,

и

где указанные фенильная, фенокси и 5- или 6-членная гетероарильная группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$,

$R^3$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_2$-$C_4$-алкенила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_4$-алкила)-, $C_1$-$C_4$-алкокси, $C_1$-$C_4$-галогеналкокси, $C_3$-$C_5$-циклоалкилокси, -$S(=O)_2R^{14}$, циано, гидрокси, -$N(R^9)(R^{10})$, -$C(=O)N(R^9)(R^{10})$, -$P(=O)(R^{14})_2$, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкенила, (4-7-членный гетероциклоалкил)окси и фенила,

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа и 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа присоединены к остальной части молекулы через атом углерода указанных 4-7-членной гетероциклоалкильной группы и 5-7-членной гетероциклоалкенильной группы,

и

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа, 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа и (4-7-членный гетероциклоалкил)окси группа необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, -$N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где указанные $C_1$-$C_6$-алкильная и $C_1$-$C_4$-алкокси группы необязательно замещены группой, выбранной из $C_3$-$C_4$-циклоалкила и 4-7-членного гетероциклоалкила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, -$N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где $C_3$-$C_4$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

циано и гидрокси,

и

где указанная $C_2$-$C_4$-алкенильная группа необязательно замещена $C_1$-$C_4$-галогеналкильной группой,

и

где указанная $C_3$-$C_5$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_4$-алкила и $C_1$-$C_4$-галогеналкила,

$R^4$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_1$-$C_6$-галогеналкила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_4$-алкила)-, $C_1$-$C_4$-алкокси, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_4$-алкокси)-, -O-($C_1$-$C_4$-алкил)-$C(=O)OR^{15}$, -O-($C_1$-$C_4$-алкил)-$C(=O)N(R^9)(R^{10})$, $C_3$-$C_5$-циклоалкилокси, -$S(=O)_2R^{14}$, циано, нитро, гидрокси, -$N(R^9)(R^{10})$, -$N(R^{16})(R^{17})$, -$N(R^{16})(R^{20})$, -$N=S(=NH)(R^{14})_2$, -$N=S(=O)(R^{14})_2$, -$P(=O)(R^{14})_2$, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкенила, (4-7-членный гетероциклоалкил)окси и фенила,

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа и 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа присоединены к остальной части молекулы через атом углерода указанных 4-7-членной гетероциклоалкильной группы и 5-7-членной гетероциклоалкенильной группы,

и

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа, 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа и (4-7-членный гетероциклоалкил)окси группа необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, -$N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где указанные $C_1$-$C_6$-алкильная и $C_1$-$C_4$-алкокси группы необязательно замещены группой, выбранной из $C_3$-$C_4$-циклоалкила и 4-7-членного гетероциклоалкила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, -$N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где $C_3$-$C_4$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

циано и гидрокси,

и

где указанная $C_1$-$C_4$-алкокси группа необязательно замещена оксиран-2-ильной группой,

и

где указанная $C_3$-$C_5$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или $C_1$-$C_4$-алкильной группы,

и

где указанная фенильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и $-N(R^9)(R^{10})$,

$R^5$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_5$-алкила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, $C_1$-$C_4$-алкокси, $C_3$-$C_5$-циклоалкилокси, $-S(=O)_2R^{14}$, циано, гидрокси, $-N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)R^{11}$, $-N(R^{12})C(=O)R^{13}$, $-N(R^{12})S(=O)_2R^{14}$, $-N=S(=NH)(R^{14})_2$, $-N=S(=O)(R^{14})_2$, $-P(=O)(R^{14})_2$, 4-7-членного гетероциклоалкила и (4-7-членный гетероциклоалкил)окси,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа, 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа и (4-7-членный гетероциклоалкил)окси группа необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, $-N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где указанные $C_1$-$C_5$-алкильная и $C_1$-$C_4$-алкокси группы необязательно замещены группой, выбранной из $C_3$-$C_4$-циклоалкила, фенила и 4-7-членного гетероциклоалкила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, -$N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где фенильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$,

и

где $C_3$-$C_4$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

циано и гидрокси,

и

где указанная $C_3$-$C_5$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или $C_1$-$C_4$-алкильной группы,

$R^6$ представляет собой атом водорода или группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_1$-$C_4$-гидроксиалкила, $C_1$-$C_4$-алкокси, гидрокси и оксо,

$R^7$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_1$-$C_4$-алкокси и гидрокси,

$R^8$ представляет собой группу, выбранную из

метила и этила,

$R^9$ и $R^{10}$ представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_2$-$C_4$-гидроксиалкила, N≡C-($C_1$-$C_4$-алкила)-, ($C_1$-$C_4$-алкокси)-($C_2$-$C_4$-алкила)- и $C_3$-$C_4$-циклоалкила,

или

$R^9$ и $R^{10}$ вместе с азотом, к которому они присоединены, представляют собой азотосодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу,

где указанная азотосодержащая 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, гидрокси и оксо,

или два заместителя, которые присоединены к одному и тому же атому углерода указанной азотосодержащей 4-7-членной гетероциклоалкильной группы, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, представляют собой 4-7-членную гетероциклоалкильную группу,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, $C_1$-$C_4$-галогеналкила, гидрокси и оксо,

$R^{11}$ представляет собой атом водорода или группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила и $C_1$-$C_4$-галогеналкила,

$R^{12}$ представляет собой атом водорода,

$R^{13}$ представляет собой фенильную группу,

$R^{14}$ представляет собой группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила и фенила,

где указанная фенильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и $-N(R^9)(R^{10})$,

$R^{15}$ представляет собой атом водорода или $C_1$-$C_4$-алкильную группу,

и

$R^{16}$ представляет собой атом водорода или $C_1$-$C_4$-алкильную группу,

$R^{17}$ представляет собой 4-7-членную гетероциклоалкильную группу,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза $C_1$-$C_4$-алкильной группой,

и

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

$R^{18}$ представляет собой атом водорода или метильную группу,

$R^{19}$ представляет собой атом водорода или метильную группу,

$R^{20}$ представляет собой (4-7-членный гетероциклоалкил)-($C_1$-$C_4$-алкильную)- группу,

где (4-7-членная гетероциклоалкильная) часть указанной группы необязательно замещена один или два раза $C_1$-$C_4$-алкильной группой,

m представляет собой целое число, выбранное из 1 и 2,

и

n представляет собой целое число, выбранное из 1, 2 и 3,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В соответствии с одной вариацией третьего варианта осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^1$ представляет собой группу, выбранную из

циано, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(H)CH_3$, $-C(=O)N(H)C_2H_5$, $-C(=O)N(CH_3)_2$ и $-C(=O)OR^{15}$,

$R^2$ представляет собой группу, выбранную из

фенила, нафтила и 5-10-членного гетероарила,

где 5-10-членная гетероарильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 5-10-членной гетероарильной группы,

и

где фенильная, нафтильная и 5-10-членная гетероарильная группы необязательно замещены один, два, три или четыре раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, $C_1$-$C_4$-галогеналкила, $C_1$-$C_4$-алкокси, $C_1$-$C_4$-галогеналкокси, фенокси, $-S(=O)_2R^{14}$, $-P(=O)(R^{14})_2$, циано, гидрокси, $-N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)R^{11}$, $-N(R^{12})C(=O)R^{13}$, $-N(R^{12})S(=O)_2R^{14}$, $-N=S(=O)(R^{14})_2$ и фенила,

где указанная $C_1$-$C_4$-алкокси группа необязательно замещена фенильной группой,

где фенильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$,

$R^3$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_4$-алкила)-, $C_1$-$C_4$-алкокси, $C_3$-$C_5$-циклоалкилокси, -$S(=O)_2R^{14}$, циано, гидрокси, -$N(R^9)(R^{10})$, -$P(=O)(R^{14})_2$, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкенила, (4-7-членный гетероциклоалкил)окси и фенила,

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа и 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа присоединены к остальной части молекулы через атом углерода указанных 4-7-членной гетероциклоалкильной группы и 5-7-членной гетероциклоалкенильной группы,

и

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа, 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа и (4-7-членный гетероциклоалкил)окси группа необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, -$N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где указанные $C_1$-$C_6$-алкильная и $C_1$-$C_4$-алкокси группы необязательно замещены группой, выбранной из $C_3$-$C_4$-циклоалкила и 4-7-членного гетероциклоалкила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, -$N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где $C_3$-$C_4$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

циано и гидрокси,

и

где указанная $C_3$-$C_5$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или $C_1$-$C_4$-алкильной группы,

$R^4$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_4$-алкила)-, $C_1$-$C_4$-алкокси, $C_3$-$C_5$-циклоалкилокси, $-S(=O)_2R^{14}$, циано, $-N(R^9)(R^{10})$, $-N(R^{16})(R^{17})$, $-N=S(=NH)(R^{14})_2$, $-N=S(=O)(R^{14})_2$, $-P(=O)(R^{14})_2$, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкенила, (4-7-членный гетероциклоалкил)окси и фенила,

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа и 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа присоединены к остальной части молекулы через атом углерода указанных 4-7-членной гетероциклоалкильной группы и 5-7-членной гетероциклоалкенильной группы,

и

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа, 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа и (4-7-членный гетероциклоалкил)окси группа необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, $-N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где указанные $C_1$-$C_6$-алкильная и $C_1$-$C_4$-алкокси группы необязательно замещены группой, выбранной из $C_3$-$C_4$-циклоалкила и 4-7-членного гетероциклоалкила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, -$N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где $C_3$-$C_4$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

циано и гидрокси,

и

где указанная $C_3$-$C_5$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или $C_1$-$C_4$-алкильной группы,

и

где указанная фенильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$,

$R^5$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_5$-алкила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, $C_1$-$C_4$-алкокси, $C_3$-$C_5$-циклоалкилокси, -$S(=O)_2R^{14}$, циано, гидрокси, -$N(R^9)(R^{10})$, -$C(=O)N(R^9)(R^{10})$, -$C(=O)R^{11}$, -$N(R^{12})C(=O)R^{13}$, -$N(R^{12})S(=O)_2R^{14}$, -$N=S(=NH)(R^{14})_2$, -$N=S(=O)(R^{14})_2$, -$P(=O)(R^{14})_2$, 4-7-членного гетероциклоалкила и (4-7-членный гетероциклоалкил)окси,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа и (4-7-членный гетероциклоалкил)окси группа необязательно замещены один, два или три раза,

причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, -$N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где указанные $C_1$-$C_5$-алкильная и $C_1$-$C_4$-алкокси группы необязательно замещены группой, выбранной из $C_3$-$C_4$-циклоалкила, фенила и 4-7-членного гетероциклоалкила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, -$N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где фенильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$,

и

где $C_3$-$C_4$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

циано и гидрокси,

и

где указанная $C_3$-$C_5$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или $C_1$-$C_4$-алкильной группы,

$R^6$ представляет собой атом водорода или группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_1$-$C_4$-гидроксиалкила, $C_1$-$C_4$-алкокси, гидрокси и оксо,

$R^7$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила и гидрокси,

$R^8$ представляет собой группу, выбранную из

метила и этила,

$R^9$ и $R^{10}$ представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или $C_1$-$C_4$-алкильную группу,

или

$R^9$ и $R^{10}$ вместе с азотом, к которому они присоединены, представляют собой азотосодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу,

где указанная азотосодержащая 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, гидрокси и оксо,

или два заместителя, которые присоединены к одному и тому же атому углерода указанной азотосодержащей 4-7-членной гетероциклоалкильной группы, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, представляют собой 4-7-членную гетероциклоалкильную группу,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, $C_1$-$C_4$-галогеналкила, гидрокси и оксо,

$R^{11}$ представляет собой атом водорода или $C_1$-$C_4$-галогеналкильную группу,

$R^{12}$ представляет собой атом водорода,

$R^{13}$ представляет собой фенильную группу,

$R^{14}$ представляет собой группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила и фенила,

где указанная фенильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и $-N(R^9)(R^{10})$,

$R^{15}$ представляет собой атом водорода или $C_1$-$C_4$-алкильную группу,

$R^{16}$ представляет собой атом водорода или $C_1$-$C_4$-алкильную группу,

$R^{17}$ представляет собой 4-7-членную гетероциклоалкильную группу,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза $C_1$-$C_4$-алкильной группой,

и

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

n представляет собой целое число, выбранное из 1, 2 и 3,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В соответствии с четвертым вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^1$ представляет собой группу, выбранную из

циано, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(H)CH_3$ и $-C(=O)N(CH_3)_2$,

$R^2$ представляет собой группу, выбранную из

фенила, нафтила и 5-10-членного гетероарила,

где 5-10-членная гетероарильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 5-10-членной гетероарильной группы,

и

где фенильная, нафтильная и 5-10-членная гетероарильная группы необязательно замещены один, два, три или четыре раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, $C_1$-$C_4$-галогеналкила, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_2$-алкила)-, $C_1$-$C_4$-алкокси, $C_1$-$C_4$-галогеналкокси, фенокси, $-S(=O)_2R^{14}$, $-P(=O)(R^{14})_2$, циано, гидрокси, $-N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)R^{11}$, $-N(R^{12})C(=O)R^{13}$, $-N(R^{12})S(=O)_2R^{14}$, $-N=S(=O)(R^{14})_2$, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила и 5- или 6-членного гетероарила,

или два заместителя указанной фенильной группы, когда они присоединены к расположенным рядом атомам кольца, необязательно присоединены друг к другу таким образом, что они вместе образуют группу, выбранную из

$-CH_2-CH(OH)-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-O-$, $-O-C(CH_3)_2-O-$, $-N(R^{18})-C(=O)-(C(R^{18})(R^{19}))_m-$, $-N(R^{18})-C(=O)-(C(CH_2)_3)-$, $-N(R^{18})-(C(R^{18})(R^{19}))_m-$, $-N(R^{18})-C(=O)-O-$ и $-N(R^{18})-C(=O)-N(R^{18})-$, где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где указанная $C_1$-$C_4$-алкокси группа необязательно замещена группой, выбранной из 4-7-членного гетероциклоалкила и фенила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где указанные фенильная и 5- или 6-членная гетероарильная группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила и $C_1$-$C_2$-алкокси,

$R^3$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_2$-$C_4$-алкенила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_4$-алкила)-, $C_1$-$C_4$-алкокси, $C_1$-$C_4$-галогеналкокси, $C_3$-$C_5$-циклоалкилокси, $-S(=O)_2R^{14}$, циано, гидрокси, $-N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)N(R^9)(R^{10})$, $-P(=O)(R^{14})_2$, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкенила, (4-7-членный гетероциклоалкил)окси и фенила,

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа и 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа присоединены к остальной части молекулы через атом углерода указанных 4-7-членной гетероциклоалкильной группы и 5-7-членной гетероциклоалкенильной группы,

и

где указанные $C_1$-$C_6$-алкильная и $C_1$-$C_4$-алкокси группы необязательно замещены группой, выбранной из $C_3$-$C_4$-циклоалкила и 4-7-членного гетероциклоалкила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где $C_3$-$C_4$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза цианогруппой,

и

где указанная $C_2$-$C_4$-алкенильная группа необязательно замещена $C_1$-$C_4$-галогеналкильной группой,

и

где указанная $C_3$-$C_5$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_4$-алкила и $C_1$-$C_4$-галогеналкила,

$R^4$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_1$-$C_6$-галогеналкила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_4$-алкила)-, $C_1$-$C_4$-алкокси, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_4$-алкокси)-, -O-($C_1$-$C_4$-алкил)-C(=O)$OR^{15}$, -O-($C_1$-$C_4$-алкил)-C(=O)$N(R^9)(R^{10})$, $C_3$-$C_5$-циклоалкилокси, -$S(=O)_2R^{14}$, циано, нитро, гидрокси, -$N(R^9)(R^{10})$, -$N(R^{16})(R^{17})$, -$N(R^{16})(R^{20})$, -N=S(=NH)$(R^{14})_2$, -N=S(=O)$(R^{14})_2$, -P(=O)$(R^{14})_2$, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкенила, (4-7-членный гетероциклоалкил)окси и фенила,

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа и 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа присоединены к остальной части молекулы через атом углерода указанных 4-7-членной гетероциклоалкильной группы и 5-7-членной гетероциклоалкенильной группы,

и

где указанные $C_1$-$C_6$-алкильная и $C_1$-$C_4$-алкокси группы необязательно замещены группой, выбранной из $C_3$-$C_4$-циклоалкила и 4-7-членного гетероциклоалкила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где $C_3$-$C_4$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

циано и гидрокси,

и

где указанная $C_1$-$C_4$-алкокси группа необязательно замещена оксиран-2-ильной группой,

и

где указанная $C_3$-$C_5$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или $C_1$-$C_4$-алкильной группы,

$R^5$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_5$-алкила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, $C_1$-$C_4$-алкокси, $C_3$-$C_5$-циклоалкилокси, $-S(=O)_2R^{14}$, циано, гидрокси, $-N(R^9)(R^{10})$, 4-7-членного гетероциклоалкила и (4-7-членный гетероциклоалкил)окси,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

$R^6$ представляет собой атом водорода или группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила и $C_1$-$C_4$-гидроксиалкила,

$R^7$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_1$-$C_4$-алкокси и гидрокси,

$R^8$ представляет собой группу, выбранную из

метила и этила,

$R^9$ и $R^{10}$ представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_2$-$C_4$-гидроксиалкила, $N\equiv C$-($C_1$-$C_4$-алкила)-, ($C_1$-$C_4$-алкокси)-($C_2$-$C_4$-алкила)- и $C_3$-$C_4$-циклоалкила,

или

$R^9$ и $R^{10}$ вместе с азотом, к которому они присоединены, представляют собой азотосодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу,

где указанная азотосодержащая 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_4$-алкила, гидрокси и оксо,

или два заместителя, которые присоединены к одному и тому же атому углерода указанной азотосодержащей 4-7-членной гетероциклоалкильной группы, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, представляют собой 4-7-членную гетероциклоалкильную группу,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза $C_1$-$C_4$-алкильной группой,

$R^{11}$ представляет собой группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила и $C_1$-$C_4$-галогеналкила,

$R^{12}$ представляет собой атом водорода,

$R^{13}$ представляет собой фенильную группу,

$R^{14}$ представляет собой группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила и фенила,

$R^{15}$ представляет собой атом водорода или $C_1$-$C_4$-алкильную группу,

$R^{16}$ представляет собой атом водорода или $C_1$-$C_4$-алкильную группу,

$R^{17}$ представляет собой 4-7-членную гетероциклоалкильную группу,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза $C_1$-$C_4$-алкильной группой,

и

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

$R^{18}$ представляет собой атом водорода или метильную группу,

$R^{19}$ представляет собой атом водорода или метильную группу,

$R^{20}$ представляет собой (4-7-членный гетероциклоалкил)-($C_1$-$C_4$-алкильную)- группу,

где (4-7-членная гетероциклоалкильная) часть указанной группы необязательно замещена один или два раза $C_1$-$C_4$-алкильной группой,

m представляет собой целое число, выбранное из 1 и 2,

и

n представляет собой целое число, выбранное из 1, 2 и 3,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В соответствии с одной вариацией четвертого варианта осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^1$ представляет собой группу, выбранную из

циано, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(H)CH_3$ и $-C(=O)N(CH_3)_2$,

$R^2$ представляет собой группу, выбранную из

фенила, нафтила и 5-10-членного гетероарила,

где 5-10-членная гетероарильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 5-10-членной гетероарильной группы,

и

где фенильная, нафтильная и 5-10-членная гетероарильная группы необязательно замещены один, два, три или четыре раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, $C_1$-$C_4$-галогеналкила, $C_1$-$C_4$-алкокси, $C_1$-$C_4$-галогеналкокси, фенокси, $-S(=O)_2R^{14}$, $-P(=O)(R^{14})_2$, циано, гидрокси, $-N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)R^{11}$, $-N(R^{12})C(=O)R^{13}$, $-N(R^{12})S(=O)_2R^{14}$, $-N=S(=O)(R^{14})_2$ и фенила,

где указанная $C_1$-$C_4$-алкокси группа необязательно замещена фенильной группой,

$R^3$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_4$-алкила)-, $C_1$-$C_4$-алкокси, $C_3$-$C_5$-циклоалкилокси, $-S(=O)_2R^{14}$, циано, гидрокси, $-N(R^9)(R^{10})$, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкенила, (4-7-членный гетероциклоалкил)окси и фенила,

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа и 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа присоединены к остальной части молекулы через атом углерода указанных 4-7-членной гетероциклоалкильной группы и 5-7-членной гетероциклоалкенильной группы,

и

где указанные $C_1$-$C_6$-алкильная и $C_1$-$C_4$-алкокси группы необязательно замещены группой, выбранной из $C_3$-$C_4$-циклоалкила и 4-7-членного гетероциклоалкила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где $C_3$-$C_4$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза цианогруппой,

и

где указанная $C_3$-$C_5$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза атомом галогена,

$R^4$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_4$-алкила)-, $C_1$-$C_4$-алкокси, $C_3$-$C_5$-циклоалкилокси, $-S(=O)_2R^{14}$, циано, $-N(R^9)(R^{10})$, $-N(R^{16})(R^{17})$, $-N=S(=NH)(R^{14})_2$, $-N=S(=O)(R^{14})_2$, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкенила, (4-7-членный гетероциклоалкил)окси и фенила,

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа и 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа присоединены к остальной части молекулы через атом углерода указанных 4-7-членной гетероциклоалкильной группы и 5-7-членной гетероциклоалкенильной группы,

и

где указанные $C_1$-$C_6$-алкильная и $C_1$-$C_4$-алкокси группы необязательно замещены группой, выбранной из $C_3$-$C_4$-циклоалкила и 4-7-членного гетероциклоалкила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где $C_3$-$C_4$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

циано и гидрокси,

и

где указанная $C_3$-$C_5$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или $C_1$-$C_4$-алкильной группы,

$R^5$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_5$-алкила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, $C_1$-$C_4$-алкокси, $C_3$-$C_5$-циклоалкилокси, $-S(=O)_2R^{14}$, циано, гидрокси, $-N(R^9)(R^{10})$, 4-7-членного гетероциклоалкила и (4-7-членный гетероциклоалкил)окси,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

$R^6$ представляет собой атом водорода или группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила и $C_1$-$C_4$-гидроксиалкила,

$R^7$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила и гидрокси,

$R^8$ представляет собой группу, выбранную из

метила и этила,

$R^9$ и $R^{10}$ представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или $C_1$-$C_4$-алкильную группу,

или

$R^9$ и $R^{10}$ вместе с азотом, к которому они присоединены, представляют собой азотосодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу,

где указанная азотосодержащая 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_4$-алкила, гидрокси и оксо,

или два заместителя, которые присоединены к одному и тому же атому углерода указанной азотосодержащей 4-7-членной гетероциклоалкильной группы, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, представляют собой 4-7-членную гетероциклоалкильную группу,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза $C_1$-$C_4$-алкильной группой,

$R^{11}$ представляет собой $C_1$-$C_4$-галогеналкильную группу,

$R^{12}$ представляет собой атом водорода,

$R^{13}$ представляет собой фенильную группу,

$R^{14}$ представляет собой группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила и фенила,

$R^{16}$ представляет собой атом водорода или $C_1$-$C_4$-алкильную группу,

$R^{17}$ представляет собой 4-7-членную гетероциклоалкильную группу,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза $C_1$-$C_4$-алкильной группой,

и

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

n представляет собой целое число, выбранное из 1, 2 и 3,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В соответствии с пятым вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^1$ представляет собой группу, выбранную из

циано, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(H)CH_3$ и $-C(=O)N(CH_3)_2$,

$R^2$ представляет собой группу, выбранную из

фенила, 1-нафтила, 2-нафтила и 5-10-членного гетероарила,

где 5-10-членную гетероарильную группу выбирают из пиразолила, 1,2,4-оксадиазола, 1,3,4-оксадиазола, 1H-1,2,3-триазолила, 2H-1,2,3-триазолила, 1,3-тиазолила, пиридинила, пиразинила, индолила, бензотиофенила, бензофуранила, 1,3-бензоксазолила, индазолила, бензимидазолила, 1,3-бензотиазолила, пирроло[2,3-b]пиридинила, хинолинила, изохинолинила, хиноксалинила и 1,3-тиазоло[5,4-b]пиридинила,

и

где 5-10-членная гетероарильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 5-10-членной гетероарильной группы,

и

где фенильная, 1-нафтильная, 2-нафтильная и 5-10-членная гетероарильная группы необязательно замещены, один, два, три или четыре раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, $C_1$-$C_4$-галогеналкила, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_2$-алкила)-, $C_1$-$C_4$-алкокси, $C_1$-$C_4$-галогеналкокси, фенокси, $-S(=O)_2R^{14}$, $-P(=O)(R^{14})_2$, циано, гидрокси, $-N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)R^{11}$, $-N(R^{12})C(=O)R^{13}$, $-N(R^{12})S(=O)_2R^{14}$, $-N=S(=O)(R^{14})_2$, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила и пиридинила,

или два заместителя указанной фенильной группы, когда они присоединены к расположенным рядом атомам кольца, необязательно присоединены друг к другу таким образом, что они вместе образуют группу, выбранную из

$-CH_2-CH(OH)-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-O-$, $-O-C(CH_3)_2-O-$, $-NH-C(=O)-CH(CH_3)-$, $-N(CH_3)-C(=O)-C(CH_3)_2-$, $-NH-C(=O)-(C(CH_2)_3)-$, $-NH-CH_2-C(CH_3)_2-$, $-N(CH_3)-C(=O)-O-$ и $-N(CH_3)-C(=O)-N(CH_3)-$,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где указанная $C_1$-$C_4$-алкокси группа необязательно замещена группой, выбранной из 4-7-членного гетероциклоалкила и фенила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где указанная фенильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила и $C_1$-$C_2$-алкокси,

$R^3$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_2$-$C_4$-алкенила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_4$-алкила)-, $C_1$-$C_4$-алкокси, $C_1$-$C_4$-галогеналкокси, $C_3$-$C_5$-циклоалкилокси, $-S(=O)_2R^{14}$, циано, гидрокси, $-N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)N(R^9)(R^{10})$, $-P(=O)(R^{14})_2$, 4-7-

членного гетероциклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкенила, (4-7-членный гетероциклоалкил)окси и фенила,

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа и 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа присоединены к остальной части молекулы через атом углерода указанных 4-7-членной гетероциклоалкильной группы и 5-7-членной гетероциклоалкенильной группы,

и

где указанные $C_1$-$C_6$-алкильная и $C_1$-$C_4$-алкокси группы необязательно замещены группой, выбранной из $C_3$-$C_4$-циклоалкила и 4-7-членного гетероциклоалкила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где $C_3$-$C_4$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза цианогруппой,

и

где указанная $C_2$-$C_4$-алкенильная группа необязательно замещена $C_1$-$C_4$-галогеналкильной группой,

и

где указанная $C_3$-$C_5$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза атомом галогена или группой, выбранной из $C_1$-$C_4$-алкила и $C_1$-$C_4$-галогеналкила,

$R^4$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_1$-$C_6$-галогеналкила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_4$-алкила)-, $C_1$-$C_4$-алкокси, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_4$-алкокси)-, -O-$CH_2$-C(=O)$OR^{15}$, -O-$CH_2$-C(=O)$N(R^9)(R^{10})$, $C_3$-$C_5$-циклоалкилокси, -$S(=O)_2R^{14}$, циано, нитро, гидрокси, -$N(R^9)(R^{10})$, -$N(R^{16})(R^{17})$, -$N(R^{16})(R^{20})$, -N=S(=NH)$(R^{14})_2$, -N=S(=O)$(R^{14})_2$, -P(=O)$(R^{14})_2$, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкенила, (4-7-членный гетероциклоалкил)окси и фенила,

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа и 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа присоединены к остальной части молекулы

через атом углерода указанных 4-7-членной гетероциклоалкильной группы и 5-7-членной гетероциклоалкенильной группы,

и

где указанная $C_1$-$C_6$-алкильная и $C_1$-$C_4$-алкокси группы необязательно замещены группой, выбранной из $C_3$-$C_4$-циклоалкила и 4-7-членного гетероциклоалкила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где $C_3$-$C_4$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

циано и гидрокси,

и

где указанная $C_1$-$C_4$-алкокси группа необязательно замещена оксиран-2-ильной группой,

и

где указанная $C_3$-$C_5$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или $C_1$-$C_4$-алкильной группы,

$R^5$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_5$-алкила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, $C_1$-$C_4$-алкокси, $C_3$-$C_5$-циклоалкилокси, $-S(=O)_2R^{14}$, циано, гидрокси, $-N(R^9)(R^{10})$, 4-7-членного гетероциклоалкила и (4-7-членный гетероциклоалкил)окси,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

$R^6$ представляет собой атом водорода или группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила и $C_1$-$C_4$-гидроксиалкила,

$R^7$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_1$-$C_4$-алкокси и гидрокси,

$R^8$ представляет собой группу, выбранную из

метила и этила,

$R^9$ и $R^{10}$ представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_2$-$C_4$-гидроксиалкила, N≡C-($C_1$-$C_4$-алкила)-, ($C_1$-$C_4$-алкокси)-($C_2$-$C_4$-алкила)- и $C_3$-$C_4$-циклоалкила,

или

$R^9$ и $R^{10}$ вместе с азотом, к которому они присоединены, представляют собой азотосодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу,

где указанная азотосодержащая 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_4$-алкила, гидрокси и оксо,

или два заместителя, которые присоединены к одному и тому же атому углерода указанной азотосодержащей 4-7-членной гетероциклоалкильной группы, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, представляют собой 4-7-членную гетероциклоалкильную группу,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза $C_1$-$C_4$-алкильной группой,

$R^{11}$ представляет собой группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила и $C_1$-$C_4$-галогеналкила,

$R^{12}$ представляет собой атом водорода,

$R^{13}$ представляет собой фенильную группу,

$R^{14}$ представляет собой группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила и фенила,

$R^{15}$ представляет собой атом водорода или $C_1$-$C_4$-алкильную группу,

$R^{16}$ представляет собой атом водорода или $C_1$-$C_4$-алкильную группу,

$R^{17}$ представляет собой 4-7-членную гетероциклоалкильную группу,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

$R^{20}$ представляет собой (4-7-членный гетероциклоалкил)-($C_1$-$C_4$-алкильную)- группу,

и

n представляет собой целое число, выбранное из 1, 2 и 3,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В соответствии с одной вариацией пятого варианта осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^1$ представляет собой группу, выбранную из

циано, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(H)CH_3$ и $-C(=O)N(CH_3)_2$,

$R^2$ представляет собой группу, выбранную из

фенила, 1-нафтила, 2-нафтила и 5-10-членного гетероарила,

где 5-10-членную гетероарильную группу выбирают из пиразолила, 1,2,4-оксадиазола, 1,3,4-оксадиазола, 1,3-тиазолила, пиридинила, пиразинила, индолила, бензотиофенила, бензофуранила, 1,3-бензоксазолила, индазолила, бензимидазолила, 1,3-бензотиазолила, пирроло[2,3-b]пиридинила, хинолинила, изохинолинила, хиноксалинила и 1,3-тиазоло[5,4-b]пиридинила,

и

где 5-10-членная гетероарильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 5-10-членной гетероарильной группы,

и

где фенильная, 1-нафтильная, 2-нафтильная и 5-10-членная гетероарильная группы необязательно замещены, один, два, три или четыре раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, $C_1$-$C_4$-галогеналкила, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_2$-алкила)-, $C_1$-$C_4$-алкокси, $C_1$-$C_4$-галогеналкокси, фенокси, $-S(=O)_2R^{14}$, $-P(=O)(R^{14})_2$, циано, гидрокси, $-N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)R^{11}$, $-N(R^{12})C(=O)R^{13}$, $-N(R^{12})S(=O)_2R^{14}$, $-N=S(=O)(R^{14})_2$, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила и пиридинила,

или два заместителя указанной фенильной группы, когда они присоединены к расположенным рядом атомам кольца, необязательно присоединены друг к другу таким образом, что они вместе образуют группу, выбранную из

$-CH_2-CH(OH)-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-O-$, $-O-C(CH_3)_2-O-$, $-NH-C(=O)-CH(CH_3)-$, $-N(CH_3)-C(=O)-C(CH_3)_2-$, $-NH-C(=O)-(C(CH_2)_3)-$, $-NH-CH_2-C(CH_3)_2-$, $-N(CH_3)-C(=O)-O-$ и $-N(CH_3)-C(=O)-N(CH_3)-$,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где указанная $C_1$-$C_4$-алкокси группа необязательно замещена группой, выбранной из 4-7-членного гетероциклоалкила и фенила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где указанная фенильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила и $C_1$-$C_2$-алкокси,

$R^3$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_2$-$C_4$-алкенила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_4$-алкила)-, $C_1$-$C_4$-алкокси, $C_1$-$C_4$-галогеналкокси, $C_3$-$C_5$-циклоалкилокси, $-S(=O)_2R^{14}$, циано, гидрокси, $-N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)N(R^9)(R^{10})$, $-P(=O)(R^{14})_2$, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкенила, (4-7-членный гетероциклоалкил)окси и фенила,

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа и 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа присоединены к остальной части молекулы через атом углерода указанных 4-7-членной гетероциклоалкильной группы и 5-7-членной гетероциклоалкенильной группы,

и

где указанные $C_1$-$C_6$-алкильная и $C_1$-$C_4$-алкокси группы необязательно замещены группой, выбранной из $C_3$-$C_4$-циклоалкила и 4-7-членного гетероциклоалкила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где $C_3$-$C_4$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза цианогруппой,

и

где указанная $C_2$-$C_4$-алкенильная группа необязательно замещена $C_1$-$C_4$-галогеналкильной группой,

и

где указанная $C_3$-$C_5$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза атомом галогена или группой, выбранной из $C_1$-$C_4$-алкила и $C_1$-$C_4$-галогеналкила,

$R^4$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_1$-$C_6$-галогеналкила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_4$-алкила)-, $C_1$-$C_4$-алкокси, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_4$-алкокси)-, -O-$CH_2$-C(=O)$OR^{15}$, -O-$CH_2$-C(=O)$N(R^9)(R^{10})$, $C_3$-$C_5$-циклоалкилокси, -$S(=O)_2R^{14}$, циано, нитро, гидрокси, -$N(R^9)(R^{10})$, -$N(R^{16})(R^{17})$, -N=S(=NH)$(R^{14})_2$, -N=S(=O)$(R^{14})_2$, -P(=O)$(R^{14})_2$, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкенила, (4-7-членный гетероциклоалкил)окси и фенила,

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа и 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа присоединены к остальной части молекулы через атом углерода указанных 4-7-членной гетероциклоалкильной группы и 5-7-членной гетероциклоалкенильной группы,

и

где указанные $C_1$-$C_6$-алкильная и $C_1$-$C_4$-алкокси группы необязательно замещены группой, выбранной из $C_3$-$C_4$-циклоалкила и 4-7-членного гетероциклоалкила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где $C_3$-$C_4$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

циано и гидрокси,

и

где указанная $C_1$-$C_4$-алкокси группа необязательно замещена оксиран-2-ильной группой,

и

где указанная $C_3$-$C_5$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или $C_1$-$C_4$-алкильной группы,

$R^5$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_5$-алкила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, $C_1$-$C_4$-алкокси, $C_3$-$C_5$-циклоалкилокси, $-S(=O)_2R^{14}$, циано, гидрокси, $-N(R^9)(R^{10})$, 4-7-членного гетероциклоалкила и (4-7-членный гетероциклоалкил)окси,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

$R^6$ представляет собой атом водорода или группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила и $C_1$-$C_4$-гидроксиалкила,

$R^7$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_1$-$C_4$-алкокси и гидрокси,

$R^8$ представляет собой группу, выбранную из

метила и этила,

$R^9$ и $R^{10}$ представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_2$-$C_4$-гидроксиалкила, $N\equiv C$-($C_1$-$C_4$-алкила)-, ($C_1$-$C_4$-алкокси)-($C_2$-$C_4$-алкила)- и $C_3$-$C_4$-циклоалкила,

или

$R^9$ и $R^{10}$ вместе с азотом, к которому они присоединены, представляют собой азотосодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу,

где указанная азотосодержащая 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_4$-алкила, гидрокси и оксо,

или два заместителя, которые присоединены к одному и тому же атому углерода указанной азотосодержащей 4-7-членной гетероциклоалкильной

группы, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, представляют собой 4-7-членную гетероциклоалкильную группу,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза $C_1$-$C_4$-алкильной группой,

$R^{11}$ представляет собой группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила и $C_1$-$C_4$-галогеналкила,

$R^{12}$ представляет собой атом водорода,

$R^{13}$ представляет собой фенильную группу,

$R^{14}$ представляет собой группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила и фенила,

$R^{15}$ представляет собой атом водорода или $C_1$-$C_4$-алкильную группу,

$R^{16}$ представляет собой атом водорода или $C_1$-$C_4$-алкильную группу,

$R^{17}$ представляет собой 4-7-членную гетероциклоалкильную группу,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

n представляет собой целое число, выбранное из 1, 2 и 3,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В соответствии с дополнительной вариацией пятого варианта осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^1$ представляет собой группу, выбранную из

циано, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(H)CH_3$ и $-C(=O)N(CH_3)_2$,

$R^2$ представляет собой группу, выбранную из

фенила, 1-нафтила и 5-10-членного гетероарила,

где 5-10-членную гетероарильную группу выбирают из пиразолила, 1,2,4-оксадиазола, 1,3-тиазолила, пиридинила, пиразинила, индолила, бензофуранила, 1,3-бензоксазолила, бензимидазолила, 1,3-бензотиазолила, пирроло[2,3-b]пиридинила, хинолинила, изохинолинила, хиноксалинила и 1,3-тиазоло[5,4-b]пиридинила, и

где 5-10-членная гетероарильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 5-10-членной гетероарильной группы,

и

где фенильная, 1-нафтильная и 5-10-членная гетероарильная группы необязательно замещены, один, два, три или четыре раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, $C_1$-$C_4$-галогеналкила, $C_1$-$C_4$-алкокси, $C_1$-$C_4$-галогеналкокси, фенокси, $-S(=O)_2R^{14}$, $-P(=O)(R^{14})_2$, циано, гидрокси, $-N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)R^{11}$, $-N(R^{12})C(=O)R^{13}$, $-N(R^{12})S(=O)_2R^{14}$, $-N=S(=O)(R^{14})_2$ и фенила,

где указанная $C_1$-$C_4$-алкокси группа необязательно замещена фенильной группой,

$R^3$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_4$-алкила)-, $C_1$-$C_4$-алкокси, $C_3$-$C_5$-циклоалкилокси, $-S(=O)_2R^{14}$, циано, гидрокси, $-N(R^9)(R^{10})$, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкенила, (4-7-членный гетероциклоалкил)окси и фенила,

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа и 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа присоединены к остальной части молекулы через атом углерода указанных 4-7-членной гетероциклоалкильной группы и 5-7-членной гетероциклоалкенильной группы,

и

где указанные $C_1$-$C_6$-алкильная и $C_1$-$C_4$-алкокси группы необязательно замещены группой, выбранной из $C_3$-$C_4$-циклоалкила и 4-7-членного гетероциклоалкила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где $C_3$-$C_4$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза цианогруппой,

и

где указанная $C_3$-$C_5$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза атом галогена,

$R^4$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_4$-алкила)-, $C_1$-$C_4$-алкокси, $C_3$-$C_5$-циклоалкилокси, $-S(=O)_2R^{14}$, циано, $-N(R^9)(R^{10})$, $-N(R^{16})(R^{17})$, $-N=S(=NH)(R^{14})_2$, $-N=S(=O)(R^{14})_2$, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкенила, (4-7-членный гетероциклоалкил)окси и фенила,

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа и 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа присоединены к остальной части молекулы через атом углерода указанных 4-7-членной гетероциклоалкильной группы и 5-7-членной гетероциклоалкенильной группы,

и

где указанные $C_1$-$C_6$-алкильная и $C_1$-$C_4$-алкокси группы необязательно замещены группой, выбранной из $C_3$-$C_4$-циклоалкила и 4-7-членного гетероциклоалкила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где $C_3$-$C_4$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

циано и гидрокси,

и

где указанная $C_3$-$C_5$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или $C_1$-$C_4$-алкильной группы,

$R^5$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_5$-алкила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, $C_1$-$C_4$-алкокси, $C_3$-$C_5$-циклоалкилокси, $-S(=O)_2R^{14}$, циано, гидрокси, $-N(R^9)(R^{10})$, 4-7-членного гетероциклоалкила и (4-7-членный гетероциклоалкил)окси,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

$R^6$ представляет собой атом водорода или группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила и $C_1$-$C_4$-гидроксиалкила,

$R^7$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила и гидрокси,

$R^8$ представляет собой группу, выбранную из

метила и этила,

$R^9$ и $R^{10}$ представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или $C_1$-$C_4$-алкильную группу,

или

$R^9$ и $R^{10}$ вместе с азотом, к которому они присоединены, представляют собой азотосодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу,

где указанная азотосодержащая 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_4$-алкила, гидрокси и оксо,

или два заместителя, которые присоединены к одному и тому же атому углерода указанной азотосодержащей 4-7-членной гетероциклоалкильной группы, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, представляют собой 4-7-членную гетероциклоалкильную группу,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза $C_1$-$C_4$-алкильной группой,

$R^{11}$ представляет собой $C_1$-$C_4$-галогеналкильную группу,

$R^{12}$ представляет собой атом водорода,

$R^{13}$ представляет собой фенильную группу,

$R^{14}$ представляет собой группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила и фенила,

$R^{16}$ представляет собой атом водорода или $C_1$-$C_4$-алкильную группу,

$R^{17}$ представляет собой 4-7-членную гетероциклоалкильную группу,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

n представляет собой целое число, выбранное из 1, 2 и 3,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В соответствии с шестым вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^1$ представляет собой группу, выбранную из

циано, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(H)CH_3$ и $-C(=O)N(CH_3)_2$,

$R^2$ представляет собой группу, выбранную из

фенила, 1-нафтила, 2-нафтила, 1H-пиразол-3-ила, 1H-пиразол-4-ила, 1H-пиразол-5-ила, 1,2,4-оксадиазол-5-ила, 1,3,4-оксадиазол-2-ила, 1H-1,2,3-триазол-4-ила, 2H-1,2,3-триазол-4-ила, 1,3-тиазол-2-ила, пиридин-3-ила, пиразин-2-ила, 1H-индол-5-ила, 1-бензофуран-4-ила, 1-бензофуран-7-ила, 1H-индол-6-ила, бензотиофен-2-ила, 1,3-бензоксазол-2-ила, 1,3-бензоксазол-5-ила, 1,3-бензоксазол-6-ила, 1,3-бензоксазол-7-ила, 1H-индазол-5-ила, 1H-бензимидазол-2-ила, 1H-бензимидазол-4-ила, 1,3-бензотиазол-2-ила, 1,3-бензотиазол-4-ила, 1,3-бензотиазол-5-ила, 1,3-бензотиазол-6-ила, 1,3-бензотиазол-7-ила, 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ила, хинолин-2-ила, хинолин-4-ила, хинолин-6-ила, хинолин-7-ила, изохинолин-5-ила, изохинолин-7-ила, изохинолин-8-ила, хиноксалин-2-ила, хиноксалин-5-ила и 1,3-тиазоло[5,4-b]пиридин-2-ила,

где указанная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, хлора или брома, или группы, выбранной из

метила, пропила, изопропила, *трет*-бутила, циклопропила, дифторметила, трифторметила, метокси, этокси, пропокси, (пропан-2-ил)окси, метоксиметила, 2-метоксиэтила, бензилокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси, фенокси, (оксолан-2-ил)метокси, (тетрагидрофуран-2-ил)метокси, метансульфонила, диметилфосфорила, циано, гидрокси, диметиламино, оксетан-3-ила, 2-оксопирролидин-1-ила, 4-метил-2-оксопиперазин-1-ила, 4-метил-3-оксопиперазин-1-ила, морфолино-4-ила, 7-оксо-2-окса-6-азаспиро[3.4]октан-6-ила, 8-метил-3-оксо-2,8-диазаспиро[4.5]декан-2-ила, карбамоила, ацетила, трифторацетила, бензамидо, бензолсульфонамидо, [диметил(оксидо)-$\lambda^6$-сульфанилиден]амино, фенила, 3-хлорфенила, 4-хлорфенила, 2-метилфенила, 3-метилфенила, 4-метилфенила, 3-трифторметилфенила, 2-метоксифенила, 3-метоксифенила, 4-метоксифенила и пиридин-3-ила,

или

два заместителя указанной фенильной группы, когда они присоединены к расположенным рядом атомам кольца, присоединены друг к другу таким образом, что они вместе образуют группу, выбранную из

$-CH_2-CH(OH)-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-O-$, $-O-C(CH_3)_2-O-$, $-NH-C(=O)-CH(CH_3)-$, $-N(CH_3)-C(=O)-C(CH_3)_2-$, $-NH-C(=O)-(C(CH_2)_3)-$, $-NH-CH_2-C(CH_3)_2-$, $-N(CH_3)-C(=O)-O-$ и $-N(CH_3)-C(=O)-N(CH_3)-$,

$R^3$ представляет собой атом водорода или атом фтора, хлора или брома, или группу, выбранную из

метила, *втор*-бутила, (оксетан-3-ил)метила, 3,3,3-трифторпроп-1-ен-2-ила, циклопропила, (трифторметил)циклопропила, циклобутила, 2,2-диметилциклобутила, 3,3-дифторциклобутила, метоксиметила, метокси, этокси, пропокси, 2,2-дифторэтокси, 2,2-дифторпропокси, циклопропилметокси, (1-цианоциклопропил)метокси, циклопропилокси, циклобутилокси, метансульфонила, циано, гидрокси, 4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ила, 7-оксо-2-окса-6-азаспиро[3.4]октан-6-ила, карбамоила, диметилфосфорила, оксетан-3-ила, 3,6-дигидро-2H-пиран-4-ила, (оксетан-3-ил)окси и фенила,

$R^4$ представляет собой атом водорода или атом фтора, хлора или брома, или группу, выбранную из

метила, *втор*-бутила, (оксетан-3-ил)метила, трифторметила, циклопропила, 3,3-дифторциклобутила, метоксиметила, метокси, пропокси, 2-метоксиэтокси, (1-гидроксициклопропил)метокси, (1-цианоциклопропил)метокси, (оксиран-2-ил)метокси, карбоксиметокси, 2-*трет*-бутокси-2-оксоэтокси, 2-амино-2-оксоэтокси, циклопропилокси, циклобутилокси, метансульфонила, диметилфосфорила, циано, нитро, гидрокси, (цианометил)(метил)амино, (2-гидроксиэтил)амино, (2-гидроксиэтил)(метил)амино, (2-метоксиэтил)амино, (2-метоксиэтил)(метил)амино, циклопропиламино, (оксетан-3-ил)амино, метил(оксетан-3-ил)амино, метил(оксолан-3-ил)амино, 3-гидроксиазетидин-1-ила, 2-оксопирролидин-1-ила, морфолино, 1,1-диоксидотиоморфолин-4-ила, 4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ила, 7-оксо-2-окса-6-азаспиро[3.4]октан-6-ила, 2,2-диметил-2$\lambda^6$-диазатиа-1,2-диен-1-ила, [диметил(оксидо)-$\lambda^6$-сульфанилиден]амино, метил(тетрагидрофуран-3-ил)амино, тетрагидрофуран-3-илметокси, (тетрагидрофуран-3-илметил)амино, оксетан-3-ила, 3,6-дигидро-2H-

пиран-4-ила, (оксетан-3-ил)окси, (тетрагидрофуран-3-ил)окси, (тетрагидро-2H-пиран-3-ил)окси, (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси и фенила,

$R^5$ представляет собой атом водорода или атом фтора, хлора или брома, или группу, выбранную из

метила, циклопропила, метокси, пропокси, циклопропилокси, метансульфонила, циано, гидрокси, оксетан-3-ила и оксетан-3-илокси,

$R^6$ представляет собой атом водорода или группу, выбранную из

метила и гидроксиметила,

$R^7$ представляет собой атом водорода или атом фтора, или группу, выбранную из

метила, этила, метокси и гидрокси,

$R^8$ представляет собой группу, выбранную из

метила и этила,

и

n представляет собой целое число, выбранное из 1, 2 и 3,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В соответствии с одной вариацией шестого варианта осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^1$ представляет собой группу, выбранную из

циано, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(H)CH_3$ и $-C(=O)N(CH_3)_2$,

$R^2$ представляет собой группу, выбранную из

фенила, 1-нафтила, 2-нафтила, 1H-пиразол-3-ила, 1H-пиразол-4-ила, 1H-пиразол-5-ила, 1,2,4-оксадиазол-5-ила, 1,3,4-оксадиазол-2-ила, 1,3-тиазол-2-ила, пиридин-3-ила, пиразин-2-ила, 1H-индол-5-ила, 1-бензофуран-4-ила, 1-бензофуран-7-ила, 1H-индол-6-ила, бензотиофен-2-ила, 1,3-бензоксазол-2-ила, 1,3-бензоксазол-5-ила, 1,3-бензоксазол-6-ила, 1,3-бензоксазол-7-ила, 1H-индазол-5-ила, 1H-бензимидазол-2-ила, 1H-бензимидазол-4-ила, 1,3-бензотиазол-2-ила, 1,3-бензотиазол-4-ила, 1,3-бензотиазол-5-ила, 1,3-бензотиазол-6-ила, 1,3-бензотиазол-7-ила, 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ила, хинолин-2-ила, хинолин-4-ила, хинолин-6-ила, хинолин-7-ила, изохинолин-5-ила, изохинолин-7-ила, изохинолин-8-ила, хиноксалин-2-ила, хиноксалин-5-ила и 1,3-тиазоло[5,4-b]пиридин-2-ила,

где указанная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, хлора или брома, или группы, выбранной из

метила, пропила, изопропила, *трет*-бутила, циклопропила, дифторметила, трифторметила, метокси, этокси, пропокси, (пропан-2-ил)окси, метоксиметила, 2-метоксиэтила, бензилокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси, фенокси, (оксолан-2-ил)метокси, (тетрагидрофуран-2-ил)метокси, метансульфонила, диметилфосфорила, циано, гидрокси, диметиламино, оксетан-3-ила, 2-оксопирролидин-1-ила, 4-метил-2-оксопиперазин-1-ила, 4-метил-3-оксопиперазин-1-ила, морфолино-4-ила, 7-оксо-2-окса-6-азаспиро[3.4]октан-6-ила, 8-метил-3-оксо-2,8-диазаспиро[4.5]декан-2-ила, карбамоила, ацетила, трифторацетила, бензамидо, бензолсульфонамидо, [диметил(оксидо)-$\lambda^6$-сульфанилиден]амино, фенила, 3-хлорфенила, 4-хлорфенила, 2-метилфенила, 3-метилфенила, 4-метилфенила, 3-трифторметилфенила, 2-метоксифенила, 3-метоксифенила, 4-метоксифенила и пиридин-3-ила,

или

два заместителя указанной фенильной группы, когда они присоединены к расположенным рядом атомам кольца, присоединены друг к другу таким образом, что они вместе образуют группу, выбранную из

$-CH_2-CH(OH)-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-O-$, $-O-C(CH_3)_2-O-$, $-NH-C(=O)-CH(CH_3)-$, $-N(CH_3)-C(=O)-C(CH_3)_2-$, $-NH-C(=O)-(C(CH_2)_3)-$, $-NH-CH_2-C(CH_3)_2-$, $-N(CH_3)-C(=O)-O-$ и $-N(CH_3)-C(=O)-N(CH_3)-$,

$R^3$ представляет собой атом водорода или атом фтора, хлора или брома, или группу, выбранную из

метила, *втор*-бутила, (оксетан-3-ил)метила, 3,3,3-трифторпроп-1-ен-2-ила, циклопропила, (трифторметил)циклопропила, циклобутила, 2,2-диметилциклобутила, 3,3-дифторциклобутила, метоксиметила, метокси, этокси, пропокси, 2,2-дифторэтокси, 2,2-дифторпропокси, циклопропилметокси, (1-цианоциклопропил)метокси, циклопропилокси, циклобутилокси, метансульфонила, циано, гидрокси, 4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ила, 7-оксо-2-окса-6-азаспиро[3.4]октан-6-ила, карбамоила, диметилфосфорила, оксетан-3-ила, 3,6-дигидро-2H-пиран-4-ила, (оксетан-3-ил)окси и фенила,

$R^4$ представляет собой атом водорода или атом фтора, хлора или брома, или группу, выбранную из

метила, *втор*-бутила, (оксетан-3-ил)метила, трифторметила, циклопропила, 3,3-дифторциклобутила, метоксиметила, метокси, пропокси, 2-метоксиэтокси, (1-гидроксициклопропил)метокси, (1-цианоциклопропил)метокси, (оксиран-2-ил)метокси, карбоксиметокси, 2-*трет*-бутокси-2-оксоэтокси, 2-амино-2-оксоэтокси, циклопропилокси, циклобутилокси, метансульфонила, диметилфосфорила, циано, нитро, гидрокси, (цианометил)(метил)амино, (2-гидроксиэтил)амино, (2-гидроксиэтил)(метил)амино, (2-метоксиэтил)амино, (2-метоксиэтил)(метил)амино, циклопропиламино, (оксетан-3-ил)амино, метил(оксетан-3-ил)амино, метил(оксолан-3-ил)амино, 3-гидроксиазетидин-1-ила, 2-оксопирролидин-1-ила, морфолино, 1,1-диоксидотиоморфолин-4-ила, 4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ила, 7-оксо-2-окса-6-азаспиро[3.4]октан-6-ила, 2,2-диметил-2$\lambda^6$-диазатиа-1,2-диен-1-ила, [диметил(оксидо)-$\lambda^6$-сульфанилиден]амино, метил(тетрагидрофуран-3-ил)амино, оксетан-3-ила, 3,6-дигидро-2H-пиран-4-ила, (оксетан-3-ил)окси, (тетрагидрофуран-3-ил)окси, (тетрагидро-2H-пиран-3-ил)окси, (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси и фенила,

$R^5$ представляет собой атом водорода или атом фтора, хлора или брома, или группу, выбранную из

метила, циклопропила, метокси, пропокси, циклопропилокси, метансульфонила, циано, гидрокси, оксетан-3-ила и оксетан-3-илокси,

$R^6$ представляет собой атом водорода или группу, выбранную из

метила и гидроксиметила,

$R^7$ представляет собой атом водорода или атом фтора, или группу, выбранную из

метила, этила, метокси и гидрокси,

$R^8$ представляет собой группу, выбранную из

метила и этила,

и

n представляет собой целое число, выбранное из 1, 2 и 3,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В соответствии с дополнительной вариацией шестого варианта осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^1$ представляет собой группу, выбранную из

циано, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(H)CH_3$ и $-C(=O)N(CH_3)_2$,

$R^2$ представляет собой группу, выбранную из

фенила, 1-нафтила, 1H-пиразол-5-ила, 1,2,4-оксадиазол-5-ила, 1,3-тиазол-2-ила, пиридин-3-ила, пиразин-2-ила, 1H-индол-5-ила, 1-бензофуран-4-ила, 1-бензофуран-7-ила, 1,3-бензоксазол-2-ила, 1,3-бензоксазол-5-ила, 1,3-бензоксазол-7-ила, 1H-бензимидазол-2-ила, 1H-бензимидазол-4-ила, 1,3-бензотиазол-2-ила, 1,3-бензотиазол-4-ила, 1,3-бензотиазол-7-ила, 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ила, хинолин-4-ила, изохинолин-5-ила, изохинолин-7-ила, изохинолин-8-ила, хиноксалин-2-ила, хиноксалин-5-ила и 1,3-тиазоло[5,4-b]пиридин-2-ила,

где указанная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, хлора или брома, или группы, выбранной из

метила, пропила, изопропила, *трет*-бутила, циклопропила, дифторметила, трифторметила, метокси, этокси, пропокси, (пропан-2-ил)окси, бензилокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси, фенокси, метансульфонила, диметилфосфорила, циано, гидрокси, диметиламино, 2-оксопирролидин-1-ила, 4-метил-2-оксопиперазин-1-ила, 4-метил-3-оксопиперазин-1-ила, морфолино-4-ила, 7-оксо-2-окса-6-азаспиро[3.4]октан-6-ила, 8-метил-3-оксо-2,8-диазаспиро[4.5]декан-2-ила, карбамоила, трифторацетила, бензамидо, бензолсульфонамидо, [диметил(оксидо)-$\lambda^6$-сульфанилиден]амино и фенила,

$R^3$ представляет собой атом водорода или атом фтора, хлора или брома, или группу, выбранную из

метила, *втор*-бутила, (оксетан-3-ил)метила, циклопропила, 3,3-дифторциклобутила, метоксиметила, метокси, пропокси,(1-цианоциклопропил)метокси, циклопропилокси, циклобутилокси, метансульфонила, циано, гидрокси, 4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ила, 7-оксо-2-окса-6-азаспиро[3.4]октан-6-ила, оксетан-3-ила, 3,6-дигидро-2H-пиран-4-ила, (оксетан-3-ил)окси и фенила,

$R^4$ представляет собой атом водорода или атом фтора, хлора или брома, или группу, выбранную из

метила, *втор*-бутила, (оксетан-3-ил)метила, циклопропила, 3,3-дифторциклобутила, метоксиметила, метокси, пропокси, (1-гидроксициклопропил)метокси, (1-цианоциклопропил)метокси,

циклопропилокси, циклобутилокси, метансульфонила, циано, 2-оксопирролидин-1-ила, морфолино, 1,1-диоксидотиоморфолин-4-ила, 4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ила, 7-оксо-2-окса-6-азаспиро[3.4]октан-6-ила, 2,2-диметил-2$\lambda^6$-диазатиа-1,2-диен-1-ила, [диметил(оксидо)-$\lambda^6$-сульфанилиден]амино, метил(тетрагидрофуран-3-ил)амино, оксетан-3-ила, 3,6-дигидро-2H-пиран-4-ила, (оксетан-3-ил)окси, (тетрагидрофуран-3-ил)окси, (тетрагидро-2H-пиран-3-ил)окси, (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси и фенила,

$R^5$ представляет собой атом водорода или атом фтора, хлора или брома, или группу, выбранную из

метила, циклопропила, метокси, пропокси, циклопропилокси, метансульфонила, циано, гидрокси, оксетан-3-ила и оксетан-3-илокси,

$R^6$ представляет собой атом водорода или группу, выбранную из

метила и гидроксиметила,

$R^7$ представляет собой атом водорода или атом фтора, или группу, выбранную из

метила, этила и гидрокси,

$R^8$ представляет собой группу, выбранную из

метила и этила,

и

n представляет собой целое число, выбранное из 1, 2 и 3,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^1$ представляет собой группу, выбранную из

циано, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(H)CH_3$, $-C(=O)N(H)C_2H_5$, $-C(=O)N(CH_3)_2$ и $-C(=O)OR^{15}$,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^1$ представляет собой группу, выбранную из

циано, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(H)CH_3$, $-C(=O)N(H)C_2H_5$ и $-C(=O)N(CH_3)_2$,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^1$ представляет собой группу, выбранную из

циано, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(H)CH_3$ и $-C(=O)N(CH_3)_2$,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^1$ представляет собой цианогруппу,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^1$ представляет собой группу, выбранную из

$-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(H)CH_3$, $-C(=O)N(H)C_2H_5$ и $-C(=O)N(CH_3)_2$,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^1$ представляет собой группу, выбранную из

$-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(H)CH_3$ и $-C(=O)N(CH_3)_2$,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^2$ представляет собой группу, выбранную из

фенила, нафтила и 5-10-членного гетероарила,

где 5-10-членная гетероарильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 5-10-членной гетероарильной группы,

и

где фенильная, нафтильная и 5-10-членная гетероарильная группы необязательно замещены один, два, три или четыре раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_3$-$C_6$-циклоалкила, $C_1$-$C_6$-гидроксиалкила, $C_1$-$C_6$-галогеналкила, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_6$-алкила)-, $C_1$-$C_6$-алкокси, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_6$-алкокси)-, $C_1$-$C_6$-галогеналкокси, $C_3$-$C_6$-циклоалкилокси, фенокси, $-SR^{14}$, $-S(=O)R^{14}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-P(=O)(R^{14})_2$, циано, гидрокси, $-N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)R^{11}$, $-N(R^{12})C(=O)R^{13}$, $-N(R^{12})S(=O)_2R^{14}$, $-N=S(=NH)(R^{14})_2$, $-N=S(=O)(R^{14})_2$, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкенила, (4-7-членный гетероциклоалкил)окси, фенила и 5- или 6-членного гетероарила,

или два заместителя указанной фенильной группы, когда они присоединены к расположенным рядом атомам кольца, необязательно присоединены друг к другу таким образом, что они вместе образуют группу, выбранную из

$-(CH_2)_3-$, $-CH_2-CH(OH)-CH_2-$, $-(CH_2)_4-$, $-O-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2-O-$, $-CH_2-CH(CH_3)-O-$, $-CH_2-O-CH_2-$, $-O-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_3-O-$, $-CH_2-O-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2-O-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$, $-O-C(CH_3)_2-O-$, $-O-(CH_2)_2-O-$, $-N(R^{18})-C(=O)-(C(R^{18})(R^{19}))_m-$, $-N(R^{18})-C(=O)-(C(CH_2)_3)-$, $-N(R^{18})-(C(R^{18})(R^{19}))_m-$, $-N(R^{18})-C(=O)-O-$ и $-N(R^{18})-C(=O)-N(R^{18})-$,

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа и 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа присоединены к остальной части молекулы через атом углерода указанных 4-7-членной гетероциклоалкильной группы и 5-7-членной гетероциклоалкенильной группы,

и

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа, 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа и (4-7-членный гетероциклоалкил)окси группа необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, $-N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где указанные $C_1$-$C_6$-алкильная и $C_1$-$C_6$-алкокси группы необязательно замещены группой, выбранной из $C_3$-$C_4$-циклоалкила, фенила и 4-7-членного гетероциклоалкила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, -$N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где фенильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$, и

где $C_3$-$C_4$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

циано и гидрокси,

и

где указанная $C_3$-$C_6$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или $C_1$-$C_4$-алкильной группы,

и

где указанные фенильная, фенокси и 5- или 6-членная гетероарильная группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^2$ представляет собой группу, выбранную из

фенила, нафтила и 5-10-членного гетероарила,

где 5-10-членная гетероарильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 5-10-членной гетероарильной группы,

и

где фенильная, нафтильная и 5-10-членная гетероарильная группы необязательно замещены один, два, три или четыре раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, $C_1$-$C_6$-гидроксиалкила, $C_1$-$C_4$-галогеналкила, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_4$-алкила)-, $C_1$-$C_4$-алкокси, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_4$-алкокси)-, $C_1$-$C_4$-галогеналкокси, $C_3$-$C_5$-циклоалкилокси, фенокси, $-SR^{14}$, $-S(=O)R^{14}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-P(=O)(R^{14})_2$, циано, гидрокси, $-N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)R^{11}$, $-N(R^{12})C(=O)R^{13}$, $-N(R^{12})S(=O)_2R^{14}$, $-N=S(=NH)(R^{14})_2$, $-N=S(=O)(R^{14})_2$, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкенила, (4-7-членный гетероциклоалкил)окси, фенила и 5- или 6-членного гетероарила,

или два заместителя указанной фенильной группы, когда они присоединены к расположенным рядом атомам кольца, необязательно присоединены друг к другу таким образом, что они вместе образуют группу, выбранную из

$-(CH_2)_3-$, $-CH_2-CH(OH)-CH_2-$, $-(CH_2)_4-$, $-O-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2-O-$, $-CH_2-CH(CH_3)-O-$, $-CH_2-O-CH_2-$, $-O-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_3-O-$, $-CH_2-O-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2-O-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$, $-O-C(CH_3)_2-O-$, $-O-(CH_2)_2-O-$, $-N(R^{18})-C(=O)-(C(R^{18})(R^{19}))_m-$, $-N(R^{18})-C(=O)-(C(CH_2)_3)-$, $-N(R^{18})-(C(R^{18})(R^{19}))_m-$, $-N(R^{18})-C(=O)-O-$ и $-N(R^{18})-C(=O)-N(R^{18})-$,

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа и 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа присоединены к остальной части молекулы через атом углерода указанных 4-7-членной гетероциклоалкильной группы и 5-7-членной гетероциклоалкенильной группы,

и

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа, 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа и (4-7-членный гетероциклоалкил)окси группа необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, $-N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где указанные $C_1$-$C_6$-алкильная и $C_1$-$C_4$-алкокси группы необязательно замещены группой, выбранной из $C_3$-$C_4$-циклоалкила, фенила и 4-7-членного гетероциклоалкила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, -$N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где фенильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$, и

где $C_3$-$C_4$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

циано и гидрокси,

и

где указанная $C_3$-$C_5$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или $C_1$-$C_4$-алкильной группы,

и

где указанные фенильная, фенокси и 5- или 6-членная гетероарильная группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^2$ представляет собой группу, выбранную из

фенила, нафтила и 5-10-членного гетероарила,

где 5-10-членная гетероарильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 5-10-членной гетероарильной группы,

и

где фенильная, нафтильная и 5-10-членная гетероарильная группы необязательно замещены один, два, три или четыре раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, $C_1$-$C_4$-галогеналкила, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_2$-алкила)-, $C_1$-$C_4$-алкокси, $C_1$-$C_4$-галогеналкокси, фенокси, $-S(=O)_2R^{14}$, $-P(=O)(R^{14})_2$, циано, гидрокси, $-N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)R^{11}$, $-N(R^{12})C(=O)R^{13}$, $-N(R^{12})S(=O)_2R^{14}$, $-N=S(=O)(R^{14})_2$, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила и 5- или 6-членного гетероарила,

или два заместителя указанной фенильной группы, когда они присоединены к расположенным рядом атомам кольца, необязательно присоединены друг к другу таким образом, что они вместе образуют группу, выбранную из

$-CH_2-CH(OH)-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-O-$, $-O-C(CH_3)_2-O-$, $-N(R^{18})-C(=O)-(C(R^{18})(R^{19}))_m-$, $-N(R^{18})-C(=O)-(C(CH_2)_3)-$, $-N(R^{18})-(C(R^{18})(R^{19}))_m-$, $-N(R^{18})-C(=O)-O-$ и $-N(R^{18})-C(=O)-N(R^{18})-$, где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где указанная $C_1$-$C_4$-алкокси группа необязательно замещена группой, выбранной из 4-7-членного гетероциклоалкила и фенила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где указанные фенильная и 5- или 6-членная гетероарильная группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила и $C_1$-$C_2$-алкокси,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^2$ представляет собой группу, выбранную из

фенила, 1-нафтила, 2-нафтила и 5-10-членного гетероарила,

где 5-10-членную гетероарильную группу выбирают из пиразолила, 1,2,4-оксадиазола, 1,3,4-оксадиазола, 1H-1,2,3-триазолила, 2H-1,2,3-триазолила, 1,3-тиазолила, пиридинила, пиразинила, индолила, бензотиофенила, бензофуранила, 1,3-бензоксазолила, индазолила, бензимидазолила, 1,3-бензотиазолила, пирроло[2,3-b]пиридинила, хинолинила, изохинолинила, хиноксалинила и 1,3-тиазоло[5,4-b]пиридинила,

и

где 5-10-членная гетероарильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 5-10-членной гетероарильной группы,

и

где фенильная, 1-нафтильная, 2-нафтильная и 5-10-членная гетероарильная группы необязательно замещены, один, два, три или четыре раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, $C_1$-$C_4$-галогеналкила, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_2$-алкила)-, $C_1$-$C_4$-алкокси, $C_1$-$C_4$-галогеналкокси, фенокси, $-S(=O)_2R^{14}$, $-P(=O)(R^{14})_2$, циано, гидрокси, $-N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)R^{11}$, $-N(R^{12})C(=O)R^{13}$, $-N(R^{12})S(=O)_2R^{14}$, $-N=S(=O)(R^{14})_2$, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила и пиридинила,

или два заместителя указанной фенильной группы, когда они присоединены к расположенным рядом атомам кольца, необязательно присоединены друг к другу таким образом, что они вместе образуют группу, выбранную из

$-CH_2-CH(OH)-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-O-$, $-O-C(CH_3)_2-O-$, $-NH-C(=O)-CH(CH_3)-$, $-N(CH_3)-C(=O)-C(CH_3)_2-$, $-NH-C(=O)-(C(CH_2)_3)-$, $-NH-CH_2-C(CH_3)_2-$, $-N(CH_3)-C(=O)-O-$ и $-N(CH_3)-C(=O)-N(CH_3)-$,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где указанная $C_1$-$C_4$-алкокси группа необязательно замещена группой, выбранной из 4-7-членного гетероциклоалкила и фенила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где указанная фенильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила и $C_1$-$C_2$-алкокси,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^2$ представляет собой группу, выбранную из

5-10-членного гетероарила,

где 5-10-членную гетероарильную группу выбирают из пиразолила, 1,2,4-оксадиазола, 1,3,4-оксадиазола, 1H-1,2,3-триазолила, 2H-1,2,3-триазолила, 1,3-тиазолила, пиридинила, пиразинила, индолила, бензотиофенила, бензофуранила, 1,3-бензоксазолила, индазолила, бензимидазолила, 1,3-бензотиазолила, пирроло[2,3-b]пиридинила, хинолинила, изохинолинила, хиноксалинила и 1,3-тиазоло[5,4-b]пиридинила,

и

где 5-10-членная гетероарильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 5-10-членной гетероарильной группы,

и

где 5-10-членная гетероарильная группа необязательно замещена, один, два, три или четыре раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, $C_1$-$C_4$-галогеналкила, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_2$-алкила)-, $C_1$-$C_4$-алкокси, $C_1$-$C_4$-галогеналкокси, фенокси, $-S(=O)_2R^{14}$, $-P(=O)(R^{14})_2$, циано, гидрокси, $-N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)R^{11}$, $-N(R^{12})C(=O)R^{13}$, $-N(R^{12})S(=O)_2R^{14}$, $-N=S(=O)(R^{14})_2$, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила и пиридинила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где указанная $C_1$-$C_4$-алкокси группа необязательно замещена группой, выбранной из 4-7-членного гетероциклоалкила и фенила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где указанная фенильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила и $C_1$-$C_2$-алкокси,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^2$ представляет собой группу, выбранную из

фенила, 1-нафтила, 2-нафтила и 5-10-членного гетероарила,

где 5-10-членную гетероарильную группу выбирают из пиразолила, 1,2,4-оксадиазола, 1,3,4-оксадиазола, 1,3-тиазолила, пиридинила, пиразинила, индолила, бензотиофенила, бензофуранила, 1,3-бензоксазолила, индазолила, бензимидазолила, 1,3-бензотиазолила, пирроло[2,3-b]пиридинила, хинолинила, изохинолинила, хиноксалинила и 1,3-тиазоло[5,4-b]пиридинила,

и

где 5-10-членная гетероарильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 5-10-членной гетероарильной группы,

и

где фенильная, 1-нафтильная, 2-нафтильная и 5-10-членная гетероарильная группы необязательно замещены, один, два, три или четыре раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, $C_1$-$C_4$-галогеналкила, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_2$-алкила)-, $C_1$-$C_4$-алкокси, $C_1$-$C_4$-галогеналкокси, фенокси, $-S(=O)_2R^{14}$, $-P(=O)(R^{14})_2$, циано, гидрокси, $-N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)R^{11}$, $-N(R^{12})C(=O)R^{13}$, $-N(R^{12})S(=O)_2R^{14}$, $-N=S(=O)(R^{14})_2$, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила и пиридинила,

или два заместителя указанной фенильной группы, когда они присоединены к расположенным рядом атомам кольца, необязательно присоединены друг к другу таким образом, что они вместе образуют группу, выбранную из

$-CH_2-CH(OH)-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-O-$, $-O-C(CH_3)_2-O-$, $-NH-C(=O)-CH(CH_3)-$, $-N(CH_3)-C(=O)-C(CH_3)_2-$, $-NH-C(=O)-(C(CH_2)_3)-$, $-NH-CH_2-C(CH_3)_2-$, $-N(CH_3)-C(=O)-O-$ и $-N(CH_3)-C(=O)-N(CH_3)-$,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где указанная $C_1$-$C_4$-алкокси группа необязательно замещена группой, выбранной из 4-7-членного гетероциклоалкила и фенила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где указанная фенильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила и $C_1$-$C_2$-алкокси,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^2$ представляет собой группу, выбранную из

фенила, 1-нафтила, 2-нафтила, 1H-пиразол-3-ила, 1H-пиразол-4-ила, 1H-пиразол-5-ила, 1,2,4-оксадиазол-5-ила, 1,3,4-оксадиазол-2-ила, 1H-1,2,3-триазол-4-ила, 2H-1,2,3-триазол-4-ила, 1,3-тиазол-2-ила, пиридин-3-ила, пиразин-2-ила, 1H-индол-5-ила, 1-бензофуран-4-ила, 1-бензофуран-7-ила, 1H-индол-6-ила, бензотиофен-2-ила, 1,3-бензоксазол-2-ила, 1,3-бензоксазол-5-ила, 1,3-бензоксазол-6-ила, 1,3-бензоксазол-7-ила, 1H-индазол-5-ила, 1H-бензимидазол-2-ила, 1H-бензимидазол-4-ила, 1,3-бензотиазол-2-ила, 1,3-бензотиазол-4-ила, 1,3-бензотиазол-5-ила, 1,3-бензотиазол-6-ила, 1,3-бензотиазол-7-ила, 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ила, хинолин-2-ила, хинолин-4-ила, хинолин-6-ила, хинолин-7-ила, изохинолин-5-ила, изохинолин-7-ила, изохинолин-8-ила, хиноксалин-2-ила, хиноксалин-5-ил и 1,3-тиазоло[5,4-b]пиридин-2-ила,

где указанная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, хлора или брома, или группы, выбранной из

метила, пропила, изопропила, *трет*-бутила, циклопропила, дифторметила, трифторметила, метокси, этокси, пропокси, (пропан-2-ил)окси, метоксиметила, 2-метоксиэтила, бензилокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси, фенокси, (оксолан-2-ил)метокси, (тетрагидрофуран-2-ил)метокси, метансульфонила, диметилфосфорила, циано, гидрокси, диметиламино, оксетан-3-ила, 2-оксопирролидин-1-ила, 4-метил-2-оксопиперазин-1-ила, 4-метил-3-оксопиперазин-1-ила, морфолино-4-ила, 7-оксо-2-окса-6-азаспиро[3.4]октан-6-ила, 8-метил-3-оксо-2,8-диазаспиро[4.5]декан-2-ила, карбамоила, ацетила, трифторацетила, бензамидо, бензолсульфонамидо, [диметил(оксидо)-$\lambda^6$-сульфанилиден]амино, фенила, 3-хлорфенила, 4-хлорфенила, 2-метилфенила, 3-метилфенила, 4-метилфенила, 3-трифторметилфенила, 2-метоксифенила, 3-метоксифенила, 4-метоксифенила и пиридин-3-ила,

или

два заместителя указанной фенильной группы, когда они присоединены к расположенным рядом атомам кольца, присоединены друг к другу таким образом, что они вместе образуют группу, выбранную из

$-CH_2-CH(OH)-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-O-$, $-O-C(CH_3)_2-O-$, $-NH-C(=O)-CH(CH_3)-$, $-N(CH_3)-C(=O)-C(CH_3)_2-$, $-NH-C(=O)-(C(CH_2)_3)-$, $-NH-CH_2-C(CH_3)_2-$, $-N(CH_3)-C(=O)-O-$ и $-N(CH_3)-C(=O)-N(CH_3)-$,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^2$ представляет собой группу, выбранную из

1H-пиразол-3-ила, 1H-пиразол-4-ила, 1H-пиразол-5-ила, 1,2,4-оксадиазол-5-ила, 1,3,4-оксадиазол-2-ила, 1H-1,2,3-триазол-4-ила, 2H-1,2,3-триазол-4-ила, 1,3-тиазол-2-ила, пиридин-3-ила, пиразин-2-ила, 1H-индол-5-ила, 1-бензофуран-4-ила, 1-бензофуран-7-ила, 1H-индол-6-ила, бензотиофен-2-ила, 1,3-бензоксазол-2-ила, 1,3-бензоксазол-5-ила, 1,3-бензоксазол-6-ила, 1,3-бензоксазол-7-ила, 1H-индазол-5-ила, 1H-бензимидазол-2-ила, 1H-бензимидазол-4-ила, 1,3-бензотиазол-2-ила, 1,3-бензотиазол-4-ила, 1,3-бензотиазол-5-ила, 1,3-бензотиазол-6-ила, 1,3-бензотиазол-7-ила, 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ила, хинолин-2-ила, хинолин-4-ила, хинолин-6-ила, хинолин-7-ила, изохинолин-5-ила, изохинолин-7-ила, изохинолин-8-ила, хиноксалин-2-ила, хиноксалин-5-ила и 1,3-тиазоло[5,4-b]пиридин-2-ила,

где указанная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, хлора или брома, или группы, выбранной из

метила, пропила, изопропила, *трет*-бутила, циклопропила, дифторметила, трифторметила, метокси, этокси, пропокси, (пропан-2-ил)окси, метоксиметила, 2-метоксиэтила, бензилокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси, фенокси, (оксолан-2-ил)метокси, (тетрагидрофуран-2-ил)метокси, метансульфонила, диметилфосфорила, циано, гидрокси, диметиламино, оксетан-3-ила, 2-оксопирролидин-1-ила, 4-метил-2-оксопиперазин-1-ила, 4-метил-3-оксопиперазин-1-ила, морфолино-4-ила, 7-оксо-2-окса-6-азаспиро[3.4]октан-6-ила, 8-метил-3-оксо-2,8-диазаспиро[4.5]декан-2-ила, карбамоила, ацетила, трифторацетила, бензамидо, бензолсульфонамидо, [диметил(оксидо)-$\lambda^6$-сульфанилиден]амино, фенила, 3-хлорфенила, 4-хлорфенила, 2-метилфенила, 3-метилфенила, 4-метилфенила, 3-трифторметилфенила, 2-метоксифенила, 3-метоксифенила, 4-метоксифенила и пиридин-3-ила,

или

два заместителя указанной фенильной группы, когда они присоединены к расположенным рядом атомам кольца, присоединены друг к другу таким образом, что они вместе образуют группу, выбранную из

$-CH_2-CH(OH)-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-O-$, $-O-C(CH_3)_2-O-$, $-NH-C(=O)-CH(CH_3)-$, $-N(CH_3)-C(=O)-C(CH_3)_2-$, $-NH-C(=O)-(C(CH_2)_3)-$, $-NH-CH_2-C(CH_3)_2-$, $-N(CH_3)-C(=O)-O-$ и $-N(CH_3)-C(=O)-N(CH_3)-$,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^2$ представляет собой группу, выбранную из

фенила, 1-нафтила, 2-нафтила, 1H-пиразол-3-ила, 1H-пиразол-4-ила, 1H-пиразол-5-ила, 1,2,4-оксадиазол-5-ила, 1,3,4-оксадиазол-2-ила, 1,3-тиазол-2-ила, пиридин-3-ила, пиразин-2-ила, 1H-индол-5-ила, 1-бензофуран-4-ила, 1-бензофуран-7-ила, 1H-индол-6-ила, бензотиофен-2-ила, 1,3-бензоксазол-2-ила, 1,3-бензоксазол-5-ила, 1,3-бензоксазол-6-ила, 1,3-бензоксазол-7-ила, 1H-индазол-5-ила, 1H-бензимидазол-2-ила, 1H-бензимидазол-4-ила, 1,3-бензотиазол-2-ила, 1,3-бензотиазол-4-ила, 1,3-бензотиазол-5-ила, 1,3-бензотиазол-6-ила, 1,3-бензотиазол-7-ила, 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ила, хинолин-2-ила, хинолин-4-ила, хинолин-6-ила, хинолин-7-ила, изохинолин-5-ила, изохинолин-7-ила, изохинолин-8-ила, хиноксалин-2-ила, хиноксалин-5-ила и 1,3-тиазоло[5,4-b]пиридин-2-ила,

где указанная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, хлора или брома, или группы, выбранной из

метила, пропила, изопропила, *трет*-бутила, циклопропила, дифторметила, трифторметила, метокси, этокси, пропокси, (пропан-2-ил)окси, метоксиметила, 2-метоксиэтила, бензилокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси, фенокси, (оксолан-2-ил)метокси, (тетрагидрофуран-2-ил)метокси, метансульфонила, диметилфосфорила, циано, гидрокси, диметиламино, оксетан-3-ила, 2-оксопирролидин-1-ила, 4-метил-2-оксопиперазин-1-ила, 4-метил-3-оксопиперазин-1-ила, морфолино-4-ила, 7-оксо-2-окса-6-азаспиро[3.4]октан-6-ила, 8-метил-3-оксо-2,8-диазаспиро[4.5]декан-2-ила, карбамоила, ацетила,

трифторацетила, бензамидо, бензолсульфонамидо, [диметил(оксидо)-$\lambda^6$-сульфанилиден]амино, фенила, 3-хлорфенила, 4-хлорфенила, 2-метилфенила, 3-метилфенила, 4-метилфенила, 3-трифторметилфенила, 2-метоксифенила, 3-метоксифенила, 4-метоксифенила и пиридин-3-ила,

или

два заместителя указанной фенильной группы, когда они присоединены к расположенным рядом атомам кольца, присоединены друг к другу таким образом, что они вместе образуют группу, выбранную из

$-CH_2-CH(OH)-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-O-$, $-O-C(CH_3)_2-O-$, $-NH-C(=O)-CH(CH_3)-$, $-N(CH_3)-C(=O)-C(CH_3)_2-$, $-NH-C(=O)-(C(CH_2)_3)-$, $-NH-CH_2-C(CH_3)_2-$, $-N(CH_3)-C(=O)-O-$ и $-N(CH_3)-C(=O)-N(CH_3)-$,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^2$ представляет собой группу, выбранную из

фенила, нафтила и 5-10-членного гетероарила,

где 5-10-членная гетероарильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 5-10-членной гетероарильной группы,

и

где фенильная, нафтильная и 5-10-членная гетероарильная группы необязательно замещены один, два, три или четыре раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_3$-$C_6$-циклоалкила, $C_1$-$C_6$-гидроксиалкила, $C_1$-$C_6$-галогеналкила, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_6$-алкила)-, $C_1$-$C_6$-алкокси, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_6$-алкокси)-, $C_1$-$C_6$-галогеналкокси, $C_3$-$C_6$-циклоалкилокси, фенокси, $-SR^{14}$, $-S(=O)R^{14}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-P(=O)(R^{14})_2$, циано, гидрокси, $-N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)R^{11}$, $-N(R^{12})C(=O)R^{13}$, $-N(R^{12})S(=O)_2R^{14}$, $-N=S(=NH)(R^{14})_2$, $-N=S(=O)(R^{14})_2$, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкенила, (4-7-членный гетероциклоалкил)окси, фенила и 5- или 6-членного гетероарила,

или два заместителя указанной фенильной группы, когда они присоединены к расположенным рядом атомам кольца, необязательно присоединены друг к другу таким образом, что они вместе образуют группу, выбранную из

-$(CH_2)_3$-, -$(CH_2)_4$-, -O-$(CH_2)_2$-, -$(CH_2)_2$-O-, -$CH_2$-O-$CH_2$-, -O-$(CH_2)_3$-, -$(CH_2)_3$-O-, -$CH_2$-O-$(CH_2)_2$-, -$(CH_2)_2$-O-$CH_2$-, -O-$CH_2$-O- и -O-$(CH_2)_2$-O-,

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа и 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа присоединены к остальной части молекулы через атом углерода указанных 4-7-членной гетероциклоалкильной группы и 5-7-членной гетероциклоалкенильной группы,

и

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа, 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа и (4-7-членный гетероциклоалкил)окси группа необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, -$N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где указанные $C_1$-$C_6$-алкильная и $C_1$-$C_6$-алкокси группы необязательно замещены группой, выбранной из $C_3$-$C_4$-циклоалкила, фенила и 4-7-членного гетероциклоалкила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, -$N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где фенильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$, и

где $C_3$-$C_4$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

циано и гидрокси,

и

где указанная $C_3$-$C_6$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или $C_1$-$C_4$-алкильной группы,

и

где указанные фенильная, фенокси и 5- или 6-членная гетероарильная группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и $-N(R^9)(R^{10})$,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^2$ представляет собой группу, выбранную из

фенила, нафтила и 5-10-членного гетероарила,

где 5-10-членная гетероарильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 5-10-членной гетероарильной группы,

и

где фенильная, нафтильная и 5-10-членная гетероарильная группы необязательно замещены один, два, три или четыре раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, $C_1$-$C_6$-гидроксиалкила, $C_1$-$C_4$-галогеналкила, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_4$-алкила)-, $C_1$-$C_4$-алкокси, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_4$-алкокси)-, $C_1$-$C_4$-галогеналкокси, $C_3$-$C_5$-циклоалкилокси, фенокси, $-SR^{14}$, $-S(=O)R^{14}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-P(=O)(R^{14})_2$, циано, гидрокси, $-N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)R^{11}$, $-N(R^{12})C(=O)R^{13}$, $-N(R^{12})S(=O)_2R^{14}$, $-N=S(=NH)(R^{14})_2$, $-N=S(=O)(R^{14})_2$, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкенила, (4-7-членный гетероциклоалкил)окси, фенила и 5- или 6-членного гетероарила,

или два заместителя указанной фенильной группы, когда они присоединены к расположенным рядом атомам кольца, необязательно присоединены друг к другу таким образом, что они вместе образуют группу, выбранную из

$-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-O-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2-O-$, $-CH_2-O-CH_2-$, $-O-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_3-O-$, $-CH_2-O-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2-O-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ и $-O-(CH_2)_2-O-$,

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа и 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа присоединены к остальной части молекулы через атом углерода указанных 4-7-членной гетероциклоалкильной группы и 5-7-членной гетероциклоалкенильной группы,

и

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа, 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа и (4-7-членный гетероциклоалкил)окси группа необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, $-N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где указанные $C_1$-$C_6$-алкильная и $C_1$-$C_4$-алкокси группы необязательно замещены группой, выбранной из $C_3$-$C_4$-циклоалкила, фенила и 4-7-членного гетероциклоалкила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, $-N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где фенильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -N($R^9$)($R^{10}$), и

где $C_3$-$C_4$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

циано и гидрокси,

и

где указанная $C_3$-$C_5$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или $C_1$-$C_4$-алкильной группы,

и

где указанные фенильная, фенокси и 5- или 6-членная гетероарильная группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -N($R^9$)($R^{10}$),

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^2$ представляет собой группу, выбранную из

фенила, нафтила и 5-10-членного гетероарила,

где 5-10-членная гетероарильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 5-10-членной гетероарильной группы,

и

где фенильная, нафтильная и 5-10-членная гетероарильная группы необязательно замещены один, два, три или четыре раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, $C_1$-$C_4$-галогеналкила, $C_1$-$C_4$-алкокси, $C_1$-$C_4$-галогеналкокси, фенокси, -S(=O)$_2$$R^{14}$, -P(=O)($R^{14}$)$_2$, циано, гидрокси, -N($R^9$)($R^{10}$), -C(=O)N($R^9$)($R^{10}$), -C(=O)$R^{11}$, -N($R^{12}$)C(=O)$R^{13}$, -N($R^{12}$)S(=O)$_2$$R^{14}$, -N=S(=O)($R^{14}$)$_2$ и фенила,

где указанная $C_1$-$C_4$-алкокси группа необязательно замещена фенильной группой,

где фенильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^2$ представляет собой группу, выбранную из

фенила, нафтила и 5-10-членного гетероарила,

где 5-10-членная гетероарильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 5-10-членной гетероарильной группы,

и

где фенильная, нафтильная и 5-10-членная гетероарильная группы необязательно замещены один, два, три или четыре раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, $C_1$-$C_4$-галогеналкила, $C_1$-$C_4$-алкокси, $C_1$-$C_4$-галогеналкокси, фенокси, -$S(=O)_2R^{14}$, -$P(=O)(R^{14})_2$, циано, гидрокси, -$N(R^9)(R^{10})$, -$C(=O)N(R^9)(R^{10})$, -$C(=O)R^{11}$, -$N(R^{12})C(=O)R^{13}$, -$N(R^{12})S(=O)_2R^{14}$, -$N=S(=O)(R^{14})_2$ и фенила,

где указанная $C_1$-$C_4$-алкокси группа необязательно замещена фенильной группой,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^2$ представляет собой группу, выбранную из

фенила, 1-нафтила и 5-10-членного гетероарила,

где 5-10-членную гетероарильную группу выбирают из пиразолила, 1,2,4-оксадиазола, 1,3-тиазолила, пиридинила, пиразинила, индолила, бензофуранила, 1,3-бензоксазолила, бензимидазолила, 1,3-бензотиазолила, пирроло[2,3-b]пиридинила, хинолинила, изохинолинила, хиноксалинила и 1,3-тиазоло[5,4-b]пиридинила, и

где 5-10-членная гетероарильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 5-10-членной гетероарильной группы,

и

где фенильная, 1-нафтильная и 5-10-членная гетероарильная группы необязательно замещены, один, два, три или четыре раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, $C_1$-$C_4$-галогеналкила, $C_1$-$C_4$-алкокси, $C_1$-$C_4$-галогеналкокси, фенокси, $-S(=O)_2R^{14}$, $-P(=O)(R^{14})_2$, циано, гидрокси, $-N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)R^{11}$, $-N(R^{12})C(=O)R^{13}$, $-N(R^{12})S(=O)_2R^{14}$, $-N=S(=O)(R^{14})_2$ и фенила,

где указанная $C_1$-$C_4$-алкокси группа необязательно замещена фенильной группой,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^2$ представляет собой группу, выбранную из

фенила, 1-нафтила, 1H-пиразол-5-ила, 1,2,4-оксадиазол-5-ила, 1,3-тиазол-2-ила, пиридин-3-ила, пиразин-2-ила, 1H-индол-5-ила, 1-бензофуран-4-ила, 1-бензофуран-7-ила, 1,3-бензоксазол-2-ила, 1,3-бензоксазол-5-ила, 1,3-бензоксазол-7-ила, 1H-бензимидазол-2-ила, 1H-бензимидазол-4-ила, 1,3-бензотиазол-2-ила, 1,3-бензотиазол-4-ила, 1,3-бензотиазол-7-ила, 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ила, хинолин-4-ила, изохинолин-5-ила, изохинолин-7-ила, изохинолин-8-ила, хиноксалин-2-ила, хиноксалин-5-ила и 1,3-тиазоло[5,4-b]пиридин-2-ила,

где указанная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, хлора или брома, или группы, выбранной из

метила, пропила, изопропила, *трет*-бутила, циклопропила, дифторметила, трифторметила, метокси, этокси, пропокси, (пропан-2-ил)окси, бензилокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси, фенокси, метансульфонила, диметилфосфорила, циано, гидрокси, диметиламино, 2-оксопирролидин-1-ила, 4-метил-2-оксопиперазин-1-ила, 4-метил-3-оксопиперазин-1-ила, морфолино-4-ила, 7-оксо-2-окса-6-азаспиро[3.4]октан-6-ила, 8-метил-3-оксо-2,8-

диазаспиро[4.5]декан-2-ила, карбамоила, трифторацетила, бензамидо, бензолсульфонамидо, [диметил(оксидо)-$\lambda^6$-сульфанилиден]амино и фенила,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^2$ представляет собой 5-10-членную гетероарильную группу,

где 5-10-членная гетероарильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 5-10-членной гетероарильной группы,

и

где 5-10-членная гетероарильная группа необязательно замещена, один, два, три или четыре раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_3$-$C_6$-циклоалкила, $C_1$-$C_6$-гидроксиалкила, $C_1$-$C_6$-галогеналкила, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_6$-алкила)-, $C_1$-$C_6$-алкокси, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_6$-алкокси)-, $C_1$-$C_6$-галогеналкокси, $C_3$-$C_6$-циклоалкилокси, фенокси, -$SR^{14}$, -$S(=O)R^{14}$, -$S(=O)_2R^{14}$, -$P(=O)(R^{14})_2$, циано, гидрокси, -$N(R^9)(R^{10})$, -$C(=O)N(R^9)(R^{10})$, -$C(=O)R^{11}$, -$N(R^{12})C(=O)R^{13}$, -$N(R^{12})S(=O)_2R^{14}$, -$N=S(=NH)(R^{14})_2$, -$N=S(=O)(R^{14})_2$, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкенила, (4-7-членный гетероциклоалкил)окси, фенила и 5- или 6-членного гетероарила,

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа и 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа присоединены к остальной части молекулы через атом углерода указанных 4-7-членной гетероциклоалкильной группы и 5-7-членной гетероциклоалкенильной группы,

и

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа, 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа и (4-7-членный гетероциклоалкил)окси группа необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, -$N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где указанные $C_1$-$C_6$-алкильная и $C_1$-$C_6$-алкокси группы необязательно замещены группой, выбранной из $C_3$-$C_4$-циклоалкила, фенила и 4-7-членного гетероциклоалкила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, -$N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где фенильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$, и

где $C_3$-$C_4$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

циано и гидрокси,

и

где указанная $C_3$-$C_6$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или $C_1$-$C_4$-алкильной группы,

и

где указанные фенильная, фенокси и 5- или 6-членная гетероарильная группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^2$ представляет собой 5-10-членную гетероарильную группу,

где 5-10-членная гетероарильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 5-10-членной гетероарильной группы,

и

где 5-10-членная гетероарильная группа необязательно замещена, один, два, три или четыре раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, $C_1$-$C_6$-гидроксиалкила, $C_1$-$C_4$-галогеналкила, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_4$-алкила)-, $C_1$-$C_4$-алкокси, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_4$-алкокси)-, $C_1$-$C_4$-галогеналкокси, $C_3$-$C_5$-циклоалкилокси, фенокси, $-SR^{14}$, $-S(=O)R^{14}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-P(=O)(R^{14})_2$, циано, гидрокси, $-N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)R^{11}$, $-N(R^{12})C(=O)R^{13}$, $-N(R^{12})S(=O)_2R^{14}$, $-N=S(=NH)(R^{14})_2$, $-N=S(=O)(R^{14})_2$, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкенила, (4-7-членный гетероциклоалкил)окси, фенила и 5- или 6-членного гетероарила,

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа и 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа присоединены к остальной части молекулы через атом углерода указанных 4-7-членной гетероциклоалкильной группы и 5-7-членной гетероциклоалкенильной группы,

и

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа, 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа и (4-7-членный гетероциклоалкил)окси группа необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, $-N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где указанные $C_1$-$C_6$-алкильная и $C_1$-$C_4$-алкокси группы необязательно замещены группой, выбранной из $C_3$-$C_4$-циклоалкила, фенила и 4-7-членного гетероциклоалкила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, -$N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где фенильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$, и

где $C_3$-$C_4$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

циано и гидрокси,

и

где указанная $C_3$-$C_5$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или $C_1$-$C_4$-алкильной группы,

и

где указанные фенильная, фенокси и 5- или 6-членная гетероарильная группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^2$ представляет собой 5-10-членный гетероарил,

где 5-10-членная гетероарильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 5-10-членной гетероарильной группы,

и

где 5-10-членная гетероарильная группа необязательно замещена, один, два, три или четыре раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, $C_1$-$C_4$-галогеналкила, $C_1$-$C_4$-алкокси, $C_1$-$C_4$-галогеналкокси, фенокси, $-S(=O)_2R^{14}$, $-P(=O)(R^{14})_2$, циано, гидрокси, $-N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)R^{11}$, $-N(R^{12})C(=O)R^{13}$, $-N(R^{12})S(=O)_2R^{14}$, $-N=S(=O)(R^{14})_2$ и фенила,

где указанная $C_1$-$C_4$-алкокси группа необязательно замещена фенильной группой,

где фенильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и $-N(R^9)(R^{10})$,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^2$ представляет собой 5-10-членную гетероарильную группу,

где 5-10-членная гетероарильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 5-10-членной гетероарильной группы,

и

где 5-10-членная гетероарильная группа необязательно замещена, один, два, три или четыре раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, $C_1$-$C_4$-галогеналкила, $C_1$-$C_4$-алкокси, $C_1$-$C_4$-галогеналкокси, фенокси, $-S(=O)_2R^{14}$, $-P(=O)(R^{14})_2$, циано, гидрокси, $-N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)R^{11}$, $-N(R^{12})C(=O)R^{13}$, $-N(R^{12})S(=O)_2R^{14}$, $-N=S(=O)(R^{14})_2$ и фенила,

где указанная $C_1$-$C_4$-алкокси группа необязательно замещена фенильной группой,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^2$ представляет собой 5-10-членную гетероарильную группу,

где 5-10-членную гетероарильную группу выбирают из пиразолила, 1,2,4-оксадиазола, 1,3-тиазолила, пиридинила, пиразинила, индолила, бензофуранила, 1,3-бензоксазолила, бензимидазолила, 1,3-бензотиазолила, пирроло[2,3-b]пиридинила, хинолинила, изохинолинила, хиноксалинила и 1,3-тиазоло[5,4-b]пиридинила, и

где 5-10-членная гетероарильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 5-10-членной гетероарильной группы,

и

где 5-10-членная гетероарильная группа необязательно замещена, один, два, три или четыре раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, $C_1$-$C_4$-галогеналкила, $C_1$-$C_4$-алкокси, $C_1$-$C_4$-галогеналкокси, фенокси, $-S(=O)_2R^{14}$, $-P(=O)(R^{14})_2$, циано, гидрокси, $-N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)R^{11}$, $-N(R^{12})C(=O)R^{13}$, $-N(R^{12})S(=O)_2R^{14}$, $-N=S(=O)(R^{14})_2$ и фенила,

где указанная $C_1$-$C_4$-алкокси группа необязательно замещена фенильной группой,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^2$ представляет собой группу, выбранную из

1H-пиразол-5-ила, 1,2,4-оксадиазол-5-ила, 1,3-тиазол-2-ила, пиридин-3-ила, пиразин-2-ила, 1H-индол-5-ила, 1-бензофуран-4-ила, 1-бензофуран-7-ила, 1,3-бензоксазол-2-ила, 1,3-бензоксазол-5-ила, 1,3-бензоксазол-7-ила, 1H-бензимидазол-2-ила, 1H-бензимидазол-4-ила, 1,3-бензотиазол-2-ила, 1,3-бензотиазол-4-ила, 1,3-бензотиазол-7-ила, 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ила, хинолин-4-ила, изохинолин-5-ила, изохинолин-7-ила, изохинолин-8-ила, хиноксалин-2-ила, хиноксалин-5-ила и 1,3-тиазоло[5,4-b]пиридин-2-ила,

где указанная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, хлора или брома, или группы, выбранной из

метила, пропила, изопропила, *трет*-бутила, циклопропила, дифторметила, трифторметила, метокси, этокси, пропокси, (пропан-2-ил)окси, бензилокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси, фенокси, метансульфонила, диметилфосфорила, циано, гидрокси, диметиламино, 2-оксопирролидин-1-ила, 4-метил-2-оксопиперазин-1-ила, 4-метил-3-оксопиперазин-1-ила, морфолино-4-ила, 7-оксо-2-окса-6-азаспиро[3.4]октан-6-ила, 8-метил-3-оксо-2,8-диазаспиро[4.5]декан-2-ила, карбамоила, трифторацетила, бензамидо, бензолсульфонамидо, [диметил(оксидо)-$\lambda^6$-сульфанилиден]амино и фенила,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^2$ представляет собой группу, выбранную из

фенила и нафтила,

где фенильная и нафтильная группы необязательно замещены, один, два, три или четыре раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_3$-$C_6$-циклоалкила, $C_1$-$C_6$-гидроксиалкила, $C_1$-$C_6$-галогеналкила, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_6$-алкила)-, $C_1$-$C_6$-алкокси, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_6$-алкокси)-, $C_1$-$C_6$-галогеналкокси, $C_3$-$C_6$-циклоалкилокси, фенокси, $-SR^{14}$, $-S(=O)R^{14}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-P(=O)(R^{14})_2$, циано, гидрокси, $-N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)R^{11}$, $-N(R^{12})C(=O)R^{13}$, $-N(R^{12})S(=O)_2R^{14}$, $-N=S(=NH)(R^{14})_2$, $-N=S(=O)(R^{14})_2$, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкенила, (4-7-членный гетероциклоалкил)окси, фенила и 5- или 6-членного гетероарила,

или два заместителя указанной фенильной группы, когда они присоединены к расположенным рядом атомам кольца, необязательно присоединены друг к другу таким образом, что они вместе образуют группу, выбранную из

$-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-O-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2-O-$, $-CH_2-O-CH_2-$, $-O-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_3-O-$, $-CH_2-O-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2-O-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ и $-O-(CH_2)_2-O-$,

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа и 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа присоединены к остальной части молекулы через атом углерода указанных 4-7-членной гетероциклоалкильной группы и 5-7-членной гетероциклоалкенильной группы,

и

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа, 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа и (4-7-членный гетероциклоалкил)окси группа необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, -$N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где указанные $C_1$-$C_6$-алкильная и $C_1$-$C_6$-алкокси группы необязательно замещены группой, выбранной из $C_3$-$C_4$-циклоалкила, фенила и 4-7-членного гетероциклоалкила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, -$N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где фенильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$, и

где $C_3$-$C_4$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

циано и гидрокси,

и

где указанная $C_3$-$C_6$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или $C_1$-$C_4$-алкильной группы,

и

где указанные фенильная, фенокси и 5- или 6-членная гетероарильная группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и $-N(R^9)(R^{10})$,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^2$ представляет собой группу, выбранную из

фенила и нафтила,

где фенильная и нафтильная группы необязательно замещены, один, два, три или четыре раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, $C_1$-$C_6$-гидроксиалкила, $C_1$-$C_4$-галогеналкила, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_4$-алкила)-, $C_1$-$C_4$-алкокси, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_4$-алкокси)-, $C_1$-$C_4$-галогеналкокси, $C_3$-$C_5$-циклоалкилокси, фенокси, $-SR^{14}$, $-S(=O)R^{14}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-P(=O)(R^{14})_2$, циано, гидрокси, $-N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)R^{11}$, $-N(R^{12})C(=O)R^{13}$, $-N(R^{12})S(=O)_2R^{14}$, $-N=S(=NH)(R^{14})_2$, $-N=S(=O)(R^{14})_2$, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкенила, (4-7-членный гетероциклоалкил)окси, фенила и 5- или 6-членного гетероарила,

или два заместителя указанной фенильной группы, когда они присоединены к расположенным рядом атомам кольца, необязательно присоединены друг к другу таким образом, что они вместе образуют группу, выбранную из

$-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-O-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2-O-$, $-CH_2-O-CH_2-$, $-O-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_3-O-$, $-CH_2-O-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2-O-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ и $-O-(CH_2)_2-O-$,

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа и 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа присоединены к остальной части молекулы

через атом углерода указанных 4-7-членной гетероциклоалкильной группы и 5-7-членной гетероциклоалкенильной группы,

и

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа, 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа и (4-7-членный гетероциклоалкил)окси группа необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, -$N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где указанные $C_1$-$C_6$-алкильная и $C_1$-$C_4$-алкокси группы необязательно замещены группой, выбранной из $C_3$-$C_4$-циклоалкила, фенила и 4-7-членного гетероциклоалкила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, -$N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где фенильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$, и

где $C_3$-$C_4$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

циано и гидрокси,

и

где указанная $C_3$-$C_5$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или $C_1$-$C_4$-алкильной группы,

и

где указанные фенильная, фенокси и 5- или 6-членная гетероарильная группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и $-N(R^9)(R^{10})$,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^2$ представляет собой группу, выбранную из

фенила и нафтила,

где фенильная и нафтильная группы необязательно замещены, один, два, три или четыре раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, $C_1$-$C_4$-галогеналкила, $C_1$-$C_4$-алкокси, $C_1$-$C_4$-галогеналкокси, фенокси, $-S(=O)_2R^{14}$, $-P(=O)(R^{14})_2$, циано, гидрокси, $-N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)R^{11}$, $-N(R^{12})C(=O)R^{13}$, $-N(R^{12})S(=O)_2R^{14}$, $-N=S(=O)(R^{14})_2$ и фенила,

где указанная $C_1$-$C_4$-алкокси группа необязательно замещена фенильной группой,

где фенильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и $-N(R^9)(R^{10})$,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^2$ представляет собой группу, выбранную из

фенила и нафтила,

где фенильная и нафтильная группы необязательно замещены, один, два, три или четыре раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, $C_1$-$C_4$-галогеналкила, $C_1$-$C_4$-алкокси, $C_1$-$C_4$-галогеналкокси, фенокси, $-S(=O)_2R^{14}$, $-P(=O)(R^{14})_2$, циано, гидрокси, $-N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)R^{11}$, $-N(R^{12})C(=O)R^{13}$, $-N(R^{12})S(=O)_2R^{14}$, $-N=S(=O)(R^{14})_2$ и фенила,

где указанная $C_1$-$C_4$-алкокси группа необязательно замещена фенильной группой,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^2$ представляет собой группу, выбранную из

фенила и 1-нафтила,

где фенильная и 1-нафтильная группы необязательно замещены, один, два, три или четыре раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, $C_1$-$C_4$-галогеналкила, $C_1$-$C_4$-алкокси, $C_1$-$C_4$-галогеналкокси, фенокси, $-S(=O)_2R^{14}$, $-P(=O)(R^{14})_2$, циано, гидрокси, $-N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)R^{11}$, $-N(R^{12})C(=O)R^{13}$, $-N(R^{12})S(=O)_2R^{14}$, $-N=S(=O)(R^{14})_2$ и фенила,

где указанная $C_1$-$C_4$-алкокси группа необязательно замещена фенильной группой,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^2$ представляет собой группу, выбранную из

фенила и 1-нафтила,

где фенильная и нафтильная группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, хлора или брома, или группы, выбранной из

метила, пропила, изопропила, *трет*-бутила, циклопропила, дифторметила, трифторметила, метокси, этокси, пропокси, (пропан-2-ил)окси, бензилокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси, фенокси, метансульфонила, диметилфосфорила, циано, гидрокси, диметиламино, 2-оксопирролидин-1-ила, 4-метил-2-оксопиперазин-1-ила, 4-метил-3-оксопиперазин-1-ила, морфолино-4-ила, 7-оксо-2-окса-6-азаспиро[3.4]октан-6-ила, 8-метил-3-оксо-2,8-диазаспиро[4.5]декан-2-ила, карбамоила, трифторацетила, бензамидо, бензолсульфонамидо, [диметил(оксидо)-$\lambda^6$-сульфанилиден]амино и фенила,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^3$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_2$-$C_6$-алкенила, $C_2$-$C_6$-алкинила, $C_3$-$C_6$-циклоалкила, $C_4$-$C_6$-циклоалкенила, $C_1$-$C_6$-гидроксиалкила, $C_1$-$C_6$-галогеналкила, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_6$-алкила)-, $C_1$-$C_6$-алкокси, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_6$-алкокси)-, $C_1$-$C_4$-галогеналкокси, $C_3$-$C_6$-циклоалкилокси, фенокси, $-SR^{14}$, $-S(=O)R^{14}$, $-S(=O)_2R^{14}$, циано, гидрокси, $-N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)R^{11}$, $-N(R^{12})C(=O)R^{13}$, $-N(R^{12})S(=O)_2R^{14}$, $-N=S(=NH)(R^{14})_2$, $-N=S(=O)(R^{14})_2$, $-P(=O)(R^{14})_2$, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкенила, (4-7-членный гетероциклоалкил)окси, фенила и 5- или 6-членного гетероарила,

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа и 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа присоединены к остальной части молекулы через атом углерода указанных 4-7-членной гетероциклоалкильной группы и 5-7-членной гетероциклоалкенильной группы,

и

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа, 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа и (4-7-членный гетероциклоалкил)окси группа необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, $-N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где указанные $C_1$-$C_6$-алкильная, $C_2$-$C_6$-алкенильная, $C_2$-$C_6$-алкинильная и $C_1$-$C_6$-алкокси группы необязательно замещены группой, выбранной из $C_3$-$C_4$-циклоалкила, фенила и 4-7-членного гетероциклоалкила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, -$N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где фенильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$,

и

где $C_3$-$C_4$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

циано и гидрокси,

и

где указанная $C_2$-$C_6$-алкенильная группа необязательно замещена $C_1$-$C_4$-галогеналкильной группой,

и

где указанные $C_3$-$C_6$-циклоалкильная и $C_4$-$C_6$-циклоалкенильная группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_4$-алкила и $C_1$-$C_4$-галогеналкила,

и

где указанные фенильная, фенокси и 5- или 6-членная гетероарильная группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^3$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_2$-$C_4$-алкенила, $C_2$-$C_4$-алкинила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, $C_4$-$C_5$-циклоалкенила, $C_1$-$C_4$-гидроксиалкила, $C_1$-$C_4$-галогеналкила, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_4$-алкила)-, $C_1$-$C_4$-алкокси, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_4$-алкокси)-, $C_1$-$C_4$-галогеналкокси, $C_3$-$C_5$-циклоалкилокси, фенокси, -$SR^{14}$, -$S(=O)R^{14}$, -$S(=O)_2R^{14}$, циано, гидрокси, -$N(R^9)(R^{10})$, -$C(=O)N(R^9)(R^{10})$, -$C(=O)R^{11}$, -$N(R^{12})C(=O)R^{13}$, -$N(R^{12})S(=O)_2R^{14}$, -$N=S(=NH)(R^{14})_2$, -$N=S(=O)(R^{14})_2$, -$P(=O)(R^{14})_2$, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкенила, (4-7-членный гетероциклоалкил)окси, фенила и 5- или 6-членного гетероарила,

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа и 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа присоединены к остальной части молекулы через атом углерода указанных 4-7-членной гетероциклоалкильной группы и 5-7-членной гетероциклоалкенильной группы,

и

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа, 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа и (4-7-членный гетероциклоалкил)окси группа необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, -$N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где указанные $C_1$-$C_6$-алкильная, $C_2$-$C_4$-алкенильная, $C_2$-$C_4$-алкинильная и $C_1$-$C_4$-алкокси группы необязательно замещены группой, выбранной из $C_3$-$C_4$-циклоалкила, фенила и 4-7-членного гетероциклоалкила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, -$N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где фенильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$,

и

где $C_3$-$C_4$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

циано и гидрокси,

и

где указанная $C_2$-$C_4$-алкенильная группа необязательно замещена $C_1$-$C_4$-галогеналкильной группой,

и

где указанные $C_3$-$C_5$-циклоалкильная и $C_4$-$C_5$-циклоалкенильная группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_4$-алкила и $C_1$-$C_4$-галогеналкила,

и

где указанные фенильная, фенокси и 5- или 6-членная гетероарильная группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^3$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_2$-$C_4$-алкенила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_4$-алкила)-, $C_1$-$C_4$-алкокси, $C_1$-$C_4$-галогеналкокси, $C_3$-$C_5$-циклоалкилокси, $-S(=O)_2R^{14}$, циано, гидрокси, $-N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)N(R^9)(R^{10})$, $-P(=O)(R^{14})_2$, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкенила, (4-7-членный гетероциклоалкил)окси и фенила,

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа и 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа присоединены к остальной части молекулы через атом углерода указанных 4-7-членной гетероциклоалкильной группы и 5-7-членной гетероциклоалкенильной группы,

и

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа, 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа и (4-7-членный гетероциклоалкил)окси группа необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, $-N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где указанные $C_1$-$C_6$-алкильная и $C_1$-$C_4$-алкокси группы необязательно замещены группой, выбранной из $C_3$-$C_4$-циклоалкила и 4-7-членного гетероциклоалкила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, -$N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где $C_3$-$C_4$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

циано и гидрокси,

и

где указанная $C_2$-$C_4$-алкенильная группа необязательно замещена $C_1$-$C_4$-галогеналкильной группой,

и

где указанная $C_3$-$C_5$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_4$-алкила и $C_1$-$C_4$-галогеналкила,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^3$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_2$-$C_4$-алкенила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_4$-алкила)-, $C_1$-$C_4$-алкокси, $C_1$-$C_4$-галогеналкокси, $C_3$-$C_5$-циклоалкилокси, -$S(=O)_2R^{14}$, циано, гидрокси, -$N(R^9)(R^{10})$, -$C(=O)N(R^9)(R^{10})$, -$P(=O)(R^{14})_2$, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкенила, (4-7-членный гетероциклоалкил)окси и фенила,

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа и 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа присоединены к остальной части молекулы через атом углерода указанных 4-7-членной гетероциклоалкильной группы и 5-7-членной гетероциклоалкенильной группы,

и

где указанные $C_1$-$C_6$-алкильная и $C_1$-$C_4$-алкокси группы необязательно замещены группой, выбранной из $C_3$-$C_4$-циклоалкила и 4-7-членного гетероциклоалкила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где $C_3$-$C_4$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза цианогруппой,

и

где указанная $C_2$-$C_4$-алкенильная группа необязательно замещена $C_1$-$C_4$-галогеналкильной группой,

и

где указанная $C_3$-$C_5$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_4$-алкила и $C_1$-$C_4$-галогеналкила,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^3$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_2$-$C_4$-алкенила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_4$-алкила)-, $C_1$-$C_4$-алкокси, $C_1$-$C_4$-галогеналкокси, $C_3$-$C_5$-циклоалкилокси, $-S(=O)_2R^{14}$, циано, гидрокси, $-N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)N(R^9)(R^{10})$, $-P(=O)(R^{14})_2$, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкенила, (4-7-членный гетероциклоалкил)окси и фенила,

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа и 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа присоединены к остальной части молекулы через атом углерода указанных 4-7-членной гетероциклоалкильной группы и 5-7-членной гетероциклоалкенильной группы,

и

где указанные $C_1$-$C_6$-алкильная и $C_1$-$C_4$-алкокси группы необязательно замещены группой, выбранной из $C_3$-$C_4$-циклоалкила и 4-7-членного гетероциклоалкила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где $C_3$-$C_4$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза цианогруппой,

и

где указанная $C_2$-$C_4$-алкенильная группа необязательно замещена $C_1$-$C_4$-галогеналкильной группой,

и

где указанная $C_3$-$C_5$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза атомом галогена или группой, выбранной из $C_1$-$C_4$-алкила и $C_1$-$C_4$-галогеналкила,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^3$ представляет собой атом водорода или атом фтора, хлора или брома, или группу, выбранную из

метила, *втор*-бутила, (оксетан-3-ил)метила, 3,3,3-трифторпроп-1-ен-2-ила, циклопропила, (трифторметил)циклопропила, циклобутила, 2,2-диметилциклобутила, 3,3-дифторциклобутила, метоксиметила, метокси, этокси, пропокси, 2,2-дифторэтокси, 2,2-дифторпропокси, циклопропилметокси, (1-цианоциклопропил)метокси, циклопропилокси, циклобутилокси, метансульфонила, циано, гидрокси, 4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ила, 7-оксо-2-окса-6-азаспиро[3.4]октан-6-ила, карбамоила, диметилфосфорила, оксетан-3-ила, 3,6-дигидро-2H-пиран-4-ила, (оксетан-3-ил)окси и фенила,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^3$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_2$-$C_6$-алкенила, $C_2$-$C_6$-алкинила, $C_3$-$C_6$-циклоалкила, $C_4$-$C_6$-циклоалкенила, $C_1$-$C_6$-гидроксиалкила, $C_1$-$C_6$-галогеналкила, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_6$-алкила)-, $C_1$-$C_6$-алкокси, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_6$-алкокси)-, $C_1$-$C_4$-галогеналкокси, $C_3$-$C_6$-циклоалкилокси, фенокси, $-SR^{14}$, $-S(=O)R^{14}$, $-S(=O)_2R^{14}$, циано, гидрокси, $-N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)R^{11}$, $-N(R^{12})C(=O)R^{13}$, $-N(R^{12})S(=O)_2R^{14}$, $-N=S(=NH)(R^{14})_2$, $-N=S(=O)(R^{14})_2$, $-P(=O)(R^{14})_2$, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкенила, (4-7-членный гетероциклоалкил)окси, фенила и 5- или 6-членного гетероарила,

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа и 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа присоединены к остальной части молекулы через атом углерода указанных 4-7-членной гетероциклоалкильной группы и 5-7-членной гетероциклоалкенильной группы,

и

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа, 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа и (4-7-членный гетероциклоалкил)окси группа необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, $-N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где указанные $C_1$-$C_6$-алкильная, $C_2$-$C_6$-алкенильная, $C_2$-$C_6$-алкинильная и $C_1$-$C_6$-алкокси группы необязательно замещены группой, выбранной из $C_3$-$C_4$-циклоалкила, фенила и 4-7-членного гетероциклоалкила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, $-N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где фенильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$,

и

где $C_3$-$C_4$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

циано и гидрокси,

и

где указанные $C_3$-$C_6$-циклоалкильная и $C_4$-$C_6$-циклоалкенильная группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или $C_1$-$C_4$-алкильной группы,

и

где указанные фенильная, фенокси и 5- или 6-членная гетероарильная группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^3$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_2$-$C_4$-алкенила, $C_2$-$C_4$-алкинила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, $C_4$-$C_5$-циклоалкенила, $C_1$-$C_4$-гидроксиалкила, $C_1$-$C_4$-галогеналкила, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_4$-алкила)-, $C_1$-$C_4$-алкокси, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_4$-алкокси)-, $C_1$-$C_4$-галогеналкокси, $C_3$-$C_5$-циклоалкилокси, фенокси, -$SR^{14}$, -$S(=O)R^{14}$, -$S(=O)_2R^{14}$, циано, гидрокси, -$N(R^9)(R^{10})$, -$C(=O)N(R^9)(R^{10})$, -$C(=O)R^{11}$, -$N(R^{12})C(=O)R^{13}$, -$N(R^{12})S(=O)_2R^{14}$, -$N=S(=NH)(R^{14})_2$, -$N=S(=O)(R^{14})_2$, -$P(=O)(R^{14})_2$, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкенила, (4-7-членный гетероциклоалкил)окси, фенила и 5- или 6-членного гетероарила,

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа и 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа присоединены к остальной части молекулы через атом углерода указанных 4-7-членной гетероциклоалкильной группы и 5-7-членной гетероциклоалкенильной группы,

и

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа, 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа и (4-7-членный гетероциклоалкил)окси группа необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, -$N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где указанные $C_1$-$C_6$-алкильная, $C_2$-$C_4$-алкенильная, $C_2$-$C_4$-алкинильная и $C_1$-$C_4$-алкокси группы необязательно замещены группой, выбранной из $C_3$-$C_4$-циклоалкила, фенила и 4-7-членного гетероциклоалкила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, -$N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где фенильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$,

и

где $C_3$-$C_4$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

циано и гидрокси,

и

где указанные $C_3$-$C_5$-циклоалкильная и $C_4$-$C_5$-циклоалкенильная группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или $C_1$-$C_4$-алкильной группы,

и

где указанные фенильная, фенокси и 5- или 6-членная гетероарильная группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и $-N(R^9)(R^{10})$,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^3$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_4$-алкила)-, $C_1$-$C_4$-алкокси, $C_3$-$C_5$-циклоалкилокси, $-S(=O)_2R^{14}$, циано, гидрокси, $-N(R^9)(R^{10})$, $-P(=O)(R^{14})_2$, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкенила, (4-7-членный гетероциклоалкил)окси и фенила,

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа и 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа присоединены к остальной части молекулы через атом углерода указанных 4-7-членной гетероциклоалкильной группы и 5-7-членной гетероциклоалкенильной группы,

и

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа, 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа и (4-7-членный гетероциклоалкил)окси группа необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, $-N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где указанные $C_1$-$C_6$-алкильная и $C_1$-$C_4$-алкокси группы необязательно замещены группой, выбранной из $C_3$-$C_4$-циклоалкила и 4-7-членного гетероциклоалкила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, -$N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где $C_3$-$C_4$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

циано и гидрокси,

и

где указанная $C_3$-$C_5$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или $C_1$-$C_4$-алкильной группы,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^3$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_4$-алкила)-, $C_1$-$C_4$-алкокси, $C_3$-$C_5$-циклоалкилокси, -$S(=O)_2R^{14}$, циано, гидрокси, -$N(R^9)(R^{10})$, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкенила, (4-7-членный гетероциклоалкил)окси и фенила,

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа и 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа присоединены к остальной части молекулы

через атом углерода указанных 4-7-членной гетероциклоалкильной группы и 5-7-членной гетероциклоалкенильной группы,

и

где указанные $C_1$-$C_6$-алкильная и $C_1$-$C_4$-алкокси группы необязательно замещены группой, выбранной из $C_3$-$C_4$-циклоалкила и 4-7-членного гетероциклоалкила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где $C_3$-$C_4$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза цианогруппой,

и

где указанная $C_3$-$C_5$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза атомом галогена,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^3$ представляет собой атом водорода или атом фтора, хлора или брома, или группу, выбранную из

метила, *втор*-бутила, (оксетан-3-ил)метила, циклопропила, 3,3-дифторциклобутила, метоксиметила, метокси, пропокси, (1-цианоциклопропил)метокси, циклопропилокси, циклобутилокси, метансульфонила, циано, гидрокси, 4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ила, 7-оксо-2-окса-6-азаспиро[3.4]октан-6-ила, оксетан-3-ила, 3,6-дигидро-2H-пиран-4-ила, (оксетан-3-ил)окси и фенила,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^4$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_2$-$C_6$-алкенила, $C_2$-$C_6$-алкинила, $C_3$-$C_6$-циклоалкила, $C_4$-$C_6$-циклоалкенила, $C_1$-$C_6$-гидроксиалкила, $C_1$-$C_6$-галогеналкила, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_6$-алкила)-, $C_1$-$C_6$-алкокси, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_6$-алкокси)-, $C_1$-$C_4$-галогеналкокси, -O-($C_1$-$C_4$-алкил)-C(=O)O$R^{15}$, -O-($C_1$-$C_4$-алкил)-C(=O)N($R^9$)($R^{10}$), $C_3$-$C_6$-циклоалкилокси, -S(=O)$R^{14}$, -S(=O)$_2R^{14}$, циано, нитро, гидрокси, -N($R^9$)($R^{10}$), -N($R^{16}$)($R^{17}$), -N($R^{16}$)($R^{20}$), -C(=O)N($R^9$)($R^{10}$), -C(=O)$R^{11}$, -N($R^{12}$)C(=O)$R^{13}$, -N($R^{12}$)S(=O)$_2R^{14}$, -N=S(=NH)($R^{14}$)$_2$, -N=S(=O)($R^{14}$)$_2$, -P(=O)($R^{14}$)$_2$, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкенила, (4-7-членный гетероциклоалкил)окси, фенила и 5- или 6-членного гетероарила,

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа и 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа присоединены к остальной части молекулы через атом углерода указанных 4-7-членной гетероциклоалкильной группы и 5-7-членной гетероциклоалкенильной группы,

и

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа, 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа и (4-7-членный гетероциклоалкил)окси группа необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, -N($R^9$)($R^{10}$) и оксо,

и

где указанные $C_1$-$C_6$-алкильная, $C_2$-$C_6$-алкенильная, $C_2$-$C_6$-алкинильная и $C_1$-$C_6$-алкокси группы необязательно замещены группой, выбранной из $C_3$-$C_4$-циклоалкила и 4-7-членного гетероциклоалкила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, -N($R^9$)($R^{10}$) и оксо,

и

где фенильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$,

и

где $C_3$-$C_4$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

циано и гидрокси,

и

где указанная $C_1$-$C_6$-алкокси группа необязательно замещена оксиран-2-ильной группой,

и

где указанные $C_3$-$C_6$-циклоалкильная и $C_4$-$C_6$-циклоалкенильная группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или $C_1$-$C_4$-алкильной группы,

и

где указанные фенильная и 5- или 6-членная гетероарильная группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^4$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_1$-$C_6$-галогеналкила, $C_2$-$C_4$-алкенила, $C_2$-$C_4$-алкинила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, $C_4$-$C_5$-циклоалкенила, $C_1$-$C_5$-гидроксиалкила, $C_1$-$C_4$-галогеналкила, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_4$-алкила)-, $C_1$-$C_4$-алкокси, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_4$-алкокси)-, $C_1$-$C_4$-галогеналкокси, -O-($C_1$-$C_4$-алкил)-C(=O)$OR^{15}$, -O-($C_1$-$C_4$-алкил)-

$C(=O)N(R^9)(R^{10})$, $C_3$-$C_5$-циклоалкилокси, $-S(=O)R^{14}$, $-S(=O)_2R^{14}$, циано, нитро, гидрокси, $-N(R^9)(R^{10})$, $-N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{16})(R^{20})$, $-C(=O)N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)R^{11}$, $-N(R^{12})C(=O)R^{13}$, $-N(R^{12})S(=O)_2R^{14}$, $-N=S(=NH)(R^{14})_2$, $-N=S(=O)(R^{14})_2$, $-P(=O)(R^{14})_2$, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкенила, (4-7-членный гетероциклоалкил)окси, фенила и 5- или 6-членного гетероарила,

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа и 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа присоединены к остальной части молекулы через атом углерода указанных 4-7-членной гетероциклоалкильной группы и 5-7-членной гетероциклоалкенильной группы,

и

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа, 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа и (4-7-членный гетероциклоалкил)окси группа необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, $-N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где указанные $C_1$-$C_6$-алкильная, $C_2$-$C_4$-алкенильная, $C_2$-$C_4$-алкинильная и $C_1$-$C_4$-алкокси группы необязательно замещены группой, выбранной из $C_3$-$C_4$-циклоалкила и 4-7-членного гетероциклоалкила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, $-N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где фенильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -N($R^9$)($R^{10}$),

и

где $C_3$-$C_4$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

циано и гидрокси,

и

где указанная $C_1$-$C_4$-алкокси группа необязательно замещена оксиран-2-ильной группой,

и

где указанные $C_3$-$C_5$-циклоалкильная и $C_4$-$C_6$-циклоалкенильная группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или $C_1$-$C_4$-алкильной группы,

и

где указанные фенильная и 5- или 6-членная гетероарильная группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -N($R^9$)($R^{10}$),

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^4$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_1$-$C_6$-галогеналкила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_4$-алкила)-, $C_1$-$C_4$-алкокси, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_4$-алкокси)-, -O-($C_1$-$C_4$-алкил)-C(=O)O$R^{15}$, -O-($C_1$-$C_4$-алкил)-C(=O)N($R^9$)($R^{10}$), $C_3$-$C_5$-циклоалкилокси, -S(=O)$_2$$R^{14}$, циано, нитро, гидрокси, -N($R^9$)($R^{10}$), -N($R^{16}$)($R^{17}$), -N($R^{16}$)($R^{20}$), -N=S(=NH)($R^{14}$)$_2$, -N=S(=O)($R^{14}$)$_2$, -P(=O)($R^{14}$)$_2$, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкенила, (4-7-членный гетероциклоалкил)окси и фенила,

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа и 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа присоединены к остальной части молекулы через атом углерода указанных 4-7-членной гетероциклоалкильной группы и 5-7-членной гетероциклоалкенильной группы,

и

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа, 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа и (4-7-членный гетероциклоалкил)окси группа необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, -$N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где указанные $C_1$-$C_6$-алкильная и $C_1$-$C_4$-алкокси группы необязательно замещены группой, выбранной из $C_3$-$C_4$-циклоалкила и 4-7-членного гетероциклоалкила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, -$N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где $C_3$-$C_4$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

циано и гидрокси,

и

где указанная $C_1$-$C_4$-алкокси группа необязательно замещена оксиран-2-ильной группой,

и

где указанная $C_3$-$C_5$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или $C_1$-$C_4$-алкильной группы,

и

где указанная фенильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и $-N(R^9)(R^{10})$,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^4$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_1$-$C_6$-галогеналкила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_4$-алкила)-, $C_1$-$C_4$-алкокси, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_4$-алкокси)-, -O-($C_1$-$C_4$-алкил)-$C(=O)OR^{15}$, -O-($C_1$-$C_4$-алкил)-$C(=O)N(R^9)(R^{10})$, $C_3$-$C_5$-циклоалкилокси, $-S(=O)_2R^{14}$, циано, нитро, гидрокси, $-N(R^9)(R^{10})$, $-N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{16})(R^{20})$, $-N=S(=NH)(R^{14})_2$, $-N=S(=O)(R^{14})_2$, $-P(=O)(R^{14})_2$, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкенила, (4-7-членный гетероциклоалкил)окси и фенила,

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа и 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа присоединены к остальной части молекулы через атом углерода указанных 4-7-членной гетероциклоалкильной группы и 5-7-членной гетероциклоалкенильной группы,

и

где указанные $C_1$-$C_6$-алкильная и $C_1$-$C_4$-алкокси группы необязательно замещены группой, выбранной из $C_3$-$C_4$-циклоалкила и 4-7-членного гетероциклоалкила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где $C_3$-$C_4$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

циано и гидрокси,

и

где указанная $C_1$-$C_4$-алкокси группа необязательно замещена оксиран-2-ильной группой,

и

где указанная $C_3$-$C_5$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или $C_1$-$C_4$-алкильной группы,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^4$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_1$-$C_6$-галогеналкила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_4$-алкила)-, $C_1$-$C_4$-алкокси, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_4$-алкокси)-, -O-$CH_2$-$C(=O)OR^{15}$, -O-$CH_2$-$C(=O)N(R^9)(R^{10})$, $C_3$-$C_5$-циклоалкилокси, -$S(=O)_2R^{14}$, циано, нитро, гидрокси, -$N(R^9)(R^{10})$, -$N(R^{16})(R^{17})$, -$N(R^{16})(R^{20})$, -$N=S(=NH)(R^{14})_2$, -$N=S(=O)(R^{14})_2$, -$P(=O)(R^{14})_2$, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкенила, (4-7-членный гетероциклоалкил)окси и фенила,

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа и 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа присоединены к остальной части молекулы через атом углерода указанных 4-7-членной гетероциклоалкильной группы и 5-7-членной гетероциклоалкенильной группы,

и

где указанные $C_1$-$C_6$-алкильная и $C_1$-$C_4$-алкокси группы необязательно замещены группой, выбранной из $C_3$-$C_4$-циклоалкила и 4-7-членного гетероциклоалкила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где $C_3$-$C_4$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

циано и гидрокси,

и

где указанная $C_1$-$C_4$-алкокси группа необязательно замещена оксиран-2-ильной группой,

и

где указанная $C_3$-$C_5$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или $C_1$-$C_4$-алкильной группы,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^4$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_1$-$C_6$-галогеналкила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_4$-алкила)-, $C_1$-$C_4$-алкокси, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_4$-алкокси)-, -O-$CH_2$-C(=O)$OR^{15}$, -O-$CH_2$-C(=O)N($R^9$)($R^{10}$), $C_3$-$C_5$-циклоалкилокси, -S(=O)$_2R^{14}$, циано, нитро, гидрокси, -N($R^9$)($R^{10}$), -N($R^{16}$)($R^{17}$), -N=S(=NH)($R^{14}$)$_2$, -N=S(=O)($R^{14}$)$_2$, -P(=O)($R^{14}$)$_2$, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкенила, (4-7-членный гетероциклоалкил)окси и фенила,

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа и 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа присоединены к остальной части молекулы через атом углерода указанных 4-7-членной гетероциклоалкильной группы и 5-7-членной гетероциклоалкенильной группы,

и

где указанные $C_1$-$C_6$-алкильная и $C_1$-$C_4$-алкокси группы необязательно замещены группой, выбранной из $C_3$-$C_4$-циклоалкила и 4-7-членного гетероциклоалкила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где $C_3$-$C_4$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

циано и гидрокси,

и

где указанная $C_1$-$C_4$-алкокси группа необязательно замещена оксиран-2-ильной группой,

и

где указанная $C_3$-$C_5$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или $C_1$-$C_4$-алкильной группы,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^4$ представляет собой атом водорода или атом фтора, хлора или брома, или группу, выбранную из

метила, *втор*-бутила, (оксетан-3-ил)метила, трифторметила, циклопропила, 3,3-дифторциклобутила, метоксиметила, метокси, пропокси, 2-метоксиэтокси, (1-гидроксициклопропил)метокси, (1-цианоциклопропил)метокси, (оксиран-2-ил)метокси, карбоксиметокси, 2-*трет*-бутокси-2-оксоэтокси, 2-амино-2-оксоэтокси, циклопропилокси, циклобутилокси, метансульфонила, диметилфосфорила, циано, нитро, гидрокси, (цианометил)(метил)амино, (2-гидроксиэтил)амино, (2-гидроксиэтил)(метил)амино, (2-метоксиэтил)амино, (2-метоксиэтил)(метил)амино, циклопропиламино, (оксетан-3-ил)амино, метил(оксетан-3-ил)амино, метил(оксолан-3-ил)амино, 3-гидроксиазетидин-1-ила, 2-оксопирролидин-1-ила, морфолино, 1,1-диоксидотиоморфолин-4-ила, 4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ила, 7-оксо-2-окса-6-азаспиро[3.4]октан-6-ила, 2,2-диметил-2$\lambda^6$-диазатиа-1,2-диен-1-ила, [диметил(оксидо)-$\lambda^6$-сульфанилиден]амино, метил(тетрагидрофуран-3-ил)амино, оксетан-3-ила, 3,6-

дигидро-2H-пиран-4-ила, (оксетан-3-ил)окси, (тетрагидрофуран-3-ил)окси, (тетрагидро-2H-пиран-3-ил)окси, (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси и фенила,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^4$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_2$-$C_6$-алкенила, $C_2$-$C_6$-алкинила, $C_3$-$C_6$-циклоалкила, $C_4$-$C_6$-циклоалкенила, $C_1$-$C_6$-гидроксиалкила, $C_1$-$C_6$-галогеналкила, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_6$-алкила)-, $C_1$-$C_6$-алкокси, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_6$-алкокси)-, $C_1$-$C_4$-галогеналкокси, $C_3$-$C_6$-циклоалкилокси, $-S(=O)R^{14}$, $-S(=O)_2R^{14}$, циано, гидрокси, $-N(R^9)(R^{10})$, $-N(R^{16})(R^{17})$, $-C(=O)N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)R^{11}$, $-N(R^{12})C(=O)R^{13}$, $-N(R^{12})S(=O)_2R^{14}$, $-N=S(=NH)(R^{14})_2$, $-N=S(=O)(R^{14})_2$, $-P(=O)(R^{14})_2$, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкенила, (4-7-членный гетероциклоалкил)окси, фенила и 5- или 6-членного гетероарила,

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа и 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа присоединены к остальной части молекулы через атом углерода указанных 4-7-членной гетероциклоалкильной группы и 5-7-членной гетероциклоалкенильной группы,

и

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа, 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа и (4-7-членный гетероциклоалкил)окси группа необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, $-N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где указанные $C_1$-$C_6$-алкильная, $C_2$-$C_6$-алкенильная, $C_2$-$C_6$-алкинильная и $C_1$-$C_6$-алкокси группы необязательно замещены группой, выбранной из $C_3$-$C_4$-циклоалкила и 4-7-членного гетероциклоалкила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, -$N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где фенильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$,

и

где $C_3$-$C_4$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

циано и гидрокси,

и

где указанные $C_3$-$C_6$-циклоалкильная и $C_4$-$C_6$-циклоалкенильная группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или $C_1$-$C_4$-алкильной группы,

и

где указанные фенильная и 5- или 6-членная гетероарильная группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^4$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_2$-$C_4$-алкенила, $C_2$-$C_4$-алкинила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, $C_4$-$C_5$-циклоалкенила, $C_1$-$C_5$-гидроксиалкила, $C_1$-$C_4$-галогеналкила, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_4$-алкила)-, $C_1$-$C_4$-алкокси, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_4$-алкокси)-, $C_1$-$C_4$-галогеналкокси, $C_3$-$C_5$-циклоалкилокси, $-S(=O)R^{14}$, $-S(=O)_2R^{14}$, циано, гидрокси, $-N(R^9)(R^{10})$, $-N(R^{16})(R^{17})$, $-C(=O)N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)R^{11}$, $-N(R^{12})C(=O)R^{13}$, $-N(R^{12})S(=O)_2R^{14}$, $-N=S(=NH)(R^{14})_2$, $-N=S(=O)(R^{14})_2$, $-P(=O)(R^{14})_2$, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкенила, (4-7-членный гетероциклоалкил)окси, фенила и 5- или 6-членного гетероарила,

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа и 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа присоединены к остальной части молекулы через атом углерода указанных 4-7-членной гетероциклоалкильной группы и 5-7-членной гетероциклоалкенильной группы,

и

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа, 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа и (4-7-членный гетероциклоалкил)окси группа необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, $-N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где указанные $C_1$-$C_6$-алкильная, $C_2$-$C_4$-алкенильная, $C_2$-$C_4$-алкинильная и $C_1$-$C_4$-алкокси группы необязательно замещены группой, выбранной из $C_3$-$C_4$-циклоалкила и 4-7-членного гетероциклоалкила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, $-N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где фенильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$,

и

где $C_3$-$C_4$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

циано и гидрокси,

и

где указанная $C_3$-$C_5$-циклоалкильная и $C_4$-$C_6$-циклоалкенильная группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или $C_1$-$C_4$-алкильной группы,

и

где указанные фенильная и 5- или 6-членная гетероарильная группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^4$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_4$-алкила)-, $C_1$-$C_4$-алкокси, $C_3$-$C_5$-циклоалкилокси, -$S(=O)_2R^{14}$, циано, -$N(R^9)(R^{10})$, -$N(R^{16})(R^{17})$, -$N=S(=NH)(R^{14})_2$, -$N=S(=O)(R^{14})_2$, -$P(=O)(R^{14})_2$, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкенила, (4-7-членный гетероциклоалкил)окси и фенила,

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа и 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа присоединены к остальной части молекулы

через атом углерода указанных 4-7-членной гетероциклоалкильной группы и 5-7-членной гетероциклоалкенильной группы,

и

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа, 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа и (4-7-членный гетероциклоалкил)окси группа необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, -$N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где указанные $C_1$-$C_6$-алкильная и $C_1$-$C_4$-алкокси группы необязательно замещены группой, выбранной из $C_3$-$C_4$-циклоалкила и 4-7-членного гетероциклоалкила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, -$N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где $C_3$-$C_4$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

циано и гидрокси,

и

где указанная $C_3$-$C_5$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или $C_1$-$C_4$-алкильной группы,

и

где указанная фенильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -N($R^9$)($R^{10}$),

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^4$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_4$-алкила)-, $C_1$-$C_4$-алкокси, $C_3$-$C_5$-циклоалкилокси, -S(=O)$_2$$R^{14}$, циано, -N($R^9$)($R^{10}$), -N($R^{16}$)($R^{17}$), -N=S(=NH)($R^{14}$)$_2$, -N=S(=O)($R^{14}$)$_2$, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкенила, (4-7-членный гетероциклоалкил)окси и фенила,

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа и 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа присоединены к остальной части молекулы через атом углерода указанных 4-7-членной гетероциклоалкильной группы и 5-7-членной гетероциклоалкенильной группы,

и

где указанные $C_1$-$C_6$-алкильная и $C_1$-$C_4$-алкокси группы необязательно замещены группой, выбранной из $C_3$-$C_4$-циклоалкила и 4-7-членного гетероциклоалкила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где $C_3$-$C_4$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

циано и гидрокси,

и

где указанная $C_3$-$C_5$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или $C_1$-$C_4$-алкильной группы,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^4$ представляет собой атом водорода или атом фтора, хлора или брома, или группу, выбранную из

метила, *втор*-бутила, (оксетан-3-ил)метила, трифторметила, циклопропила, 3,3-дифторциклобутила, метоксиметила, метокси, пропокси, 2-метоксиэтокси, (1-гидроксициклопропил)метокси, (1-цианоциклопропил)метокси, (оксиран-2-ил)метокси, карбоксиметокси, 2-*трет*-бутокси-2-оксоэтокси, 2-амино-2-оксоэтокси, циклопропилокси, циклобутилокси, метансульфонила, диметилфосфорила, циано, нитро, гидрокси, (цианометил)(метил)амино, (2-гидроксиэтил)амино, (2-гидроксиэтил)(метил)амино, (2-метоксиэтил)амино, (2-метоксиэтил)(метил)амино, циклопропиламино, (оксетан-3-ил)амино, метил(оксетан-3-ил)амино, метил(оксолан-3-ил)амино, 3-гидроксиазетидин-1-ила, 2-оксопирролидин-1-ила, морфолино, 1,1-диоксидотиоморфолин-4-ила, 4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ила, 7-оксо-2-окса-6-азаспиро[3.4]октан-6-ила, 2,2-диметил-2$\lambda^6$-диазатиа-1,2-диен-1-ила, [диметил(оксидо)-$\lambda^6$-сульфанилиден]амино, метил(тетрагидрофуран-3-ил)амино, тетрагидрофуран-3-илметокси, (тетрагидрофуран-3-илметил)амино, оксетан-3-ила, 3,6-дигидро-2H-пиран-4-ила, (оксетан-3-ил)окси, (тетрагидрофуран-3-ил)окси, (тетрагидро-2H-пиран-3-ил)окси, (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси и фенила,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^4$ представляет собой атом водорода или атом фтора, хлора или брома, или группу, выбранную из

метила, *втор*-бутила, (оксетан-3-ил)метила, циклопропила, 3,3-дифторциклобутила, метоксиметила, метокси, пропокси, (1-гидроксициклопропил)метокси, (1-цианоциклопропил)метокси,

циклопропилокси, циклобутилокси, метансульфонила, циано, 2-оксопирролидин-1-ила, морфолино, 1,1-диоксидотиоморфолин-4-ила, 4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ила, 7-оксо-2-окса-6-азаспиро[3.4]октан-6-ила, 2,2-диметил-2$\lambda^6$-диазатиа-1,2-диен-1-ила, [диметил(оксидо)-$\lambda^6$-сульфанилиден]амино, метил(тетрагидрофуран-3-ил)амино, оксетан-3-ила, 3,6-дигидро-2H-пиран-4-ила, (оксетан-3-ил)окси, (тетрагидрофуран-3-ил)окси, (тетрагидро-2H-пиран-3-ил)окси, (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси и фенила,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^5$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_2$-$C_6$-алкенила, $C_2$-$C_6$-алкинила, $C_3$-$C_6$-циклоалкила, $C_4$-$C_6$-циклоалкенила, $C_1$-$C_6$-гидроксиалкила, $C_1$-$C_6$-галогеналкила, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_6$-алкила)-, $C_1$-$C_6$-алкокси, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_2$-$C_6$-алкокси)-, $C_1$-$C_4$-галогеналкокси, $C_3$-$C_6$-циклоалкилокси, фенокси, -$SR^{14}$, -$S(=O)R^{14}$, -$S(=O)_2R^{14}$, циано, гидрокси, -$N(R^9)(R^{10})$, -$C(=O)N(R^9)(R^{10})$, -$C(=O)R^{11}$, -$N(R^{12})C(=O)R^{13}$, -$N(R^{12})S(=O)_2R^{14}$, -$N=S(=NH)(R^{14})_2$, -$N=S(=O)(R^{14})_2$, -$P(=O)(R^{14})_2$, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкенила, (4-7-членный гетероциклоалкил)окси, фенила и 5- или 6-членного гетероарила,

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа и 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа присоединены к остальной части молекулы через атом углерода указанных 4-7-членной гетероциклоалкильной группы и 5-7-членной гетероциклоалкенильной группы,

и

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа, 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа и (4-7-членный гетероциклоалкил)окси группа необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, -$N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где указанные $C_1$-$C_6$-алкильная, $C_2$-$C_6$-алкенильная, $C_2$-$C_6$-алкинильная и $C_1$-$C_6$-алкокси группы необязательно замещены группой, выбранной из $C_3$-$C_4$-циклоалкила, фенила и 4-7-членного гетероциклоалкила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, -$N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где фенильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$,

и

где $C_3$-$C_4$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

циано и гидрокси,

и

где указанные $C_3$-$C_6$-циклоалкильная и $C_4$-$C_6$-циклоалкенильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или $C_1$-$C_4$-алкильной группы,

и

где указанные фенильная, фенокси и 5- или 6-членная гетероарильная группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^5$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_5$-алкила, $C_2$-$C_4$-алкенила, $C_2$-$C_4$-алкинила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, $C_4$-$C_5$-циклоалкенила, $C_1$-$C_4$-гидроксиалкила, $C_1$-$C_4$-галогеналкила, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_4$-алкила)-, $C_1$-$C_4$-алкокси, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_2$-$C_4$-алкокси)-, $C_1$-$C_4$-галогеналкокси, $C_3$-$C_5$-циклоалкилокси, фенокси, $-SR^{14}$, $-S(=O)R^{14}$, $-S(=O)_2R^{14}$, циано, гидрокси, $-N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)R^{11}$, $-N(R^{12})C(=O)R^{13}$, $-N(R^{12})S(=O)_2R^{14}$, $-N=S(=NH)(R^{14})_2$, $-N=S(=O)(R^{14})_2$, $-P(=O)(R^{14})_2$, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкенила, (4-7-членный гетероциклоалкил)окси, фенила и 5- или 6-членного гетероарила,

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа и 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа присоединены к остальной части молекулы через атом углерода указанных 4-7-членной гетероциклоалкильной группы и 5-7-членной гетероциклоалкенильной группы,

и

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа, 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа и (4-7-членный гетероциклоалкил)окси группа необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, $-N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где указанные $C_1$-$C_5$-алкильная, $C_2$-$C_4$-алкенильная, $C_2$-$C_4$-алкинильная и $C_1$-$C_4$-алкокси группы необязательно замещены группой, выбранной из $C_3$-$C_4$-циклоалкила, фенила и 4-7-членного гетероциклоалкила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, -$N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где фенильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$,

и

где $C_3$-$C_4$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

циано и гидрокси,

и

где указанные $C_3$-$C_5$-циклоалкильная и $C_4$-$C_5$-циклоалкенильная группа необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или $C_1$-$C_4$-алкильной группы,

и

где указанные фенильная, фенокси и 5- или 6-членная гетероарильная группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^5$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_5$-алкила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, $C_1$-$C_4$-алкокси, $C_3$-$C_5$-циклоалкилокси, -$S(=O)_2R^{14}$, циано, гидрокси, -$N(R^9)(R^{10})$, -$C(=O)N(R^9)(R^{10})$, -$C(=O)R^{11}$,

$-N(R^{12})C(=O)R^{13}$, $-N(R^{12})S(=O)_2R^{14}$, $-N=S(=NH)(R^{14})_2$, $-N=S(=O)(R^{14})_2$, $-P(=O)(R^{14})_2$, 4-7-членного гетероциклоалкила и (4-7-членный гетероциклоалкил)окси,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа и (4-7-членный гетероциклоалкил)окси группа необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, $-N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где указанные $C_1$-$C_5$-алкильная и $C_1$-$C_4$-алкокси группы необязательно замещены группой, выбранной из $C_3$-$C_4$-циклоалкила, фенила и 4-7-членного гетероциклоалкила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, $-N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где фенильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и $-N(R^9)(R^{10})$,

и

где $C_3$-$C_4$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

циано и гидрокси,

и

где указанная $C_3$-$C_5$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или $C_1$-$C_4$-алкильной группы,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^5$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_5$-алкила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, $C_1$-$C_4$-алкокси, $C_3$-$C_5$-циклоалкилокси, $-S(=O)_2R^{14}$, циано, гидрокси, $-N(R^9)(R^{10})$, 4-7-членного гетероциклоалкила и (4-7-членный гетероциклоалкил)окси,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^5$ представляет собой атом водорода или атом фтора, хлора или брома, или группу, выбранную из

метила, циклопропила, метокси, пропокси, циклопропилокси, метансульфонила, циано, гидрокси, оксетан-3-ила и оксетан-3-илокси,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^6$ представляет собой атом водорода или атом фтора, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_1$-$C_4$-гидроксиалкила, $C_1$-$C_4$-алкокси, гидрокси и оксо,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^6$ представляет собой атом водорода или группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила и $C_1$-$C_4$-гидроксиалкила,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^6$ представляет собой атом водорода или группу, выбранную из

метила и гидроксиметила,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^7$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_1$-$C_4$-алкокси и гидрокси,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^7$ представляет собой атом водорода или атом фтора, или группу, выбранную из

метила, этила, метокси и гидрокси,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^7$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_1$-$C_4$-алкокси, гидрокси и циано,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^7$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила и гидрокси,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^7$ представляет собой атом водорода или атом фтора, или группу, выбранную из

метила, этила и гидрокси,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^8$ представляет собой группу, выбранную из

метила и этила,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^8$ представляет собой метильную группу,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^8$ представляет собой этильную группу,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^9$ и $R^{10}$ представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_2$-$C_4$-гидроксиалкила, N≡C-($C_1$-$C_4$-алкила)-, ($C_1$-$C_4$-алкокси)-($C_2$-$C_4$-алкила)-, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и $C_2$-$C_4$-галогеналкила,

или

$R^9$ и $R^{10}$ вместе с азотом, к которому они присоединены, представляют собой азотосодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу,

где указанная азотосодержащая 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, гидрокси и оксо,

или два заместителя, которые присоединены к одному и тому же атому углерода указанной азотосодержащей 4-7-членной гетероциклоалкильной группы, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, представляют собой 4-7-членную гетероциклоалкильную группу,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, $C_1$-$C_4$-галогеналкила, гидрокси и оксо,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^9$ и $R^{10}$ представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_2$-$C_4$-гидроксиалкила, N≡C-($C_1$-$C_4$-алкила)-, ($C_1$-$C_4$-алкокси)-($C_2$-$C_4$-алкила)-, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и $C_2$-$C_4$-галогеналкила,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^9$ и $R^{10}$ представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_2$-$C_4$-гидроксиалкила, N≡C-($C_1$-$C_4$-алкила)-, ($C_1$-$C_4$-алкокси)-($C_2$-$C_4$-алкила)- и $C_3$-$C_4$-циклоалкила,

или

$R^9$ и $R^{10}$ вместе с азотом, к которому они присоединены, представляют собой азотосодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу,

где указанная азотосодержащая 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, гидрокси и оксо,

или два заместителя, которые присоединены к одному и тому же атому углерода указанной азотосодержащей 4-7-членной гетероциклоалкильной группы, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, представляют собой 4-7-членную гетероциклоалкильную группу,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, $C_1$-$C_4$-галогеналкила, гидрокси и оксо,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^9$ и $R^{10}$ представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_2$-$C_4$-гидроксиалкила, N≡C-($C_1$-$C_4$-алкила)-, ($C_1$-$C_4$-алкокси)-($C_2$-$C_4$-алкила)- и $C_3$-$C_4$-циклоалкила,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^9$ и $R^{10}$ представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_2$-$C_4$-гидроксиалкила, N≡C-($C_1$-$C_4$-алкила)-, ($C_1$-$C_4$-алкокси)-($C_2$-$C_4$-алкила)- и $C_3$-$C_4$-циклоалкила,

или

$R^9$ и $R^{10}$ вместе с азотом, к которому они присоединены, представляют собой азотосодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу,

где указанная азотосодержащая 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_4$-алкила, гидрокси и оксо,

или два заместителя, которые присоединены к одному и тому же атому углерода указанной азотосодержащей 4-7-членной гетероциклоалкильной группы, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, представляют собой 4-7-членную гетероциклоалкильную группу,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза $C_1$-$C_4$-алкильной группой,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^9$ и $R^{10}$ вместе с азотом, к которому они присоединены, представляют собой азотосодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу,

где указанная азотосодержащая 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_4$-алкила, гидрокси и оксо,

или два заместителя, которые присоединены к одному и тому же атому углерода указанной азотосодержащей 4-7-членной гетероциклоалкильной группы, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, представляют собой 4-7-членную гетероциклоалкильную группу,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза $C_1$-$C_4$-алкильной группой,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^9$ и $R^{10}$ представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила, ($C_1$-$C_4$-алкокси)-($C_2$-$C_4$-алкила)-, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и $C_2$-$C_4$-галогеналкила,

или

$R^9$ и $R^{10}$ вместе с азотом, к которому они присоединены, представляют собой азотосодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу,

где указанная азотосодержащая 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, гидрокси и оксо,

или два заместителя, которые присоединены к одному и тому же атому углерода указанной азотосодержащей 4-7-членной гетероциклоалкильной группы, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, представляют собой 4-7-членную гетероциклоалкильную группу,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, $C_1$-$C_4$-галогеналкила, гидрокси и оксо,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^9$ и $R^{10}$ представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила, ($C_1$-$C_4$-алкокси)-($C_2$-$C_4$-алкила)-, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и $C_2$-$C_4$-галогеналкила,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^9$ и $R^{10}$ вместе с азотом, к которому они присоединены, представляют собой азотосодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу,

где указанная азотосодержащая 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, гидрокси и оксо,

или два заместителя, которые присоединены к одному и тому же атому углерода указанной азотосодержащей 4-7-членной гетероциклоалкильной группы, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, представляют собой 4-7-членную гетероциклоалкильную группу,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, $C_1$-$C_4$-галогеналкила, гидрокси и оксо,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^9$ и $R^{10}$ представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или $C_1$-$C_4$-алкильную группу,

или

$R^9$ и $R^{10}$ вместе с азотом, к которому они присоединены, представляют собой азотосодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу,

где указанная азотосодержащая 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, гидрокси и оксо,

или два заместителя, которые присоединены к одному и тому же атому углерода указанной азотосодержащей 4-7-членной гетероциклоалкильной группы, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, представляют собой 4-7-членную гетероциклоалкильную группу,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, $C_1$-$C_4$-галогеналкила, гидрокси и оксо,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^9$ и $R^{10}$ представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или $C_1$-$C_4$-алкильную группу,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^9$ и $R^{10}$ представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или метильную группу,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^9$ и $R^{10}$ представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или $C_1$-$C_4$-алкильную группу,

или

$R^9$ и $R^{10}$ вместе с азотом, к которому они присоединены, представляют собой азотосодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу,

где указанная азотосодержащая 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_4$-алкила, гидрокси и оксо,

или два заместителя, которые присоединены к одному и тому же атому углерода указанной азотосодержащей 4-7-членной гетероциклоалкильной группы, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, представляют собой 4-7-членную гетероциклоалкильную группу,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза $C_1$-$C_4$-алкильной группой,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^9$ и $R^{10}$ вместе с азотом, к которому они присоединены, представляют собой азотосодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу,

где указанная азотосодержащая 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_4$-алкила, гидрокси и оксо,

или два заместителя, которые присоединены к одному и тому же атому углерода указанной азотосодержащей 4-7-членной гетероциклоалкильной группы, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, представляют собой 4-7-членную гетероциклоалкильную группу,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза $C_1$-$C_4$-алкильной группой,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^{11}$ представляет собой атом водорода или группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила и $C_1$-$C_4$-галогеналкила,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^{11}$ представляет собой группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила и $C_1$-$C_4$-галогеналкила,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^{11}$ представляет собой группу, выбранную из

метила и трифторметила,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^{11}$ представляет собой метильную группу,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^{11}$ представляет собой атом водорода или группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_1$-$C_4$-гидроксиалкила, $C_1$-$C_4$-галогеналкила, фенила и 5- или 6-членного гетероарила,

где указанные фенильная группа и 5- или 6-членная гетероарильная группа необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и $-N(R^9)(R^{10})$,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^{11}$ представляет собой атом водорода или $C_1$-$C_4$-галогеналкильную группу,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^{11}$ представляет собой $C_1$-$C_4$-галогеналкильную группу,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^{11}$ представляет собой трифторметильную группу,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^{12}$ представляет собой атом водорода или $C_1$-$C_4$-алкильную группу,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^{12}$ представляет собой атом водорода,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^{13}$ представляет собой атом водорода или группу, выбранную из

$C_1$-$C_6$-алкила, фенила и 5- или 6-членного гетероарила,

где указанные фенильная группа и 5- или 6-членная гетероарильная группа необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и $-N(R^9)(R^{10})$,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^{13}$ представляет собой атом водорода или группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила, фенила и 5- или 6-членного гетероарила,

где указанные фенильная группа и 5- или 6-членная гетероарильная группа необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и $-N(R^9)(R^{10})$,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^{13}$ представляет собой фенильную группу,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^{14}$ представляет собой группу, выбранную из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_1$-$C_6$-галогеналкила, $C_3$-$C_6$-циклоалкила, фенила и 5- или 6-членного гетероарила,

где указанные фенильная группа и 5- или 6-членная гетероарильная группа необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и $-N(R^9)(R^{10})$,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^{14}$ представляет собой группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_1$-$C_4$-галогеналкила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, фенила и 5- или 6-членного гетероарила,

где указанные фенильная группа и 5- или 6-членная гетероарильная группа необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и $-N(R^9)(R^{10})$,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^{14}$ представляет собой группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила и фенила,

где указанная фенильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и $-N(R^9)(R^{10})$,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^{14}$ представляет собой группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила и фенила,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^{14}$ представляет собой группу, выбранную из

метила и фенила,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^{15}$ представляет собой атом водорода или $C_1$-$C_4$-алкильную группу,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^{16}$ представляет собой атом водорода или группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и $C_2$-$C_4$-галогеналкила,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^{16}$ представляет собой атом водорода или $C_1$-$C_4$-алкильную группу,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^{17}$ представляет собой 4-7-членную гетероциклоалкильную группу,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, $C_1$-$C_4$-алкокси, гидрокси и оксо,

и

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^{17}$ представляет собой 4-7-членную гетероциклоалкильную группу,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза $C_1$-$C_4$-алкильной группой,

и

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^{17}$ представляет собой 4-7-членную гетероциклоалкильную группу,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^{18}$ представляет собой атом водорода или группу, выбранную из метила и этила,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^{18}$ представляет собой атом водорода или метильную группу,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^{19}$ представляет собой атом водорода или группу, выбранную из метила и этила,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^{19}$ представляет собой атом водорода или метильную группу,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^{20}$ представляет собой (4-7-членный гетероциклоалкил)-($C_1$-$C_4$-алкильную)- группу,

где (4-7-членная гетероциклоалкильная) часть указанной группы необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, $C_1$-$C_4$-алкокси, гидрокси и оксо,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^{20}$ представляет собой (4-7-членный гетероциклоалкил)-($C_1$-$C_4$-алкильную)- группу,

где (4-7-членная гетероциклоалкильная) часть указанной группы необязательно замещена один или два раза $C_1$-$C_4$-алкильной группой,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^{20}$ представляет собой (4-7-членный гетероциклоалкил)-($C_1$-$C_4$-алкильную)- группу,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

m представляет собой целое число, выбранное из 1, 2 и 3,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

m представляет собой целое число, выбранное из 1 и 2,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

m представляет собой целое число, выбранное из 1 и 3,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

m представляет собой целое число, выбранное из 2 и 3,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

m представляет собой целое число 1,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

m представляет собой целое число 2,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

m представляет собой целое число 3,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

n представляет собой целое число, выбранное из 1, 2 и 3,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

n представляет собой целое число, выбранное из 1 и 2,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

n представляет собой целое число, выбранное из 1 и 3,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

n представляет собой целое число, выбранное из 2 и 3,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

n представляет собой целое число 1,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

n представляет собой целое число 2,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

n представляет собой целое число 3,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^1$ представляет собой группу, выбранную из

циано и $-C(=O)NH_2$,

$R^2$ представляет собой 5-10-членную гетероарильную группу,

где 5-10-членная гетероарильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 5-10-членной гетероарильной группы,

и

где 5-10-членная гетероарильная группа необязательно замещена группой, выбранной из $C_1$-$C_4$-алкила и фенила,

где указанная фенильная группа необязательно замещена $C_1$-$C_2$-алкильной группой,

$R^3$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_6$-алкила и циано,

$R^4$ представляет собой атом водорода или группу, выбранную из

$-N(R^9)(R^{10})$ и (4-7-членный гетероциклоалкил)окси,

$R^5$ представляет собой атом водорода,

$R^6$ представляет собой атом водорода,

$R^7$ представляет собой атом водорода,

$R^8$ представляет собой метильную группу,

$R^9$ и $R^{10}$ представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_2$-$C_4$-гидроксиалкила и ($C_1$-$C_4$-алкокси)-($C_2$-$C_4$-алкила)-,

и

n представляет собой целое число 2,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^1$ представляет собой группу, выбранную из

циано и -C(=O)$NH_2$,

$R^2$ представляет собой группу, выбранную из

1,2,4-оксадиазол-5-ила, 1H-пиразол-3-ила и 1,3-бензоксазол-2-ила,

где указанная группа необязательно замещена группой, выбранной из $C_1$-$C_4$-алкила и фенила,

где указанная фенильная группа необязательно замещена $C_1$-$C_2$-алкильной группой,

$R^3$ представляет собой атом водорода или атом фтора, или группу, выбранную из

метила и циано,

$R^4$ представляет собой атом водорода или группу, выбранную из

(2-гидроксиэтил)амино, (2-гидроксиэтил)(метил)амино, (2-метоксиэтил)амино и (тетрагидрофуран-3-ил)окси,

$R^5$ представляет собой атом водорода,

$R^6$ представляет собой атом водорода,

$R^7$ представляет собой атом водорода,

$R^8$ представляет собой метильную группу,

и

n представляет собой целое число 2,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^1$ представляет собой группу, выбранную из

циано и -C(=O)$NH_2$,

$R^2$ представляет собой группу, выбранную из

1,2,4-оксадиазол-5-ила, 1H-пиразол-3-ила и 1,3-бензоксазол-2-ила,

где указанная группа необязательно замещена группой, выбранной из метила и фенила,

где указанная фенильная группа необязательно замещена метильной группой,

$R^3$ представляет собой атом водорода или атом фтора, или группу, выбранную из

метила и циано,

$R^4$ представляет собой атом водорода или группу, выбранную из

(2-гидроксиэтил)амино, (2-гидроксиэтил)(метил)амино, (2-метоксиэтил)амино и (тетрагидрофуран-3-ил)окси,

$R^5$ представляет собой атом водорода,

$R^6$ представляет собой атом водорода,

$R^7$ представляет собой атом водорода,

$R^8$ представляет собой метильную группу,

и

n представляет собой целое число 2,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^1$ представляет собой группу, выбранную из

циано и -C(=O)$NH_2$,

$R^2$ представляет собой группу, выбранную из

1,2,4-оксадиазол-5-ила, 1H-пиразол-3-ила и 1,3-бензоксазол-2-ила,

где указанная группа замещена группой, выбранной из метила и фенила,

где указанная фенильная группа замещена метильной группой,

$R^3$ представляет собой атом водорода или атом фтора, или группу, выбранную из

метила и циано,

$R^4$ представляет собой атом водорода или группу, выбранную из

(2-гидроксиэтил)амино, (2-гидроксиэтил)(метил)амино, (2-метоксиэтил)амино и (тетрагидрофуран-3-ил)окси,

$R^5$ представляет собой атом водорода,

$R^6$ представляет собой атом водорода,

$R^7$ представляет собой атом водорода,

$R^8$ представляет собой метильную группу,

и

n представляет собой целое число 2,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^1$ представляет собой группу, выбранную из

циано и $-C(=O)NH_2$,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^2$ представляет собой 5-10-членную гетероарильную группу,

где 5-10-членная гетероарильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 5-10-членной гетероарильной группы,

и

где 5-10-членная гетероарильная группа необязательно замещена группой, выбранной из $C_1$-$C_4$-алкила и фенила,

где указанная фенильная группа необязательно замещена $C_1$-$C_2$-алкильной группой,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^2$ представляет собой группу, выбранную из

1,2,4-оксадиазол-5-ила, 1H-пиразол-3-ила и 1,3-бензоксазол-2-ила,

где указанная группа необязательно замещена группой, выбранной из $C_1$-$C_4$-алкила и фенила,

где указанная фенильная группа необязательно замещена $C_1$-$C_2$-алкильной группой,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^2$ представляет собой группу, выбранную из

1,2,4-оксадиазол-5-ила, 1H-пиразол-3-ила и 1,3-бензоксазол-2-ила,

где указанная группа необязательно замещена группой, выбранной из метила и фенила,

где указанная фенильная группа необязательно замещена метильной группой,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^2$ представляет собой группу, выбранную из

1,2,4-оксадиазол-5-ила, 1H-пиразол-3-ила и 1,3-бензоксазол-2-ила,

где указанная группа замещена группой, выбранной из метила и фенила,

где указанные фенильная группа замещена метильной группой,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^3$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_6$-алкила и циано,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^3$ представляет собой атом водорода или атом фтора, или группу, выбранную из

метила и циано,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^4$ представляет собой атом водорода или группу, выбранную из -N($R^9$)($R^{10}$) и (4-7-членный гетероциклоалкил)окси,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^4$ представляет собой атом водорода или группу, выбранную из (2-гидроксиэтил)амино, (2-гидроксиэтил)(метил)амино, (2-метоксиэтил)амино и (тетрагидрофуран-3-ил)окси,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^5$ представляет собой атом водорода,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^6$ представляет собой атом водорода,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^7$ представляет собой атом водорода,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^9$ и $R^{10}$ представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_2$-$C_4$-гидроксиалкила и ($C_1$-$C_4$-алкокси)-($C_2$-$C_4$-алкила)-,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В отдельном дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает комбинации двух или более вышеупомянутых вариантов осуществления, приведенных под заголовками "дополнительные варианты осуществления первого аспекта настоящего изобретения".

В отдельном дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает комбинации двух или более вышеупомянутых вариантов осуществления.

Настоящее изобретение охватывает любую подкомбинацию в рамках любого варианта осуществления или аспекта настоящего изобретения, касающихся соединений общей формулы (I), как указано выше.

Настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), которые раскрыты в разделе "Примеры" данного текста ниже.

Соединения общей формулы (I) настоящего изобретения можно превратить в любую соль, предпочтительно фармацевтически приемлемые соли, как описано в настоящей заявке, любым методом, который известен специалисту в данной области техники. Подобным образом, любую соль соединения общей формулы (I) настоящего изобретения можно превратить в свободное соединение любым методом, который известен специалисту в данной области техники.

Соединения общей формулы (I) настоящего изобретения демонстрируют ценный фармакологический спектр действия, который невозможно было предвидеть. Неожиданно было обнаружено, что соединения настоящего изобретения эффективно ингибируют DGKα, вследствие чего возможно применение указанных соединений для лечения или профилактики заболеваний, предпочтительно состояний с разрегулированными иммунными ответами, в частности, злокачественного новообразования или других нарушений, связанных с аберрантной передачей сигналов DGKα, у людей и животных.

Нарушениями и состояниями, особенно подходящими для лечения ингибитором DGKα настоящего изобретения, являются опухоли жидких тканей и солидные опухоли, такие как рак молочной железы, дыхательных путей, головного мозга, репродуктивных органов, пищеварительного тракта, мочевых

путей, глаза, печени, кожи, головы и шеи, щитовидной железы, паращитовидной железы и их отдаленные метастазы. Такие нарушения также включают лимфомы, саркомы и лейкемии.

Примеры злокачественных новообразований молочной железы включают, но не ограничиваются ими, трижды негативный рак молочной железы, инвазивную дуктальную карциному, инвазивную лобулярную карциному, дуктальную карциному *in situ*, и лобулярную карциному *in situ*.

Примеры злокачественных новообразований дыхательных путей включают, но не ограничиваются ими, мелкоклеточную и немелкоклеточную карциному легкого, а также аденому бронха и плевропульмональную бластому.

Примеры злокачественных новообразований головного мозга включают, но не ограничиваются ими, глиому ствола головного мозга и гипоталамическую глиому, астроцитому мозжечка и мозга, глиобластому, медуллобластому, эпендимому, а также нейроэктодермальную опухоль и опухоль пинеальной области.

Опухоли мужских репродуктивных органов включают, но не ограничиваются ими, рак предстательной железы и яичка.

Опухоли женских репродуктивных органов включают, но не ограничиваются ими, рак эндометрия, шейки матки, яичника, влагалища и вульвы, а также саркому матки.

Примеры рака яичника включают, но не ограничиваются ими, серозную опухоль, эндометриоидную опухоль, муцинозную цистаденокарциному, гранулезоклеточную опухоль, опухоль из сертоли-лейдиговских клеток и арренобластому.

Примеры рака шейки матки включают, но не ограничиваются ими плоскоклеточную карциному, аденокарциному, железисто-плоскоклеточную карциному, мелкоклеточный рак, нейроэндокринную опухоль, стекловидно-клеточную карциному и виллогландулярную аденокарциному.

Опухоли пищеварительного тракта включают, но не ограничиваются ими, анальный рак, рак ободочной кишки, колоректальный рак, рак пищевода, желчного пузыря, желудка, поджелудочной железы, ректальный рак, рак тонкой кишки и слюнных желез.

Примеры рака пищевода включают, но не ограничиваются ими, карциномы и аденокарциномы из клеток пищевода, а также плоскоклеточные карциномы, лейомиосаркому, злокачественную меланому, рабдомиосаркому и лимфому.

Примеры рака желудка включают, но не ограничиваются ими, аденокарциному желудка интестинального типа и диффузного типа.

Примеры рака поджелудочной железы включают, но не ограничиваются ими, протоковую аденокарциному, железисто-плоскоклеточные карциномы и эндокринные опухоли поджелудочной железы.

Опухоли мочевых путей включают, но не ограничиваются ими, рак мочевого пузыря, полового члена, почки, почечной лоханки, мочеточника, уретры и папиллярный почечный рак у человека.

Примеры рака почки включают, но не ограничиваются ими, почечно-клеточную карциному, карциному из уротелиальных клеток, опухоль из юкстагломерулярных клеток (ренинома), ангиомиолипому, онкоцитому почек, карциному канальцев Беллини, светлоклеточную саркому почек, мезобластную нефрому и опухоль Вильмса.

Примеры рака мочевого пузыря включают, но не ограничиваются ими переходноклеточную карциному, плоскоклеточную карциному, аденокарциному, саркому и мелкоклеточный рак.

Злокачественные новообразования глаз включают, но не ограничиваются ими, внутриглазную меланому и ретинобластому.

Примеры злокачественных новообразований печени включают, но не ограничиваются ими, гепатоцеллюлярную карциному (карциномы клеток печени с фиброламеллярным вариантом или без него), холангиокарциному (внутрипеченочную карциному желчных протоков), и смешанную гепатоцеллюлярную холангиокарциному.

Злокачественные новообразования кожи включают, но не ограничиваются ими, плоскоклеточную карциному, саркому Капоши, злокачественную меланому, рак кожи из клеток Меркеля, и немеланомный рак кожи.

Злокачественные новообразования головы и шеи включают, но не ограничиваются ими, плоскоклеточный рак головы и шеи, гортанный, подглоточный, носоглоточный, ротоглоточный рак, рак слюнных желез, рак губ и ротовой полости и плоскоклеточный рак.

Лимфомы включают, но не ограничиваются ими, связанную со СПИДом лимфому, неходжкинскую лимфому, кожную Т-клеточную лимфому, лимфому Беркита, болезнь Ходжкина, и лимфому центральной нервной системы.

Саркомы включают, но не ограничиваются ими, саркому мягких тканей, остеосаркому, злокачественную фиброзную гистиоцитому, лимфосаркому и рабдомиосаркому.

Лейкемии включают, но не ограничиваются ими, острую миелоидную лейкемию, острую лимфобластную лейкемию, хроническую лимфоцитарную лейкемию, хроническую миелогенную лейкемию и волосатоклеточную лейкемию.

Термин "лечение" или "лечить", как он указан в любой части данного документа, использован традиционно, например, подразумевает ведение субъекта или уход за ним с целью борьбы, облегчения, уменьшения, освобождения, улучшения состояния при заболевании или нарушении, таком как карцинома.

В частности, соединения настоящего изобретения, можно использовать для терапии и предотвращения, т.е. профилактики, роста опухолей и метастазов, в особенности, в случае солидных опухолей, при всех показаниях и на всех стадиях, с предварительным лечением роста опухолей или без него.

В общем, применение химиотерапевтических средств и/или противораковых средств в комбинации с соединением или фармацевтической композицией настоящего изобретения будет способствовать:

1. получению лучшей эффективности в снижении роста опухоли или даже устранению опухоли по сравнению с введением любого из средств отдельно,

2. обеспечению введения меньших количеств вводимых химиотерапевтических средств,

3. обеспечению химиотерапевтического лечения, которое хорошо переносится пациентом с меньшим числом вредных фармакологических осложнений, чем наблюдается при однокомпонентных химиотерапиях и определенных других комбинированных терапиях,

4. обеспечению лечения более широкого спектра различных злокачественных новообразований у млекопитающих, в особенности, людей,

5. обеспечению более высокого показателя ответа среди леченных пациентов,

6. обеспечению более длительного времени выживания среди леченных пациентов по сравнению со стандартными химиотерапевтическими методами лечениями,

7. обеспечению более длительного времени прогрессии опухоли, и/или

8. получению результатов эффективности и переносимости, по меньшей мере столь же хороших, как результаты для средств, используемых по отдельности, по сравнению с известными случаями, когда комбинации других противораковых средств оказывают антагонистические действия.

Кроме того, соединения общей формулы (I) настоящего изобретения также можно применять в комбинации с радиотерапией и/или оперативным вмешательством.

В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения, соединения общей формулы (I) настоящего изобретения можно применять в комбинации с облучением: т.е. обработка облучением сенсибилизирует раковые клетки к противоопухолевым иммунным ответам путем индукции гибели опухолевых клеток и последующей презентации опухолевых неоантигенов опухолереактивным Т-клеткам. Поскольку DGKα усиливает антиген-специфическую активацию Т-клеток, общий эффект приводит к гораздо более сильной атаке на раковые клетки по сравнению с лечением только облучением.

Таким образом, настоящее изобретение также обеспечивает способ умерщвления опухоли, где перед введением одного или нескольких соединений настоящего изобретения используют общепринятую радиационную терапию.

Соединения настоящего изобретения можно вводить в виде единственного фармацевтического средства или в комбинации с одним или несколькими другими фармацевтически активными компонентами, где комбинация не вызывает неприемлемые побочные действия. Настоящее изобретение также охватывает такие фармацевтические комбинации. Например, соединения настоящего изобретения можно комбинировать со следующими компонентами:

131I-chTNT, абареликс, абемациклиб, абиратерон, акалабрутиниб, акларубицин, адалимумаб, адо-трастузумаб эмтанзин, афатиниб, афлиберцепт, алдеслейкин, алектиниб, алемтузумаб, алендроновая кислота, алитретиноин, альфарадин, алтретамин, амифостин, аминоглутетимид, гексиламинолевулинат,

амрубицин, амсакрин, анастрозол, анцестим, анетол дитиолетион, анетумаб равтансин, ангиотензин II, антитромбин III, апалутамид, апрепитант, арцитумомаб, арглабин, триоксид мышьяка, аспарагиназа, атезолизумаб, авелумаб, аксикабтаген цилолейсел, акситиниб, азацитидин, базиликсимаб, белотекан, бендамустин, бесилесомаб, белиностат, бевацизумаб, бексаротен, бикалутамид, бисантрен, блеомицин, блинатумомаб, бортезомиб, бозутиниб, бусерелин, брентуксимаб ведотин, бригатиниб, бусульфан, кабазитаксел, кабозантиниб, кальцитонин, фолинат кальция, левофолинат кальция, капецитабин, капромаб, карбамазепин, карбоплатин, карбоквон, карфилзомиб, кармофур, кармустин, катумаксомаб, целекоксиб, целмолейкин, цемиплимаб, церитиниб, цетуксимаб, хлорамбуцил, хлормадинон, хлорметин, цидофовир, цинакалцет, цисплатин, кладрибин, клодроновая кислота, клофарабин, кобиметиниб, копанлисиб, крисантаспас, кризотиниб, циклофосфамид, ципротерон, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, даратумумаб, дарбепоэтин альфа, дабрафениб, дасатиниб, даунорубицин, децитабин, дегареликс, денилейкин дифтитокс, деносумаб, депреотид, деслорелин, диангидрогалактитол, дексразоксан, диброспидий хлорид, диангидрогалактитол, диклофенак, динутуксимаб, доцетаксел, доласетрон, доксифлуридин, доксорубицин, доксорубицин + эстрон, дронабинол, дурвалумаб, экулизумаб, эдреколомаб, элиптиний ацетат, элотузумаб, элтромбопаг, энасидениб, эндостатин, эноцитабин, энзалутамид, эпирубицин, эпитиостанол, эпоэтин альфа, эпоэтин бета, эпоэтин зета, эптаплатин, эрибулин, эрлотиниб, эсомепразол, эстрадиол, эстрамустин, этинилэстрадиол, этопосид, эверолимус, эксеместан, фадрозол, фентанил, филграстим, флуоксиместерон, флоксуридин, флударабин, фторурацил, флутамид, фолиновая кислота, форместан, фосапрепитант, фотемустин, фулвестрант, гадобутрол, гадотеридол, гадотеровая кислота меглумин, гадоверсетамид, гадоксетовая кислота, нитрат галлия, ганиреликс, гефитиниб, гемцитабин, гемтузумаб, глукарпидас, глутоксим, GM-CSF, госерелин, гранисетрон, колониестимулирующий фактор гранулоцитов, дигидрохлорид гистамина, гистрелин, гидроксикарбамид, зерна I-125, лансопразол, ибандроновая кислота, ибритумомаб тиуксетан, ибрутиниб, идарубицин, ифосфамид, иматиниб, имиквимод, импросульфан, индисетрон, инкадроновая кислота, мебулат ингенол, инотузумаба озогамицин, интерферон альфа, интерферон бета, интерферон гамма, иобитридол, иобенгуан (123I),

иомепрол, ипилимумаб, иринотекан, итраконазол, иксабепилон, иксазомиб, ланреотид, лансопразол, лапатиниб, лазохолин, леналидомид, ленватиниб, ленограстим, лентинан, летрозол, леупрорелин, левамисол, левоноргестрел, натрий левотироксин, лисурид, лобаплатин, ломустин, лонидамин, лютеций Lu 177 дотатат, масопрокол, медроксипрогестерон, мегестрол, меларсопрол, мелфалан, мепитиостан, меркаптопурин, месна, метадон, метотрексат, метоксален, метиламинолевулинат, метилпреднизолон, метилтестостерон, метиросин, мидостаурин, мифамуртид, милтефосин, мириплатин, митобронитол, митогуазон, митолактол, митомицин, митотан, митоксантрон, могамулизумаб, молграмостим, мопидамол, гидрохлорид морфина, сульфат морфина, мваси, набилон, набиксимолс, нафарелин, налоксон + пентазоцин, налтрексон, нартограстим, нецитумумаб, недаплатин, неларабин, нератиниб, неридроновая кислота, нетупитант/палоносетрон, ниволумаб, пентетреотид, нилотиниб, нилутамид, ниморазол, нимотузумаб, нимустин, нинтеданиб, нирапариб, нитракрин, ниволумаб, обинутузумаб, октреотид, офатумумаб, олапариб, оларатумаб, омацетаксин мепесукцинат, омепразол, ондансетрон, опрелвекин, орготеин, орилотимод, осимертиниб, оксалиплатин, оксикодон, оксиметолон, озогамицин, p53 генная терапия, паклитаксел, палбоциклиб, палифермин, зерна палладия-103, палоносетрон, памидроновая кислота, панитумумаб, панобиностат, пантопразол, пазопаниб, пегаспаргаза, ПЭГ-эпоэтин бета (метокси ПЭГ-эпоэтин бета), пембролизумаб, пэгфилграстим, пэгинтерферон альфа-2b, пеметрексед, пентазоцин, пентостатин, пепломицин, перфлубутан, перфосфамид, пертузумаб, пицибанил, пилокарпин, пирарубицин, пиксантрон, плериксафор, пликамицин, полиглусам, фосфат полиэстрадиола, поливинилпирролидон + гиалуронат натрия, полисахарид-K, помалидомид, понатиниб, натрий порфимер, пралатрексат, преднимустин, преднисон, прокарбазин, прокодазол, пропранолол, хинаголид, рабепразол, ракотумомаб, хлорид радия-223, радотиниб, ралоксифен, ралтитрексед, рамосетрон, рамуцирумаб, ранимустин, расбуриказа, разоксан, рефаметиниб, регорафениб, рибоциклиб, ризедроновая кислота, этидронат рения-186, ритуксимаб, ролапитант, ромидепсин, ромиплостим, ромуртид, рукапариб, самарий (153Sm) лексидронам, сарграмостим, сарилумаб, сатумомаб, секретин, силтуксимаб, сипулейцел-Т, сизофиран, собузоксан, натрий глицидидазол, сонидегиб, сорафениб, станозолол, стрептозоцин, сунитиниб, талапорфин, талимоген

лагерпарепвек, тамибаротен, тамоксифен, тапентадол, тасонермин, тецелейкин, технеций (99mTc) нофетумомаб-мерпентан, 99mTc-HYNIC-[Tyr3]-октреотид, тегафур, тегафур + гимерацил + отерацил, темопорфин, темозоломид, темсиролимус, тенипосид, тестостерон, тетрофосмин, талидомид, тиотепа, тималфасин, тиротропин альфа, тиогуанин, тисагенлеклейсел, тислелизумаб, тоцилизумаб, топотекан, торемифен, тоситумомаб, трабектедин, траметиниб, трамадол, трастузумаб, трастузумаб эмтансин, треосульфан, третиноин, трифлуридин + типирацил, трилостан, трипторелин, траметиниб, трофосфамид, тромбопоэтин, триптофан, убенимекс, валатиниб, валрубицин, вандетаниб, вапреотид, вемурафениб, винбластин, винкристин, виндесин, винфлунин, винорелбин, висмодегиб, вориностат, ворозол, стеклянные микросферы итрия-90, зиностатин, зиностатин стималамер, золедроновая кислота, зорубицин.

Соединения изобретения можно дополнительно комбинировать с другими средствами, нацеленными на иммунную систему, такими как ингибиторы иммунных контрольных точек, например, антагонисты оси aPD-1/-L1.

PD-1, наряду со своими лигандами PD-L1 и PD-L2, выполняют функции отрицательных регуляторов активации Т-клеток. DGKα подавляет функцию иммунных клеток. PD-L1 сверхэкспрессируется при многих злокачественных новообразованиях, причем сверхэкспрессия PD-1 часто происходит сопутствующим образом в инфильтрирующих опухоль Т-клетках. Это приводит к ослаблению активации Т-клеток и уклонению от иммунного надзора, что способствует нарушению противоопухолевых иммунных ответов (Keir M E и др. (2008) Annu. Rev. Immunol. 26:677).

В соответствии с дополнительным аспектом, настоящее изобретение охватывает комбинации, содержащие одно или несколько соединений общей формулы (I), как описано в настоящей заявке, или их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, в частности, их фармацевтически приемлемые соли, или смеси таковых, и один или несколько ингибиторов иммунных контрольных точек.

Предпочтительно, ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой антагонист оси aPD-1/-L1.

Соединения изобретения можно дополнительно комбинировать с Т-клетками с химерными антигенными рецепторами (CAR-T клетки), такими как аксикабтаген цилолейцел или тисагенлеклейсел. Активность CAR-T клеток

может подавляться микроокружением опухоли (TME). Было показано, что нокаут DGKα с помощью методик, таких как Crispr, повышает активность CAR-T клеток в супрессивном TME (Mol. Cells 2018; 41(8): 717-723).

В соответствии с дополнительным аспектом, настоящее изобретение охватывает комбинации, содержащие одно или несколько соединений общей формулы (I), как описано в настоящей заявке, или их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, в частности, их фармацевтически приемлемые соли, или смеси таковых, с Т-клетками с химерными антигенными рецепторами (CAR-T клетки), CAR-NKT клетками или CAR-NK клетками.

Предпочтительно, Т-клетки с химерными антигенными рецепторами (CAR-Т-клетки) представляют собой аксикабтаген цилолейцел или тисагенлеклейсел.

Настоящее изобретение дополнительно обеспечивает применение соединений в соответствии с изобретением для экспансии Т-клеток, включая CAR-T и противоопухолевые эффекторные лимфоциты *ex-vivo*. Было показано, что ингибирование DGKα реактивирует *ex vivo* обработанные Т-клетки (Prinz и др. (2012) J. Immunol).

В соответствии с дополнительным аспектом, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), как описано в настоящей заявке, или их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, в частности, их фармацевтически приемлемые соли, или смеси таковых, для применения для экспансии Т-клеток, включая CAR-T клетки, CAR-NKT клетки или CAR-NK клетки и противоопухолевые эффекторные лимфоциты *ex-vivo*.

Таким образом, настоящее изобретение также относится к применению соединений в соответствии с изобретением для экспансии Т-клеток, включая CAR-T клетки, CAR-NKT клетки или CAR-NK клетки, и противоопухолевые эффекторные лимфоциты *ex-vivo*.

Настоящее изобретение также включает *ex-vivo* способ экспансии Т-клеток, включая CAR-T клетки, CAR-NKT клетки или CAR-NK клетки, и противоопухолевые эффекторные лимфоциты, включающий введение в контакт указанных Т-клеток с соединениями в соответствии с изобретением.

Соединения изобретения можно дополнительно комбинировать с ингибиторами DGKζ, такими как ингибиторы DGKζ, раскрытые в WO2020/006016 и WO2020/006018. Поскольку DGKζ в Т-клетках действует так же, как и DGKα, двойное ингибирование значительно усиливает эффекторные

функции Т-клеток по сравнению с клетками с делецией любой одной из изоформ DGK, либо клетками дикого типа (Riese и др., Cancer Res 2013, 73(12), 3566).

Соединения настоящего изобретения можно использовать для ингибирования, блокирования, уменьшения или снижения активности DGKα, что приводит к модуляции разрегулированных иммунных ответов, например, блокировке иммуносупрессии и увеличению активации и инфильтрации иммунных клеток в контексте злокачественного новообразования и иммунотерапии рака, что в конечном итоге обеспечит уменьшению роста опухоли.

Этот способ включает введение нуждающемуся в этом млекопитающему, включая человека, количества соединения настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемой соли, изомера, полиморфа, метаболита, гидрата, сольвата или сложного эфира; которое является эффективным для лечения нарушения.

Настоящее изобретение также обеспечивает способы лечения ряда других нарушений, в которые вовлечена DGKα, таких как, но не ограничиваясь ими, нарушения с разрегулированными иммунными ответами, воспаление, вакцинация против инфекции & злокачественного новообразования, вирусные инфекции, ожирение и алиментарно-индуцированное ожирение, отложение жира, нарушения обмена веществ, фиброзные нарушения, заболевания сердца и лимфопролиферативные заболевания.

Эти нарушения были хорошо охарактеризованы у людей, но также существуют с подобной этиологией у других млекопитающих, и могут лечиться путем введения фармацевтических композиций настоящего изобретения.

В соответствии с дополнительным аспектом, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному описанию или их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, в частности, их фармацевтически приемлемые соли, или смеси таковых, для применения для лечения или профилактики заболеваний, в частности, злокачественного новообразования или состояний с разрегулированными иммунными ответами, или других нарушений, связанных с аберрантной передачей сигналов DGKα.

Фармацевтическая активность соединений в соответствии с изобретением может быть объяснена их активностью в качестве ингибиторов DGKα.

В соответствии с дополнительным аспектом, настоящее изобретение охватывает применение соединений общей формулы (I) согласно вышеприведенному описанию или их стереоизомеров, таутомеров, N-оксидов, гидратов, сольватов и солей, в частности, их фармацевтически приемлемых солей, или смесей таковых, для лечения или профилактики заболеваний, в частности, злокачественного новообразования или состояний с разрегулированными иммунными ответами, или других нарушений, связанных с аберрантной передачей сигналов DGKα, в частности, опухолей жидких тканей и солидных опухолей.

В соответствии с дополнительным аспектом, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному описанию или их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, в частности, их фармацевтически приемлемые соли, или смеси таковых, для применения для лечения или профилактики заболеваний, в частности, злокачественного новообразования или состояний с разрегулированными иммунными ответами, или других нарушений, связанных с аберрантной передачей сигналов DGKα, в частности, опухолей жидких тканей и солидных опухолей.

В соответствии с дополнительным аспектом, настоящее изобретение охватывает применение соединений общей формулы (I) согласно вышеприведенному описанию или их стереоизомеров, таутомеров, N-оксидов, гидратов, сольватов и солей, в частности, их фармацевтически приемлемых солей, или смесей таковых, в способе лечения или профилактики заболеваний, в частности, злокачественного новообразования или состояний с разрегулированными иммунными ответами, или других нарушений, связанных с аберрантной передачей сигналов DGKα, в частности, опухолей жидких тканей и солидных опухолей.

В соответствии с дополнительным аспектом, настоящее изобретение охватывает применение соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному описанию или его стереоизомеров, таутомеров, N-оксидов, гидратов, сольватов и солей, в частности, его фармацевтически приемлемых солей, или смесей таковых, для приготовления фармацевтической композиции, предпочтительно лекарственного средства для профилактики или лечения заболеваний, в частности, злокачественного новообразования или состояний с

разрегулированными иммунными ответами, или других нарушений, связанных с аберрантной передачей сигналов DGKα, в частности, опухолей жидких тканей и солидных опухолей.

В соответствии с дополнительным аспектом, настоящее изобретение охватывает способ лечения или профилактики заболеваний, в частности, злокачественного новообразования или состояний с разрегулированными иммунными ответами, или других нарушений, связанных с аберрантной передачей сигналов DGKα, в частности, опухолей жидких тканей и солидных опухолей, с использованием эффективного количества соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному описанию или его стереоизомеров, таутомеров, N-оксидов, гидратов, сольватов и солей, в частности, фармацевтически приемлемых солей, или смеси таковых.

В соответствии с дополнительным аспектом, настоящее изобретение охватывает фармацевтические композиции, в частности, лекарственные средства, содержащие соединение общей формулы (I) согласно вышеприведенному описанию или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват, соль, в частности, фармацевтически приемлемую соль, или их смесь, и один или несколько вспомогательных веществ, в частности, одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Можно использовать общепринятые методики приготовления таких фармацевтических композиций в подходящих дозированных формах.

Более того, настоящее изобретение охватывает фармацевтические композиции, в частности, лекарственные средства, которые содержат по меньшей мере одно соединение в соответствии с изобретением, обычно вместе с одним или несколькими фармацевтически подходящими вспомогательными веществами, и их применение для вышеуказанных целей.

Соединения в соответствии с изобретением могут проявлять системную и/или местную активность. Для этой цели, они могут быть введены подходящим образом, как, например, пероральным, парентеральным, пульмональным, назальным, сублингвальным, лингвальным, буккальным, ректальным, вагинальным, дермальным, трансдермальным, конъюнктивальным, ушным путем или в виде имплантата или стента.

Для этих путей введения соединения в соответствии с изобретением можно вводить в подходящих лекарственных формах.

Для перорального введения соединения в соответствии с изобретением можно ввести в дозированные формы, известные в уровне техники, которые доставляют соединения изобретения быстро и/или модифицированным образом, такие как, например, таблетки (непокрытые или покрытые оболочкой таблетки, например, с покрытиями, устойчивыми к желудочному соку или обеспечивающими контролируемое высвобождение, которые растворяются с задержкой или нерастворимы), таблетки, растворяющиеся во рту, пленки/облатки, пленки/лиофилизаты, капсулы (например, твердые или мягкие желатиновые капсулы), таблетки с сахарным покрытием, гранулы, пеллеты, порошки, эмульсии, суспензии, аэрозоли или растворы. В указанные дозированные формы соединения в соответствии с изобретением можно включать в кристаллической и/или аморфизированной и/или растворенной форме.

Парентеральное введение можно выполнить, избегая стадии абсорбции (например, внутривенно, внутриартериально, внутрисердечно, интраспинально или интралюмбально) или с включением абсорбции (например, внутримышечно, подкожно, внутрикожно, чрескожно или внутрибрюшинно). Лекарственными формами, которые являются подходящими для парентерального введения, являются, среди прочего, препараты для инъекции и инфузии в форме растворов, суспензий, эмульсий, липофилизатов или стерильных порошков.

Примерами, которые являются подходящими для других путей введения, являются фармацевтические формы для ингаляции [среди прочего, включающие применение порошковых ингаляторов, небулайзеров], капли в нос, растворы для носа, спреи для носа, таблетки/пленки/облатки/капсулы для лингвального, сублингвального или буккального введения, суппозитории, глазные капли, глазные мази, глазные ванночки, глазные вставки, ушные капли, ушные спреи, ушные порошки, препараты для промывания ушей, ушные тампоны; вагинальные капсулы, водные суспензии (лосьоны, взбалтываемые смеси), липофильные суспензии, эмульсии, мази, кремы, трансдермальные терапевтические системы (такие как, например, пластыри), молочко, пасты, пены, присыпки, имплантаты или стенты.

Соединения в соответствии с изобретением могут быть включены в указанные лекарственные формы. Это можно осуществить способом, известным как таковым, путем смешивания с фармацевтически подходящими

вспомогательными веществами. Фармацевтически подходящие вспомогательные вещества включают, среди прочего,

- филлеры и носители (такие как, например, целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза (такая как, например, Avicel®), лактоза, маннит, крахмал, фосфат кальция (такой как, например, Di-Cafos®)),
- мазевые основы (такие как, например, вазелиновое масло, парафины, триглицериды, воски, воск шерсти, спирты воска шерсти, ланолин, гидрофильная мазь, полиэтиленгликоли),
- основы для суппозиториев (такие как, например, полиэтиленгликоли, какао-масло, твердый жир),
- растворители (такие как, например, вода, этанол, изопропанол, глицерин, пропиленгликоль, жирные масла - триглицериды со средней длиной цепи, жидкие полиэтиленгликоли, парафины),
- поверхностно-активные вещества, эмульгаторы, диспергаторы или смачиватели (такие как, например, додецилсульфат натрия, лецитин, фосфолипиды, жирные спирты (такие как, например, Lanette®), сложные эфиры сорбита и жирных кислот (такие как, например, Span®), полиоксиэтиленовые сложные эфиры сорбита и жирных кислот (такие как, например, Tween®), полиоксиэтиленовые глицериды жирных кислот (такие как, например, Cremophor®), полиоксиэтиленовые сложные эфиры жирных кислот, полиоксиэтиленовые простые эфиры жирных спиртов, сложные эфиры глицерина и жирных кислот, полоксамеры (такие как, например, Pluronic®),
- буферы, кислоты и основания (такие как, например, фосфаты, карбонаты, лимонная кислота, уксусная кислота, хлористоводородная кислота, раствор гидроксида натрия, карбонат аммония, трометамол, триэтаноламин),
- изотонические средства (такие как, например, глюкоза, хлорид натрия),
- адсорбенты (такие как, например, высокодисперсный силикагель),
- повышающие вязкость средства, гелеобразователи, загустители и/или связующие (такие как, например, поливинилпирролидон, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, натрий-карбоксиметилцеллюлоза, крахмал, карбомеры, полиакриловые кислоты (такие как, например, Carbopol®), альгинаты, желатин),

- разрыхлители (такие как, например, модифицированный крахмал, натрий-карбоксиметилцеллюлоза, натрия крахмалгликолят (такой как, например, Explotab®), поперечно сшитый поливинилпирролидон, натрий кроскармеллоза (такая как, например, AcDiSol®)),
- регуляторы потока, смазывающие вещества, скользящие вещества и разделительные смазки для пресс-форм (такие как, например, стеарат магния, стеариновая кислота, тальк, высокодисперсный силикагель (такой как, например, Aerosil®)),
- покрывающие вещества (такие как, например, сахар, шеллак) и пленкообразователи для пленок или диффузионных мембран, которые растворяются быстро или модифицированным образом (например, поливинилпирролидоны (такие как, например, Kollidon®), поливиниловый спирт, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, этилцеллюлоза, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетат целлюлозы, ацетатфталат целлюлозы, полиакрилаты, полиметакрилаты, такие как, например, Eudragit®)),
- вещества для капсул (такие как, например, желатин, гидроксипропилметилцеллюлоза),
- синтетические полимеры (такие как, например, полилактиды, полигликолиды, полиакрилаты, полиметакрилаты (такие как, например, Eudragit®), поливинилпирролидоны (такие как, например, Kollidon®), поливиниловые спирты, поливинилацетаты, полиэтиленоксиды, полиэтиленгликоли и их сополимеры и блок-сополимеры),
- пластификаторы (такие как, например, полиэтиленгликоли, пропиленгликоль, глицерин, триацетин, триацетилцитрат, дибутилфталат),
- вещества, способствующие проникновению,
- стабилизаторы (такие как, например, антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, аскорбилпальмитат, аскорбат натрия, бутилгидроксианизол, бутилгидрокситолуол, пропилгаллат),
- консерванты (такие как, например, парабены, сорбиновая кислота, тиомерсал, хлорид бензалкония, ацетат хлоргексидина, бензоат натрия),
- красители (такие как, например, неорганические пигменты, такие как оксиды железа, диоксид титана),

- ароматизирующие вещества, подсластители, вещества, корригирующие вкус и/или запах.

Более того, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, которая содержит по меньшей мере одно соединение в соответствии с изобретением, обычно вместе с одним или несколькими фармацевтически подходящими вспомогательными веществами, и к ее применению в соответствии с настоящим изобретением.

В соответствии с другим аспектом, настоящее изобретение охватывает фармацевтические комбинации, в частности, лекарственные средства, содержащие по меньшей мере одно соединение общей формулы (I) настоящего изобретения и по меньшей мере один или несколько дополнительных активных компонентов, в частности, для лечения и/или профилактики злокачественного новообразования или состояний с разрегулированными иммунными ответами, или других нарушений, связанных с аберрантной передачей сигналов DGKα, в частности, опухолей жидких тканей и солидных опухолей.

В частности, настоящее изобретение охватывает фармацевтическую комбинацию, которая содержит:

- один или несколько первых активных компонентов, в частности, соединений общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению, и
- один или несколько дополнительных активных компонентов, в частности, в частности ингибиторов иммунных контрольных точек.

Термин "комбинация" в настоящем изобретении используется в качестве известного специалистам в данной области, причем указанная комбинация может представлять собой фиксированную комбинацию, нефиксированную комбинацию или набор компонентов.

Термин "фиксированная комбинация" в настоящем изобретении используется в качестве известного специалистам в данной области и его определяют как комбинацию, в которой, например, первый активный компонент, такой как одно или несколько соединений общей формулы (I) настоящего изобретения, и дополнительный активный компонент присутствуют вместе в одной единичной лекарственной форме или в одной единственной форме. Одним из примеров "фиксированной комбинации" является фармацевтическая композиция, в которой первый активный компонент и дополнительный активный компонент присутствуют в смеси для одновременного введения, как, например,

в составе. Другим примером "фиксированной комбинации" является фармацевтическая комбинация, в которой первый активный компонент и дополнительный активный компонент присутствуют в одной единице в несмешанном состоянии.

Термин "нефиксированная комбинация" или "набор компонентов" в настоящем изобретении используется в качестве известного специалистам в данной области и его определяют как комбинацию, в которой первый активный компонент и дополнительный активный компонент присутствуют в более, чем одной единице. Одним из примеров нефиксированной комбинации или набора компонентов является комбинация, в которой первый активный компонент и дополнительный активный компонент присутствуют раздельно. Компоненты нефиксированной комбинации или набора компонентов могут быть введены раздельно, последовательно, одновременно, параллельно или хронологически смещено.

На основании стандартных лабораторных методик, известных для оценки соединений, пригодных для лечения злокачественного новообразования или состояний с разрегулированными иммунными ответами, или других нарушений, связанных с аберрантной передачей сигналов DGKα, с помощью стандартных тестов на токсичность и стандартных фармакологических анализов для определения параметров лечения состояний, идентифицированных выше, у млекопитающих, и путем сравнения этих результатов с результатами известных активных компонентов или лекарственных средств, которые применяются для лечения этих состояний, может быть легко определена эффективная дозировка соединений настоящего изобретения для лечения каждого желательного показания. Количество активного компонента, подлежащее введению для лечения одного из этих состояний, может широко варьироваться в соответствии с такими рассматриваемыми факторами, как конкретное соединение и используемая единица дозировки, способ введения, период лечения, возраст и пол пациента, подвергающегося лечению, и природа и выраженность состояния, подвергающегося лечению.

Общее количество активного компонента, подлежащее введению, в общем варьируется от приблизительно 0.001 мг/кг до приблизительно 200 мг/кг массы тела в сутки, и предпочтительно от приблизительно 0.01 мг/кг до приблизительно 20 мг/кг массы тела в сутки. Клинически пригодные схемы

дозирования будут варьироваться от дозирования один - три раза в сутки до дозирования один раз каждые четыре недели. Кроме того, "перерывы в приеме лекарственного средства" в течение которых пациент не принимает лекарственное средство на протяжении определенного промежутка времени, могут быть выгодными для общего равновесия между фармакологическим эффектом и переносимостью. Единица дозировки может содержать от приблизительно 0.5 мг до приблизительно 1500 мг активного компонента, и может вводиться один или несколько раз в сутки или меньше одного раза в сутки. Средняя суточная дозировка для введения путем инъекции, включая внутривенные, внутримышечные, подкожные и парентеральные инъекции, и использование методик инфузии, предпочтительно будет составлять от 0.01 до 200 мг/кг общей массы тела. Режим среднего суточного ректального дозирования предпочтительно будет составлять от 0.01 до 200 мг/кг общей массы тела. Режим среднего суточного вагинального дозирования предпочтительно будет составлять от 0.01 до 200 мг/кг общей массы тела. Режим среднего суточного местного дозирования предпочтительно будет составлять от 0.1 до 200 мг, которые применяют один - четыре раза в сутки. Трансдермальная концентрация будет предпочтительно такой, которая необходима для поддержания суточной дозы от 0.01 до 200 мг/кг. Режим среднего суточного ингаляционного дозирования предпочтительно будет составлять от 0.01 до 100 мг/кг общей массы тела.

Несомненно, определенный начальный и продолжающийся режим дозирования для каждого пациента будет варьироваться в зависимости от природы и тяжести состояния, определяемых лечащим диагностом, активности определенного применяемого соединения, возраста и общего состояния пациента, времени введения, пути введения, скорости выведения лекарственного средства из организма, комбинаций лекарственных средств, и т.п. Желательный способ лечения и количество доз соединения настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира или композиции могут быть установлены квалифицированными специалистами в данной области с использованием обычного экспериментального лечения.

**Синтезы соединений**

Соединения в соответствии с изобретением общей формулы (I) можно получить в соответствии со следующими схемами 1 - 19. Схемы и методики,

описанные ниже, иллюстрируют пути синтеза соединений общей формулы (I) изобретения и не предназначены для ограничения его объема. Специалисту в данной области техники является очевидным, что порядок превращений, приведенный в качестве примера на схемах 1 – 19, может быть модифицирован различными путями. Следовательно, порядок превращений, приведенный в качестве примера на этих схемах, не предназначен для ограничения. Кроме того, взаимопревращения любых заместителей, $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^6$, $R^7$ или $R^8$, можно достичь до и/или после приведенных в качестве примеров превращений. Эти модификации могут быть такими, как введение защитных групп, отщепление защитных групп, восстановление или окисление функциональных групп, галогенирование, металлирование или замещение, что известно специалисту в данной области техники. Эти превращения включают те реакции, которые вводят функции, которые позволяют дополнительное взаимопревращение заместителей. Подходящие защитные группы и их введение и отщепление хорошо известны(-о) специалисту в данной области техники (см., например, T.W. Greene и P.G.M. Wuts in *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4-е изд., Wiley 2006). Конкретные примеры описаны в последующих параграфах.

Изатоевые ангидриды **1** широко доступны от коммерческих поставщиков или описаны в литературе. Например изатоевые ангидриды **1** можно получить из 2-аминобензойных кислот **2** (по аналогии с методикой, описанной в *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 3607-3609), используя трифосген в органическом растворителе, таком как ТГФ или 1,4-диоксан, или (по аналогии с методикой, описанной в *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 6897-6899), используя ди-*трет*-бутилдикарбонат и основание, такое как NaOH, с последующей обработкой йодидом 2-хлорметилпиридиния и последующей обработкой кислотой (Схема 1).

Альтернативно, получение изатоевых ангидридов **1** также можно выполнить (например по аналогии с методикой, описанной в *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4196-4200), используя Pd-катализируемое окислительное двойное карбонилирование *о*-йоданилинов **3**.

Полученные изатоевые ангидриды **1** затем можно алкилировать по азоту с получением соединений общей формулы **4.** Как правило, используют алкилирующий реагент, такой как, например, алкилбромид, алкилйодид или алкилсульфонат, и основание, такое как диизопропилэтиламин, $K_2CO_3$ или KO*t*Bu, в органическом растворителе.

Альтернативно алкилированные изатоевые ангидриды **4** можно получить непосредственно из вторичных анилинов **5** (по аналогии с методикой, описанной в *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 3607-3609), используя трифосген в органическом растворителе, таком как ТГФ или 1,4-диоксан, или (по аналогии с методикой, описанной в *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 6897-6899), используя ди-*трет*-бутилдикарбонат и основание, такое как NaOH, с последующей обработкой йодидом 2-хлорметилпиридиния и последующей обработкой кислотой.

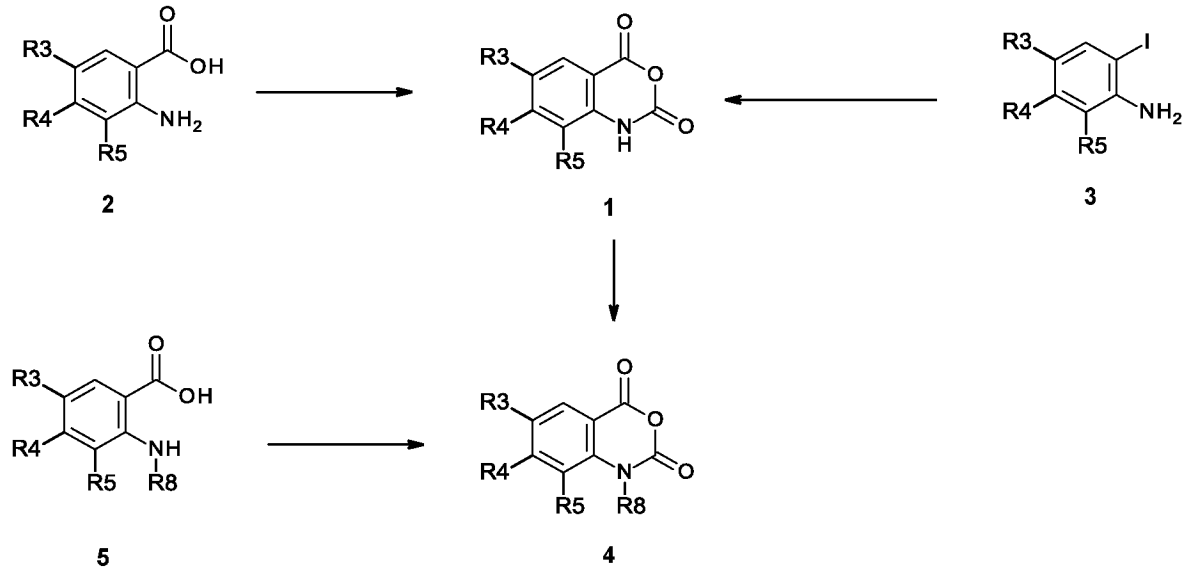



**Схема 1:** Путь получения соединений общей формулы **4,** где $R^3$, $R^4$, $R^5$ и $R^8$ имеют значения, приведенные для общей формулы (I), как указано выше.

Изатоевые ангидриды **4** можно превратить в соответствующие хинолоны **7**, используя производные этилацетата **6**, такие как, например, этилцианоацетат (для $R^1$ = CN), основание, такое как, например, триэтиламин, в органическом растворителе, таком как, например, ТГФ (Схема 2).

Гидроксихинолоны **7** можно превратить в соответствующие галогениды **8**, используя, например, фосфорилхлорид (X = хлор) или фосфорилбромид (Hal = бром).

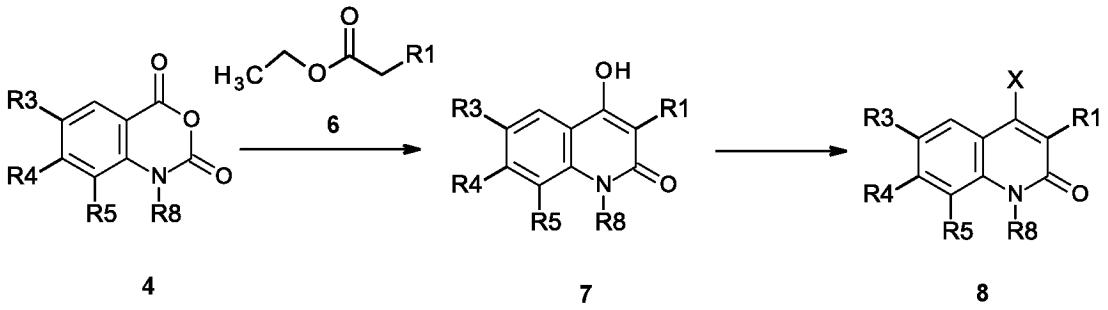



**Схема 2:** Путь получения соединений общей формулы **8**, где $R^1$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ и $R^8$ имеют значения, приведенные для общей формулы (I), как указано выше, и X означает хлор или бром.

Галогениды общей формулы **8** можно подвергнуть реакции с аминами **9** с получением соединений общей формулы **10**. Как правило реакцию выполняют в органическом растворителе, таком как, например, изопропанол, и в присутствии основания, такого как, например, диизопропилэтиламин или триэтиламин. Многие амины общей формулы **9** являются коммерчески доступными или описаны в литературе (Схема 3).

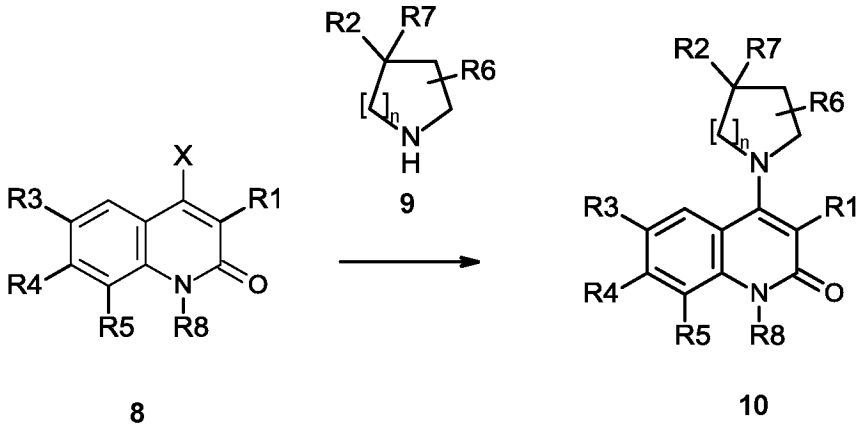



**Схема 3:** Путь получения соединений общей формулы **10**, где $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^6$, $R^7$, $R^8$ и n имеют значения, приведенные для общей формулы (I), как указано выше, и X означает хлор или бром.

Нитрилы общей формулы **11** можно превратить в амиды общей формулы **12**. Как правило, реакцию выполняют с ацетатом палладия(II) и ацетальдоксимом в органическом растворителе, таком как, например, этанол (см., например, *J. Med. Chem.* **2016**, *59,* 6281 и след., Degorce и др.) (Схема 4).

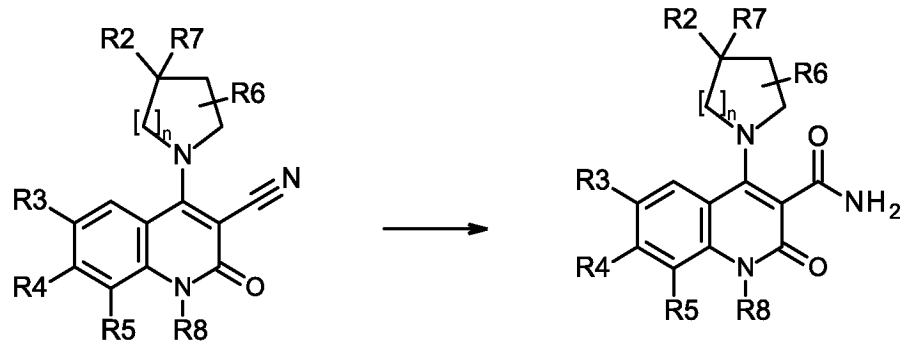



**Схема 4:** Путь получения соединений общей формулы **12**, где $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^6$, $R^7$, $R^8$ и n имеют значения, приведенные для общей формулы (I), как указано выше.

Соединения общей формулы **15** можно получить из соединений общей формулы **13** и соединений общей формулы **14** (которые являются коммерчески доступными или описаны в литературе) с помощью промотированной светом катализируемой никелем реакции, как описано в J. Am. Chem. Soc. **2016**, *138*, 8084-8087 и Org. Lett. **2016**, *18*, 4012, и известно специалисту в данной области техники (Схема 5). Предпочтительно, соединения общей формулы **13** подвергают реакции с соединениями общей формулы **14** в присутствии катализатора фотохимических окислительно-восстановительных реакций, такого как $Ir(4',6'\text{-}dF\text{-}5\text{-}CF_3\text{-}ppy)_2(4,4'\text{-}dtbbpy)PF_6$, никелевого предкатализатора, такого как аддукт хлорид никеля(II) - диметоксиэтан, и лиганда, такого как 4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-бипиридин, и основания, такого как карбонат натрия, 2,6-диметоксипиридин, 2,2,6,6-тетраметилпиперидин или карбонат лития, с добавками, такими как трис(триметилсилил)силан, в растворителе или смеси растворителей, как, например, диметоксиэтан, N,N-диметилацетамид/трифтортолуол или 1,3-диметил-2-имидазолидинон/трифтортолуол, при облучении светом, генерируемым двумя 40 Вт светодиодными светильниками для аквариума Kessil, при температуре между 0°C и температурой кипения соответствующего растворителя. В идеале реакцию выполняют при температуре между комнатной температурой и 35°C, получая соединения общей формулы **15**.

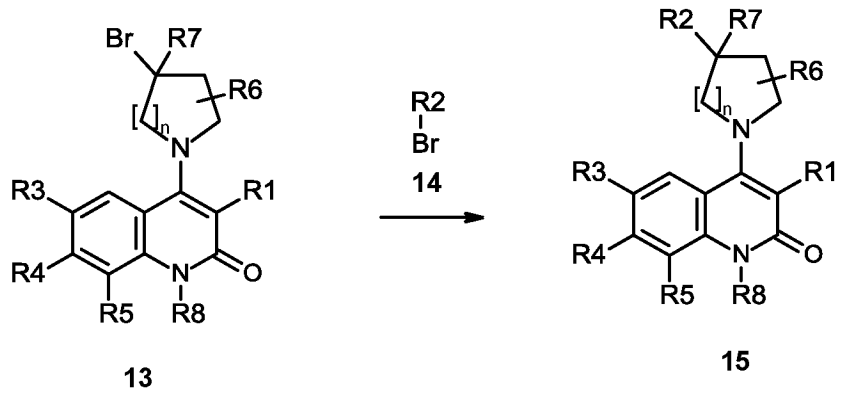



**Схема 5:** Путь получения соединений общей формулы **15**, где $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^6$, $R^7$, $R^8$ и n имеют значения, приведенные для общей формулы (I), как указано выше.

Изатоевые ангидриды **4** можно превратить в соответствующие хинолоны **16**, используя диэтилмалонат, и основание, такое как, например, триэтиламин, в органическом растворителе, таком как, например, ТГФ (Схема 6).

Гидроксихинолоны **16** можно превратить в соответствующие галогениды **17**, используя, например, фосфорилхлорид (X = хлор) или фосфорилбромид (X = бром).

Галогениды общей формулы **17** можно подвергнуть реакции с аминами **9** с получением соединений общей формулы **18**. Как правило, реакцию выполняют в органическом растворителе, таком как, например, изопропанол, и в присутствии основания, такого как, например, диизопропилэтиламин.

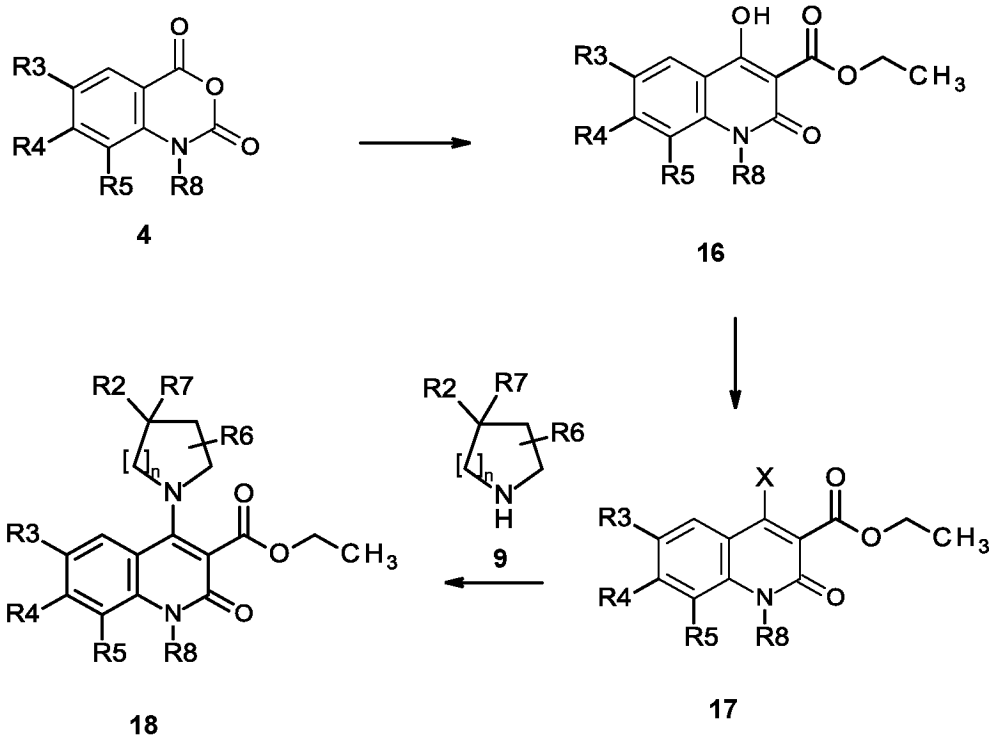



**Схема 6:** Путь получения соединений общей формулы **18**, где $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^6$, $R^7$, $R^8$ и n имеют значения, приведенные для общей формулы (I), как указано выше, и X означает хлор или бром.

Сложные эфиры общей формулы **18** можно превратить в соответствующие карбоновые кислоты **19**, используя классические условия гидролиза сложных эфиров. Как правило, для этой реакции используют LiOH, KOH или NaOH в смеси вода/этанол/ТГФ при повышенных температурах (Схема 7).

Карбоновые кислоты общей формулы **19** и амины общей формулы **20** можно превратить в соответствующие амиды **21**, используя стандартную реакцию образования амидов, известную специалисту в данной области техники. Для обзора см., например, *Chem. Rev.* **2011,** *111,* 6557–6602. Соединения общей формулы **20** являются коммерчески доступными или описаны в литературе.

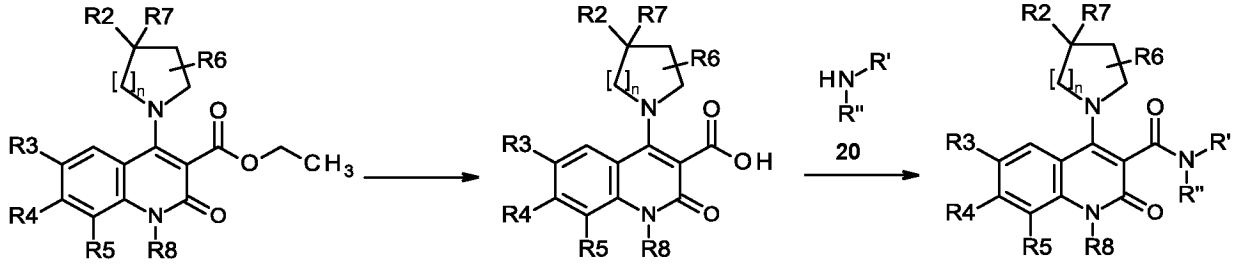


**Схема 7:** Путь получения соединений общей формулы **21**, где $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^6$, $R^7$, $R^8$ и n имеют значения, приведенные для общей формулы (I), как указано выше, и амин общей формулы **20** означает $NH_3$, $H_2NCH_3$, $HNC_2H_5$ или $HN(CH_3)_2$.

Соединения общей формулы **26** можно получить из кетонов **22** через образование соответствующих сульфонатов **23** с последующим сочетанием Сузуки, приводящим к соединениям общей формулы **24** (Схема 8). Последующее гидрирование до соединений общей формулы **25** с последующим отщеплением *трет*-бутилоксикарбонильной защитной группы приводит к аминам общей формулы **26**. Все такие типы реакций известны специалисту в данной области техники. Взамен *трет*-бутилоксикарбонильной группы для этой последовательности можно использовать другие подходящие защитные группы, известные специалисту в данной области (см., например, P.G.M. Wuts и T.W. Greene в "Protective Groups in Organic Synthesis", 4-е изд., Wiley 2006). Соединения общей формулы **22** являются коммерчески доступными или описаны в литературе.

Типичные условия для превращения **22** в соединения общей формулы **23** известны специалисту в данной области. Например, **22** подвергают реакции с сульфонилирующим реагентом, таким как, например, нонафторбутансульфонилфторид (для LG-O = [(нонафторбутил)сульфонил]окси) или N,N-фенилбистрифторметансульфонимид (для LG-O = [(трифторметил)сульфонил]окси), и основанием, таким как амид бис-(триметилсилил)-лития, в органическом растворителе, таком как ТГФ (см., например, методику в WO2017/158619).

Типичные условия для реакции Сузуки, обеспечивающей превращение соединений общей формулы **23** в соединения общей формулы **24,** известны специалисту в данной области. Например, **23** можно подвергнуть реакции с производным бороновой кислоты $R^2$-$B(OR)_2$ с получением соединения формулы **24**. Производное бороновой кислоты может представлять собой бороновую кислоту (R = -H) или сложный эфир бороновой кислоты, например, ее сложный изопропиловый эфир (R = $-CH(CH_3)_2$), предпочтительно сложный эфир, являющийся производным пинакола, в котором бороновокислотное промежуточное соединение образует 2-арил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (R-R = $-C(CH_3)_2-C(CH_2)_2-$). Реакцию сочетания катализируют

палладиевыми катализаторами, например, катализаторами Pd(0), такими как тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) [$Pd(PPh_3)_4$], трис(дибензилиденацетон)ди-палладий(0) [$Pd_2(dba)_3$], или катализаторами Pd(II), такими как дихлорбис(трифенилфосфин)-палладий(II) [$Pd(PPh_3)_2Cl_2$], ацетат палладия(II) и трифенилфосфин или 4,5-бис(дифенилфосфосфино)-9,9-диметилксантен в качестве лиганда, или дихлоридом [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия. Реакцию предпочтительно проводят в смеси растворителей, таких как 1,2-диметоксиэтан, диоксан, ДМФА, DME, ТГФ, или изопропанол, с водой, и в присутствии основания, такого как карбонат калия, бикарбонат натрия или фосфат калия. Для обзора см. документ D.G. Hall, Boronic Acids, 2005 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, ISBN 3-527-30991-8 и ссылки, приведенные в нем). Реакцию выполняют при температуре в диапазоне от комнатной температуры (т.е. прибл. 20°C) до температуры кипения соответствующего растворителя. Далее, реакцию можно выполнить при температуре выше температуры кипения, используя пробирки высокого давления и микроволновую печь. Реакция предпочтительно завершается спустя 1 - 36 часов.

Типичные условия для реакции гидрирования, обеспечивающей превращение соединений общей формулы **24** в соединения общей формулы **25,** известны специалисту в данной области. Например, **24** можно подвергнуть реакции с водородом в присутствии катализатора, такого как 10% палладий на активированном угле, в органическом растворителе, таком как метанол или этанол (см., например, *Bioorganic and medicinal chemistry letters,* **2000,** *10,* 1625 – 1628).

Соединения общей формулы **26** можно получить из Boc-защищенных аминов **25** путем удаления *трет-бутил*оксикарбонильной защитной группы в кислой среде (например, с помощью трифторуксусной кислоты или хлористоводородной кислоты), что известно специалисту в данной области техники. Взамен *трет*-бутилоксикарбонила для этой последовательности можно использовать другие подходящие защитные группы, известные специалисту в данной области (см., например, P.G.M. Wuts и T.W. Greene в "Protective Groups in Organic Synthesis", 4-е изд., Wiley 2006).

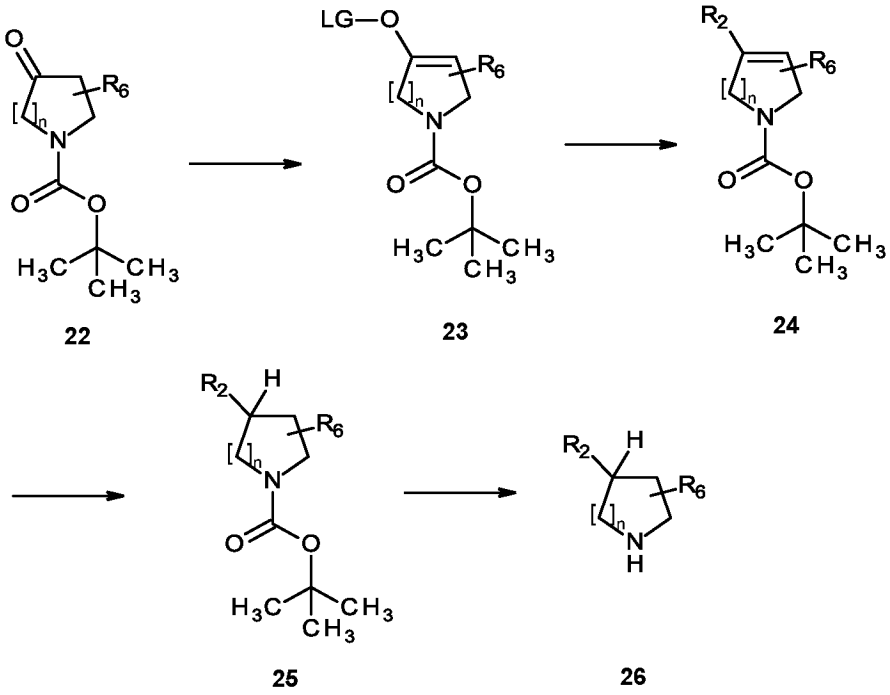



**Схема 8:** Путь получения соединений общей формулы **26**, где $R^2$, $R^6$ и n имеют значения, приведенные для общей формулы (I), как указано выше, и LG-O означает сульфонилокси - уходящую группу, такую как, например, [(трифторметил)сульфонил]окси или [(нонафторбутил)сульфонил]окси.

Альтернативно соединения общей формулы **26** можно получить из кетонов **22** по реакции типа Гриньяра (через соединения общей формулы **27**), известной специалисту в данной области, с последующим восстановительным удалением гидроксильной группы (через соединения общей формулы **28**) и удалением *трет*-бутилоксикарбонильной защитной группы в кислой среде (например, с помощью трифторуксусной кислоты или хлористоводородной кислоты), что известно специалисту в данной области техники (Схема 9). Взамен *трет*-бутилоксикарбонила для этой последовательности можно использовать другие подходящие защитные группы, известные специалисту в данной области (см., например, P.G.M. Wuts и T.W. Greene в "Protective Groups in Organic Synthesis", 4-е изд., Wiley 2006). Соединения общей формулы **22** являются коммерчески доступными или описаны в литературе.

Например, соединения общей формулы **22** можно подвергнуть реакции с металлоорганическим реагентом $R^2$-[Металл], таким как, например, [Металл] = MgBr или MgCl или Li, в органическом растворителе, таком как ТГФ или

диэтиловый эфир, с получением соединений общей формулы **27** (см., например, методику в *Bioorganic and medicinal Chemistry Letters,* **2012,** *22,* 2560 - 2564).

В следующей реакции гидроксильные соединения общей формулы **27** можно превратить в соединения общей формулы **28**. Методики известны специалисту в данной области. Например, можно использовать триэтилсилан, трифторуксусную кислоту в органическом растворителе, таком как дихлорметан (см., например, методики в US2005/9838), или условия гидрирования, такие как водород на 10% Pd/C в спирте, таком как, например, метанол (см., например, WO2011/70080).

На следующей стадии соединения общей формулы **26** можно получить из Boc-защищенных аминов **28** путем удаления *трет*-бутилоксикарбонильной защитной группы в кислой среде (например, с помощью трифторуксусной кислоты или хлористоводородной кислоты), что известно специалисту в данной области техники.

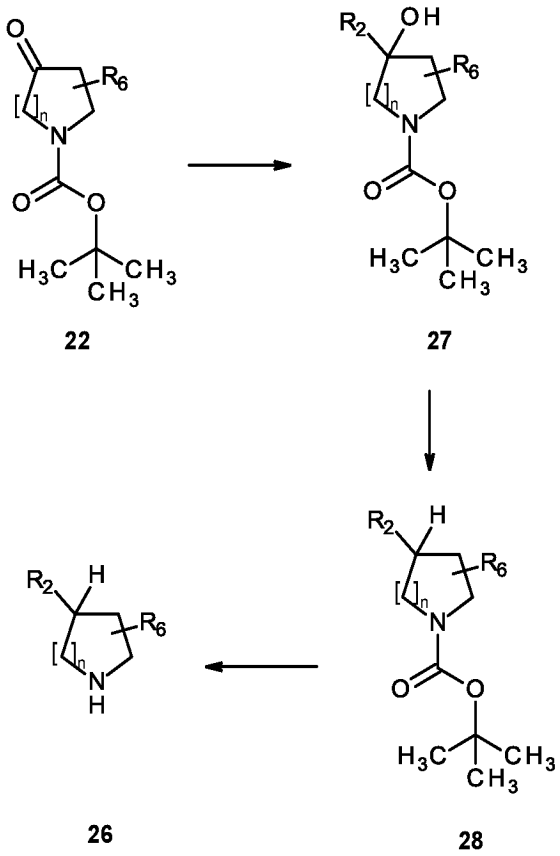



**Схема 9:** Альтернативный путь получения соединений общей формулы **26**, где $R^2$, $R^6$ и n имеют значения, приведенные для общей формулы (I), как указано выше.

Гидрокси соединения общей формулы **29** можно получить из Boc-защищенных аминов **27** путем удаления *трет*-бутилоксикарбонильной защитной группы в кислой среде (например, с помощью трифторуксусной кислоты или хлористоводородной кислоты), что известно специалисту в данной области техники (Схема 10). Взамен *трет*-бутилоксикарбонила для этой последовательности можно использовать другие подходящие защитные группы, известные специалисту в данной области (см., например, P.G.M. Wuts и T.W. Greene в "Protective Groups in Organic Synthesis", 4-е изд., Wiley 2006).

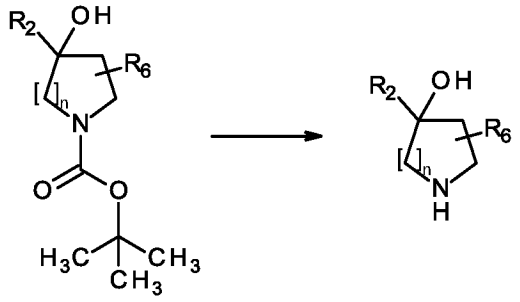



**Схема 10:** Путь получения соединений общей формулы **29**, где $R^2$, $R^6$ и n имеют значения, приведенные для общей формулы (I), как указано выше.

Фторсодержащие соединения общей формулы **31** можно получить из спиртов **27** с помощью реакции фторирования с последующим удалением *трет*-бутилоксикарбонильной защитной группы в кислой среде (например, с помощью трифторуксусной кислоты или хлористоводородной кислоты), что известно специалисту в данной области техники (Схема 11). Взамен *трет*-бутилоксикарбонила для этой последовательности можно использовать другие подходящие защитные группы, известные специалисту в данной области (см., например, P.G.M. Wuts и T.W. Greene в "Protective Groups in Organic Synthesis", 4-е изд., Wiley 2006). Например, спирты **27** можно подвергнуть реакции с фторирующим реагентом, таким как трифторид диэтиламиносеры, в органическом растворителе, таком как дихлорметан, с получением соединений общей формулы **30** (см., например, методику в WO2015/74064).

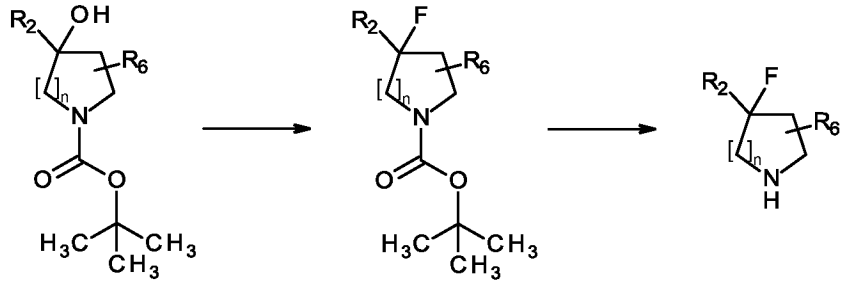



**Схема 11:** Путь получения соединений общей формулы **31**, где $R^2$, $R^6$ и n имеют значения, приведенные для общей формулы (I), как указано выше.

Соединения общей формулы **37** можно получить из соответствующих сложных эфиров общей формулы **32** посредством арилирования с получением соединений общей формулы **33** (Схема 12). Сложные эфиры **33** можно превратить в соответствующие альдегиды **34** и вслед за этим превратить в олефины **35** по реакции олефинирования, такой как, например, реакция типа Виттига. Соединения общей формулы **35** затем можно гидрировать с обеспечением соединений общей формулы **36**. Удаление *трет*-бутилоксикарбонильной защитной группы в кислой среде (например, с помощью трифторуксусной кислоты или хлористоводородной кислоты), обеспечивает соединения общей формулы **37**. Взамен *трет*-бутилоксикарбонила для этой последовательности можно использовать другие подходящие защитные группы, известные специалисту в данной области (см., например, P.G.M. Wuts и T.W. Greene в "Protective Groups in Organic Synthesis", 4-е изд., Wiley 2006). Все реакции этой последовательности известны специалисту в данной области техники. Соединения общей формулы **32** являются коммерчески доступными или описаны в литературе.

Типичные условия для превращения сложных эфиров **32** в сложные эфиры **33** подразумевают присутствие, например, основания, такого как *н*-бутиллитий и N-циклогексилциклогексанамин, палладиевого катализатора, такого как комплекс трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) – хлороформ, и лиганда, такого как тетрафторборат трис-*трет*-бутилфосфония, в органическом растворителе, таком как толуол, при повышенной температуре (см., например, методику в WO2005/87752).

Превращение сложных эфиров **33** в альдегиды **34** типично выполняют по двухстадийной методике. На первой стадии сложный эфир восстанавливают до соответствующих спиртов. Типичные условия реакции подразумевают присутствие восстановителя, такого как, например, $LiAlH_4$ / диэтиловый эфир, в органическом растворителе, таком как, например, ТГФ или диэтиловый простой эфир (см., например, *Journal of Medicinal Chemistry,* **1994,** *37,* 113 – 124). На второй стадии спирты окисляют до соответствующих альдегидов **34**. Типичными условиями реакции являются, например, условия окисления по Сверну, такие как ДМСО, оксалилхлорид и основание, такое как триметиламин, в органическом растворителе, таком как дихлорметан (см., например, *Journal of Medicinal Chemistry,* **1994,** *37,* 113 – 124). Альтернативные условия восстановления / окисления известны специалистам в данной области техники.

Типичные условия реакции для превращения альдегидов **34** в олефины **35** известны специалисту в данной области. Например, можно использовать условия реакции типа Виттига, такие как бромид алкилтрифенилфосфония и основание, такое как *трет*-бутанолят натрия, в органическом растворителе, таком как тетрагидрофуран (см., например, *Organic Letters,* **2008,** *10,* 4561 – 4564).

Типичные условия гидрирования для превращения олефинов **35** в алканы **36** известны специалисту в данной области. Например, используют водород с катализатором, таким как 10% палладий на активированном угле, в органическом растворителе, таком как, например, метанол или этанол (см., например, *Bioorganic and medicinal Chemistry,* **2005,** *13,* 5623 – 5634).

Типичные условия реакции для снятия защиты - *трет*-бутилоксикарбонильной защитной группы в соединениях общей формулы **36,** подразумевают присутствие кислоты, такой как, например, трифторуксусная кислота или хлористоводородная кислота, обеспечивающей получение соединения общей формулы **37**.

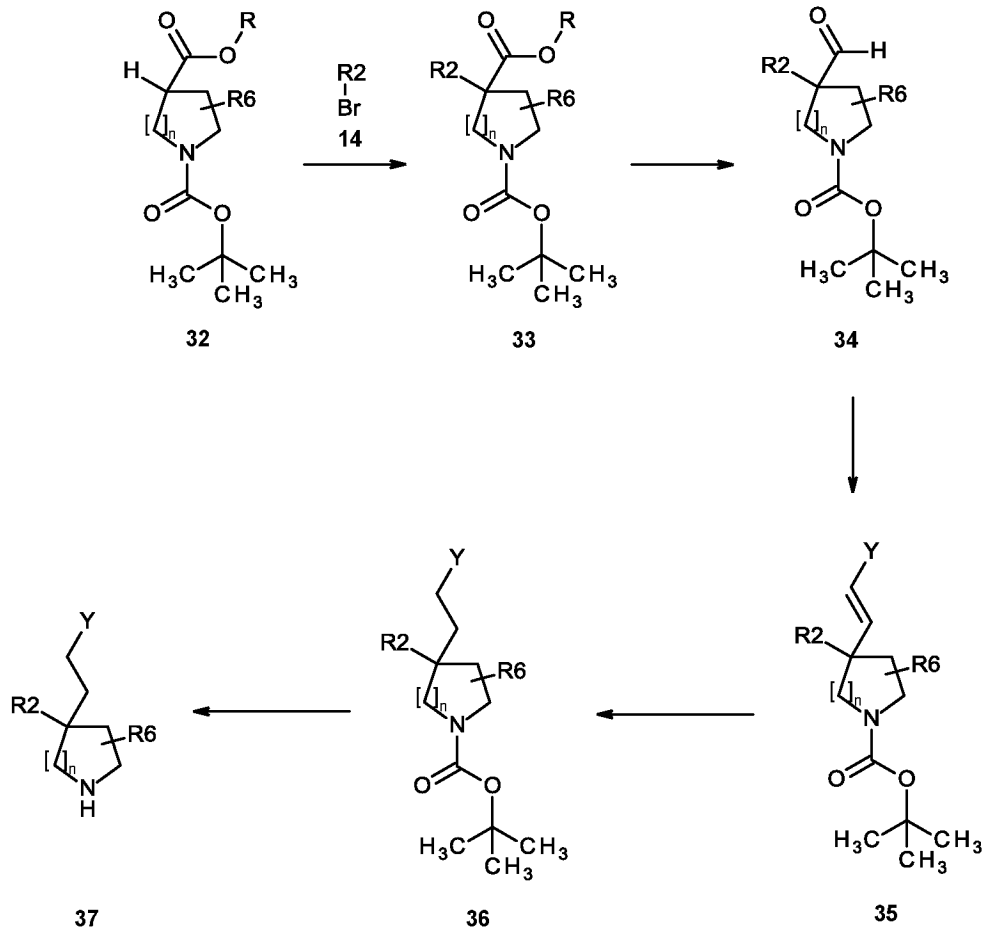
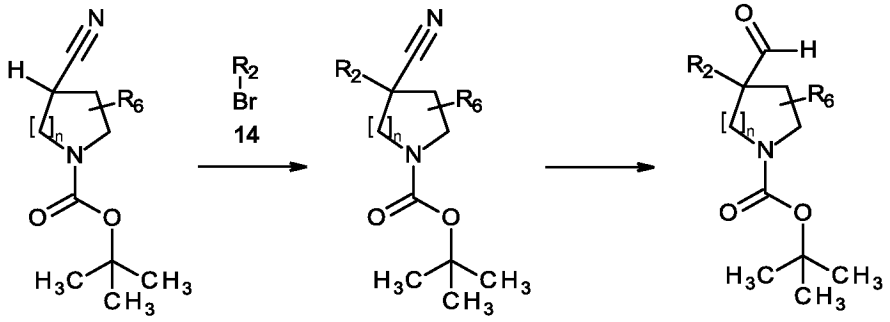



**Схема 12:** Путь получения соединений общей формулы **37**, где $R^2$, $R^6$ и n имеют значения, приведенные для общей формулы (I), как указано выше, и R означает метил, этил или *трет*-бутил, и Y означает метил и этил.

Альтернативно, соединения общей формулы **34** можно получить из соответствующих нитрилов **38** с помощью арилирования бромидами **14** с получением соединений общей формулы **39,** и последующего восстановления нитрилов **39** до альдегидов **34**. Все такие реакции известны специалисту в данной области техники (Схема 13).

Типичные условия превращения нитрилов **38** в нитрилы **39,** например, подразумевают присутствие основания, такого как гексаметилдисилазан натрия, в органическом растворителе, таком как толуол, и последующее добавление бромидов **14,** палладиевого катализатора, такого как диацетат палладия, и лиганда, такого как 2,2'-бис-(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил, в органическом растворителе, таком как толуол (см., например, *Journal of the American Chemical Society,* **2002,** 124, 9330 – 9331).

Типичные условия реакции для превращения нитрилов **38** в альдегиды **34** подразумевают присутствие восстановителя, такого как диизобутилалюминийгидрид, в органическом растворителе, таком как толуол (см., например, *Tetrahedron Letters,* **2011,** *52,* 6058 – 6060).




**38** **39** **34**

**Схема 13:** Путь получения соединений общей формулы **34**, где $R^2$, $R^6$ и n имеют значения, приведенные для общей формулы (I), как указано выше.

Соединения общей формулы **43** можно получить из альдегидов **34** посредством восстановления альдегидов **34** до их соответствующих спиртов **35**, и последующего превращения в галогениды **41** (X = Br, I) (Схема 14). Галогениды **41** затем можно восстановить до соединений общей формулы **42.** Удаление *трет*-бутилоксикарбонильной защитной группы в кислой среде (например, с помощью трифторуксусной кислоты или хлористоводородной кислоты) обеспечивает соединения общей формулы **43**. Взамен *трет*-бутилоксикарбонила для этой последовательности можно использовать другие подходящие защитные группы, известные специалисту в данной области (см., например, P.G.M. Wuts и T.W. Greene в "Protective Groups in Organic Synthesis", 4-е изд., Wiley 2006). Все реакции этой последовательности известны специалисту в данной области техники.

На первой стадии альдегиды **34** восстанавливают до соответствующих спиртов **40**. Типичные условия реакции подразумевают присутствие восстановителя, такого как, например, $LiAlH_4$ / диэтиловый эфир, в органическом растворителе, таком как, например, ТГФ или диэтиловый простой эфир (см., например, *Journal of Medicinal Chemistry,* **1994,** *37,* 113 – 124).

Условия реакции для превращения спиртов общей формулы **40** в соответствующие галогениды **41** известны специалисту в данной области. В случае X = Br, типично используют бромирующий реагент, такой как N-

бромсукцинимид, и трифенилфосфин в органическом растворителе, таком как дихлорметан (см., например, *European Journal of Medicinal Chemistry,* **2016,** *109,* 75 – 88 или методики в WO2006/50506). В случае Hal = I типично используют йодирующий реагент, такой как йод, и трифенилфосфин с или без основания, такого как 1H-имидазол, в органическом растворителе, таком как ТГФ, дихлорметан или толуол (см., например, *Organic and Biomolecular Chemistry,* **2014,** *12,* 783 - 794).

Условия реакции для превращения галогенидов **41** в соответствующие соединения общей формулы **42** известны специалисту в данной области. Как правило, например, в случае Hal = бром, используют источник водорода, такой как тетрагидроборат натрия, в органическом растворителе, таком как диметилсульфоксид (см., например, *Organic Letters,* **2006,** 8, 3813 – 3816). Как правило, например, в случае X = йод, используют источник водорода, такой как водород, катализатор, такой как 10% палладий на активированном угле, и основание, такое как триэтиламин, в органическом растворителе, таком как метанол или этанол (см., например, методику в патенте US2015/232481).

Типичные условия реакции для снятия защиты - *трет*-бутилоксикарбонильной защитной группы в соединениях общей формулы **42**, подразумевают присутствие кислоты, такой как, например, трифторуксусная кислота или хлористоводородная кислота, обеспечивающей получение соединения общей формулы **43**.

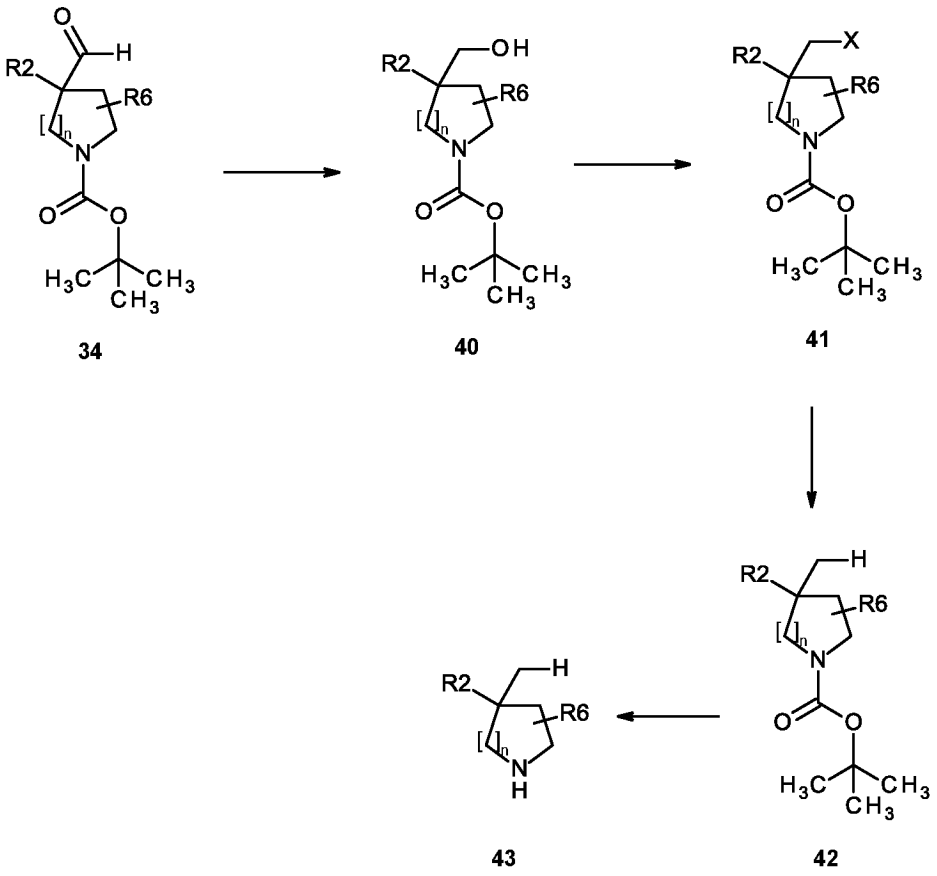



**Схема 14:** Путь получения соединений общей формулы **43**, где $R^2$, $R^6$ и n имеют значения, приведенные для общей формулы (I), как указано выше, и X означает йод или бром.

Бензоксазолы общей формулы **46** можно получить из карбоновых кислот **44** и 2-аминофенолов **45** с помощью реакции конденсации с последующим удалением *трет*-бутилоксикарбонильной защитной группы в кислой среде (например, с помощью трифторуксусной кислоты или хлористоводородной кислоты), что известно специалисту в данной области техники (Схема 15). Взамен *трет*-бутилоксикарбонила для этой последовательности можно использовать другие подходящие защитные группы, известные специалисту в данной области (см., например, P.G.M. Wuts и T.W. Greene в "Protective Groups in Organic Synthesis", 4-е изд., Wiley 2006). Например, карбоновую кислоту **44** и 2-аминофенолы **45** можно подвергнуть реакции в полифосфорной кислоте при повышенной температуре с получением соединений общей формулы **46**. Соединения общей формулы **44** или **45** являются коммерчески доступными или описаны в литературе.

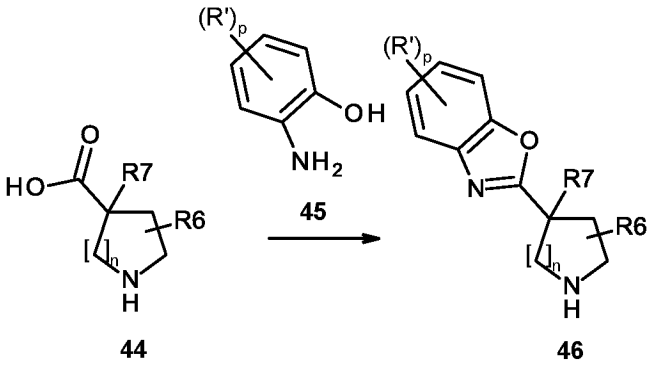



**Схема 15:** Путь получения соединений общей формулы **46**, где $R^6$, $R^7$, и n имеют значения, приведенные для общей формулы (I), как указано выше, p представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3, и R' представляет собой заместитель гетероарильной группы $R^2$, как определено для соединений общей формулы (I), как указано выше.

Бензотиазолы общей формулы **50** можно получить из карбоновых кислот **47** и 2-аминотиофенолов **48** с помощью реакции конденсации с последующим удалением *трет*-бутилоксикарбонильной защитной группы в кислой среде (например, с помощью трифторуксусной кислоты или хлористоводородной кислоты), что известную специалисту в данной области техники (Схема 16). Взамен *трет*-бутилоксикарбонила для этой последовательности можно использовать другие подходящие защитные группы, известные специалисту в данной области (см., например, P.G.M. Wuts и T.W. Greene в "Protective Groups in Organic Synthesis", 4-е изд., Wiley 2006). Например, карбоновую кислоту **47** и 2-аминофенолы **48** можно подвергнуть реакции с основанием, таким как триэтиламин или диизопропилэтиламин, и пропилфосфоновым ангидридом (T3P) при повышенной температуре с получением соединений общей формулы **49**. Соединения общей формулы **47** или **48** являются коммерчески доступными или описаны в литературе.

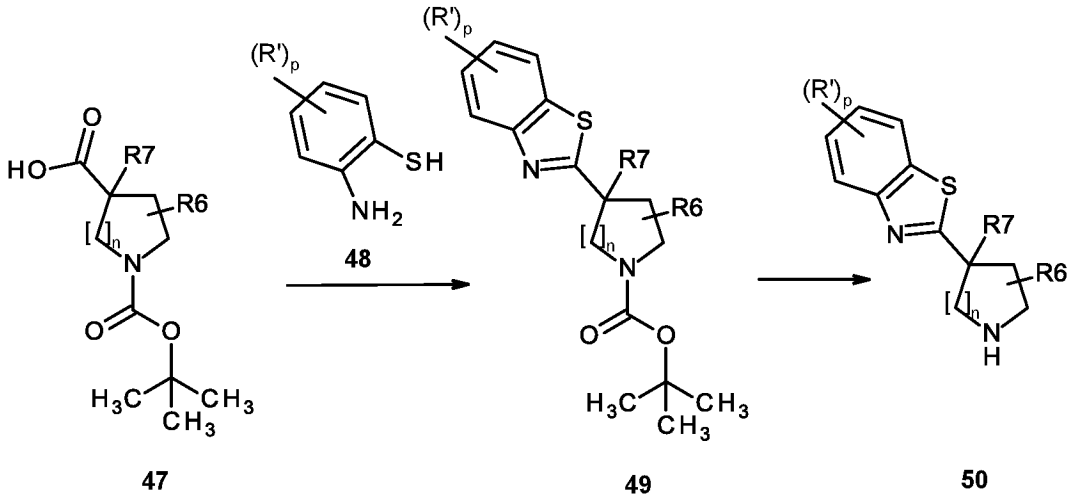



**Схема 16:** Путь получения соединений общей формулы **50**, где $R^6$, $R^7$ и n имеют значения, приведенные для общей формулы (I), как указано выше, p представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3, и R' представляет собой заместитель гетероарильной группы $R^2$, как определено для соединений общей формулы (I), как указано выше.

Бензимидазолы общей формулы **52** можно получить из карбоновых кислот **44** и 1,2-диаминобензолов **51** с помощью конденсации, известной специалисту в данной области техники (Схема 17). Например, карбоновую кислоту **44** и 1,2-диаминобензолы **51** можно подвергнуть реакции в полифосфорной кислоте при повышенной температуре с получением соединений общей формулы **52** (см., например, *European Journal of Medicinal Chemistry,* **2017,** *126,* 24 – 35). Соединения общей формулы **44** или **51** являются коммерчески доступными или описаны в литературе.

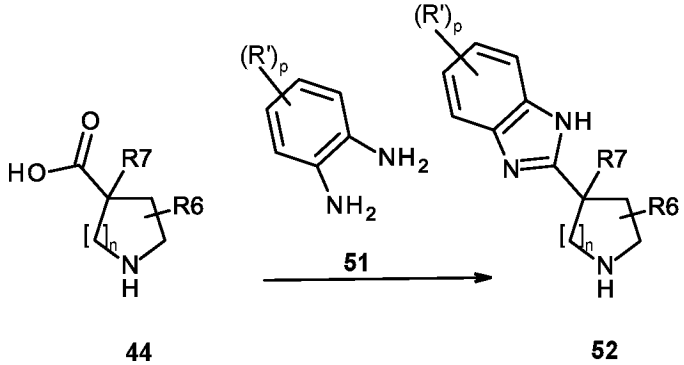



**Схема 17:** Путь получения соединений общей формулы **52**, где $R^6$, $R^7$ и n имеют значения, приведенные для общей формулы (I), как указано выше, p представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3, и R' представляет собой

заместитель гетероарильной группы $R^2$, как определено для соединений общей формулы (I), как указано выше.

В общем, порядок стадий синтеза, ведущего к получению соединений формулы (I) или образованию аминных фрагментов соединений изобретения формулы (I), таких как **26** (Схемы 8, 9), **29** (Схема 10), **31** (Схема 11), **37** (Схема 12), **43** (Схема 14), **46** (Схема 15), **50** (Схема 16) или **52** (Схема 17), может быть изменен. Условия синтеза, необходимые для выполнения превращений от **53** до **56**, обычно сопоставимы или могут быть легко отрегулированы специалистом в данной области техники (Схема 18 и 19). Предшественники, такие как **53** или **57,** можно получить в соответствии с методиками, описанными выше (Схемы 3 и 6).

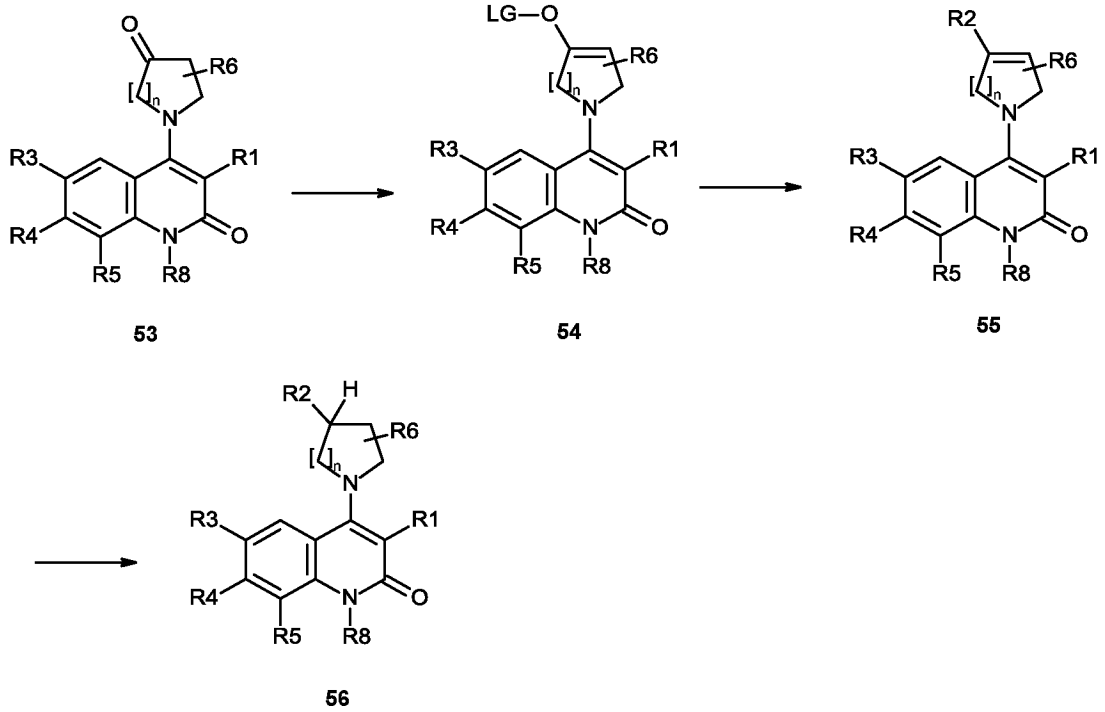



**Схема 18:** Путь получения соединений общей формулы **56**, где $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^6$, $R^7$, $R^8$ и n имеют значения, приведенные для общей формулы (I), как указано выше.

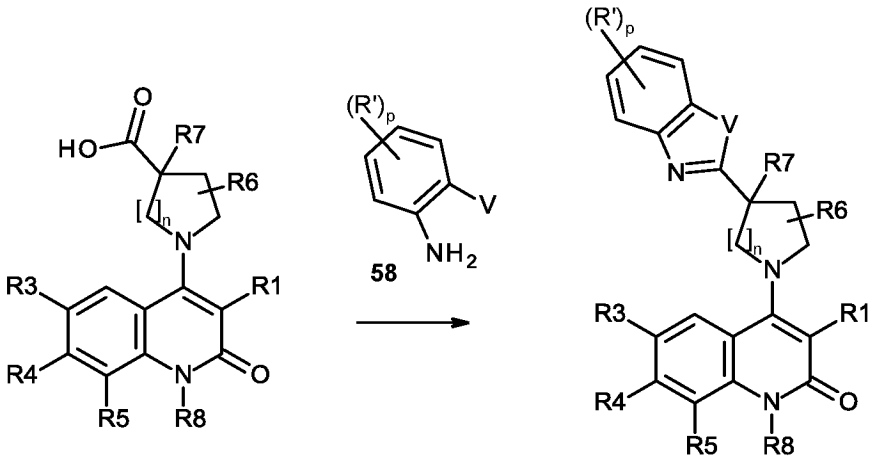
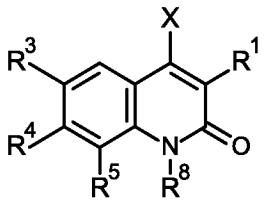



**Схема 19:** Путь получения соединений общей формулы **59**, где $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^6$, $R^7$, $R^8$ и n имеют значения, приведенные для общей формулы (I), как указано выше, p представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3, и R' представляет собой заместитель гетероарильной группы $R^2$, как определено для соединений общей формулы (I), как указано выше, и V представляет собой группу, выбранную из NH, NR', O и SH, где R' представляет собой заместитель гетероарильной группы $R^2$, как определено для соединений общей формулы (I), как указано выше.

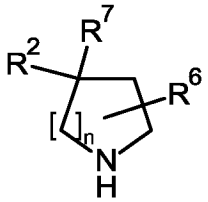
В соответствии со вторым аспектом, настоящее изобретение охватывает способы получения соединений общей формулы (I), которые включают стадию обеспечения реакции промежуточного соединения общей формулы (II):




(II),

в которой $R^1$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ и $R^8$ являются такими, как определено для соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению, и X означает хлор или бром,

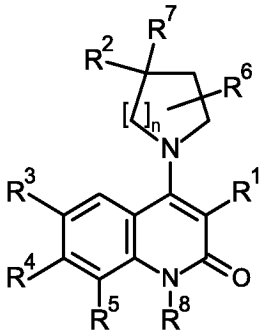
с соединением общей формулы (III):



(III),

в которой $R^2$, $R^6$, $R^7$, и n являются такими, как определено для соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению,

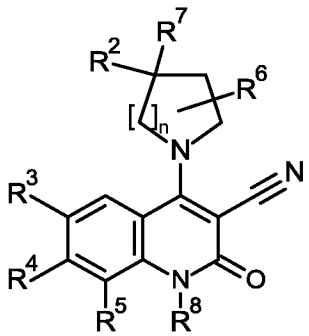
таким образом, с получением соединения общей формулы (I):



(I),

в которой $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^6$ $R^7$, $R^8$ и n принимают значения согласно вышеприведенному определению.

В соответствии со вторым вариантом осуществления второго аспекта, настоящее изобретение охватывает способы получения соединений общей формулы (I-b), которые представляют собой соединения общей формулы (I), в которой $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^6$ $R^7$, $R^8$ и n являются такими, как определено для соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению, и $R^1$ представляет собой карбамоильную группу, которые включают стадию обеспечения реакции соединения общей формулы (I-a):

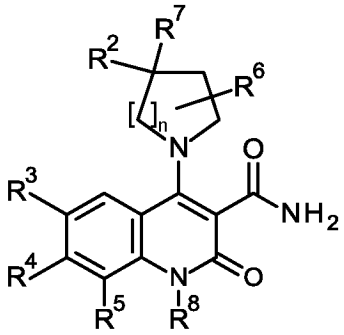


(I-a),

которое представляет собой соединение общей формулы (I), в которой $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^6$ $R^7$, $R^8$ и n являются такими, как определено для соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению, и $R^1$ представляет собой цианогруппу,

с ацетатом палладия(II) и ацетальдоксимом,

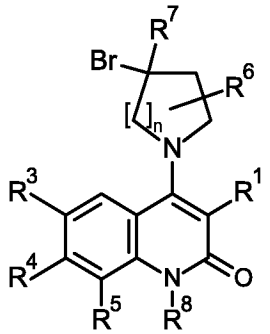
таким образом, с получением соединения общей формулы (I-b):



(I-b),

в которой $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^6$ $R^7$, $R^8$ и n принимают значения согласно вышеприведенному определению, и $R^1$ представляет собой карбамоильную группу.

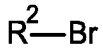
В соответствии с третьим вариантом второго аспекта, настоящее изобретение охватывает способы получения соединений общей формулы (I), которые включают стадию обеспечения реакции промежуточного соединения общей формулы (IV):



(IV),

в которой $R^1$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^6$ $R^7$, $R^8$ и n являются такими, как определено для соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению,

с соединением общей формулы (V):

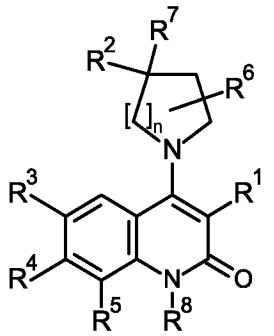


(V),

в которой $R^2$ является таким, как определено для соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению,

в присутствии катализатора фотохимических окислительно-восстановительных реакций и никелевого предкатализатора,

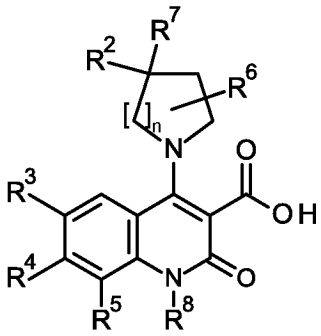
таким образом, с получением соединения общей формулы (I):



(I),

в которой $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^6$ $R^7$, $R^8$ и n принимают значения согласно вышеприведенному определению.

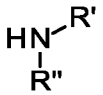
В соответствии с четвертым вариантом осуществления второго аспекта, настоящее изобретение охватывает способы получения соединений общей формулы (I-d), которые представляют собой соединения общей формулы (I), в которой $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^6$ $R^7$, $R^8$ и n являются такими, как определено для соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению, и $R^1$ представляет собой $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(H)CH_3$, $-C(=O)N(H)C_2H_5$ или $-C(=O)N(CH_3)_2$ группу, которые включают стадию обеспечения реакции соединения общей формулы (I-c):



(I-c),

которое представляет собой соединение общей формулы (I), в которой $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^6$ $R^7$, $R^8$ и n являются такими, как определено для соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению, и $R^1$ представляет собой карбоксильную группу,

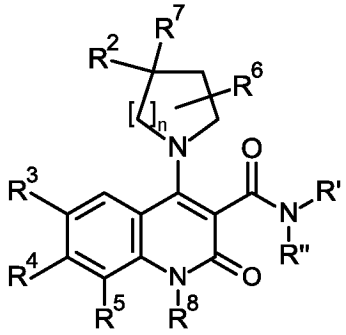
с соединением общей формулы (VI):



(VI),

где указанное соединение представляет собой $NH_3$, $H_2NCH_3$, $H_2NCH_2CH_3$ или $HN(CH_3)_2$, или их соли,

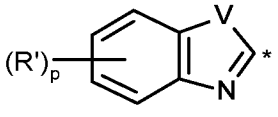
таким образом, с получением соединения общей формулы (I-d):



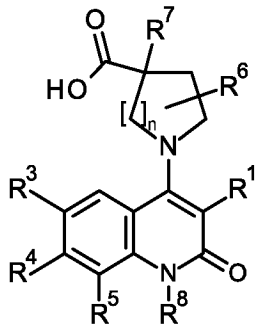
(I-d),

которое представляет собой соединение общей формулы (I), в которой $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^6$ $R^7$, $R^8$ и n принимают значения согласно вышеприведенному определению, и $R^1$ представляет собой группу $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(H)CH_3$, $-C(=O)N(H)C_2H_5$ или $-C(=O)N(CH_3)_2$.

В соответствии с пятым вариантом осуществления второго аспекта, настоящее изобретение охватывает способы получения соединений общей формулы (I-e), которые представляют собой соединения общей формулы (I), в которой $R^1$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^6$ $R^7$, $R^8$ и n принимают значения согласно вышеприведенному определению, и $R^2$ представляет собой группу



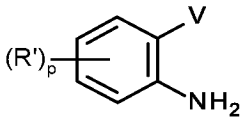
, в которой "*" представляет собой место присоединения указанной группы к остальной части молекулы, V представляет собой группу O, S, NH или NR', R' представляет собой заместитель группы $R^2$, как определено для соединений формулы (I) согласно вышеприведенному определению, и p представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3, которые включают стадию обеспечения реакции соединения общей формулы (VII):



(VII),

в которой $R^1$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^6$ $R^7$, $R^8$ и n являются такими, как определено для соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению,

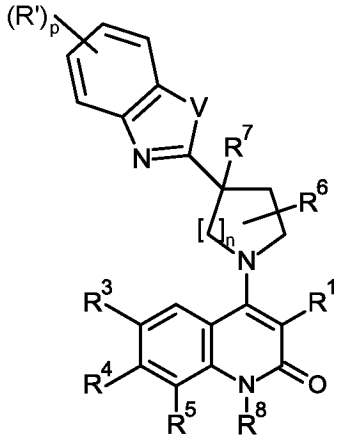
с соединением общей формулы (VIII):



(VIII),

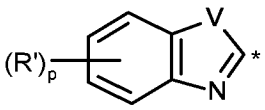
в которой R' представляет собой заместитель группы $R^2$, как определено для соединений формулы (I) согласно вышеприведенному определению, p представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3, V представляет собой группу OH, SH, $NH_2$ или N(H)R', и R' представляет собой заместитель группы $R^2$, как определено для соединений формулы (I) согласно вышеприведенному определению,

таким образом, с получением соединения общей формулы (I-e):



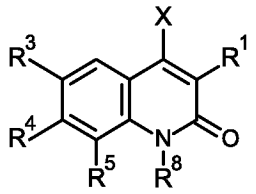
(I-e),

в которой $R^1$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^6$ $R^7$, $R^8$ и n принимают значения согласно вышеприведенному определению, и $R^2$ представляет собой группу



, в которой "*" представляет собой место присоединения указанной группы к остальной части молекулы, V представляет собой группу O, S, NH или NR', R' представляет собой заместитель группы $R^2$, как определено для соединений формулы (I) согласно вышеприведенному определению, и p представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3.

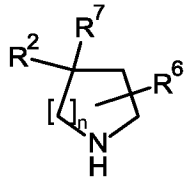
В соответствии с третьим аспектом, настоящее изобретение охватывает способы получения соединений общей формулы (I), которые включают стадию обеспечения реакции промежуточного соединения общей формулы (II):



(II),

в которой $R^1$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ и $R^8$ являются такими, как определено для соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению, и X означает хлор или бром,

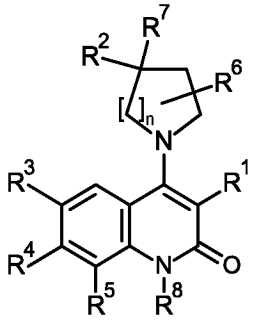
с соединением общей формулы (III):



(III),

в которой $R^2$, $R^6$, $R^7$, и n являются такими, как определено для соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению,

таким образом, с получением соединения общей формулы (I):

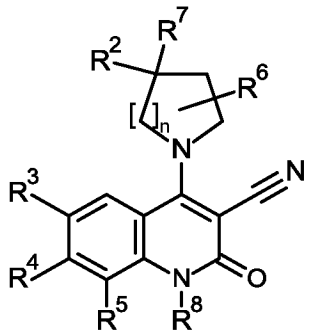


(I),

в которой $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^6$ $R^7$, $R^8$ и n принимают значения согласно вышеприведенному определению,

затем, необязательно, превращение указанного соединения в сольваты, соли и/или сольваты таких солей, используя соответствующие (i) растворители и/или (ii) основания или кислоты.

В соответствии со вторым вариантом осуществления третьего аспекта, настоящее изобретение охватывает способы получения соединений общей формулы (I-b), которые представляют собой соединения общей формулы (I), в которой $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^6$ $R^7$, $R^8$ и n являются такими, как определено для соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению, и $R^1$ представляет собой карбамоильную группу, которые включают стадию обеспечения реакции соединения общей формулы (I-a):

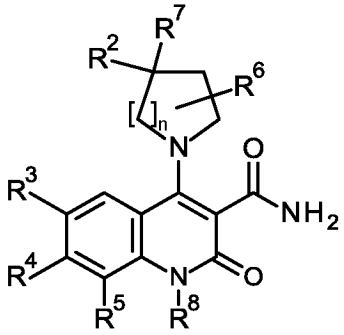


(I-a),

которое представляет собой соединение общей формулы (I), в которой $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^6$ $R^7$, $R^8$ и n являются такими, как определено для соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению, и $R^1$ представляет собой цианогруппу,

с ацетатом палладия(II) и ацетальдоксимом,

таким образом, с получением соединения общей формулы (I-b):

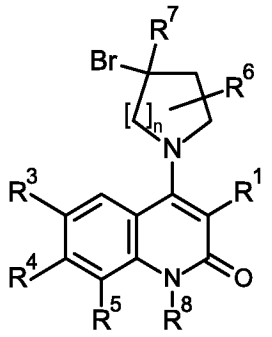


(I-b),

в которой $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^6$ $R^7$, $R^8$ и n принимают значения согласно вышеприведенному определению, и $R^1$ представляет собой карбамоильную группу,

затем, необязательно, превращение указанного соединения в сольваты, соли и/или сольваты таких солей, используя соответствующие (i) растворители и/или (ii) основания или кислоты.

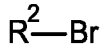
В соответствии с третьим вариантом третьего аспекта, настоящее изобретение охватывает способы получения соединений общей формулы (I), которые включают стадию обеспечения реакции промежуточного соединения общей формулы (IV):



(IV),

в которой $R^1$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^6$ $R^7$, $R^8$ и n являются такими, как определено для соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению,

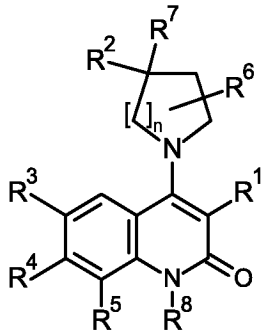
с соединением общей формулы (V):



(V),

в которой $R^2$ является таким, как определено для соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению, в присутствии катализатора фотохимических окислительно-восстановительных реакций и никелевого предкатализатора,

таким образом, с получением соединения общей формулы (I):

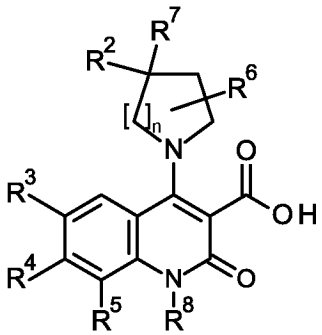


(I),

в которой $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^6$ $R^7$, $R^8$ и n принимают значения согласно вышеприведенному определению,

затем, необязательно, превращение указанного соединения в сольваты, соли и/или сольваты таких солей, используя соответствующие (i) растворители и/или (ii) основания или кислоты.

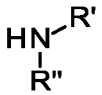
В соответствии с четвертым вариантом осуществления третьего аспекта, настоящее изобретение охватывает способы получения соединений общей формулы (I-d), которые представляют собой соединения общей формулы (I), в которой $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^6$ $R^7$, $R^8$ и n являются такими, как определено для соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению, и $R^1$ представляет собой $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(H)CH_3$, $-C(=O)N(H)C_2H_5$ или $-C(=O)N(CH_3)_2$ группу, которые включают стадию обеспечения реакции соединения общей формулы (I-c):



(I-c),

которое представляет собой соединение общей формулы (I), в которой $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^6$ $R^7$, $R^8$ и n являются такими, как определено для соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению, и $R^1$ представляет собой карбоксильную группу,

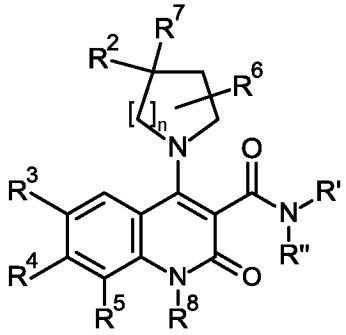
с соединением общей формулы (VI):



(VI),

где указанное соединение представляет собой $NH_3$, $H_2NCH_3$, $H_2NCH_2CH_3$ или $HN(CH_3)_2$, или их соли,

таким образом, с получением соединения общей формулы (I-d):

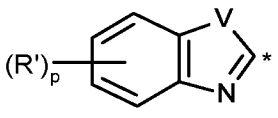


(I-d),

которое представляет собой соединение общей формулы (I), в которой $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^6$ $R^7$, $R^8$ и n принимают значения согласно вышеприведенному определению, и $R^1$ представляет собой группу $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(H)CH_3$, $-C(=O)N(H)C_2H_5$ или $-C(=O)N(CH_3)_2$,

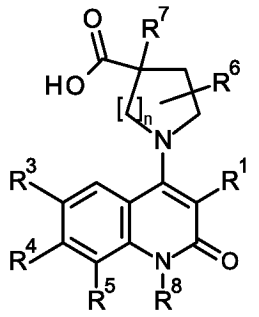
затем, необязательно, превращение указанного соединения в сольваты, соли и/или сольваты таких солей, используя соответствующие (i) растворители и/или (ii) основания или кислоты.

В соответствии с пятым вариантом осуществления второго аспекта, настоящее изобретение охватывает способы получения соединений общей формулы (I-e), которые представляют собой соединения общей формулы (I), в которой $R^1$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^6$ $R^7$, $R^8$ и n принимают значения согласно вышеприведенному определению, и $R^2$ представляет собой группу



, в которой "*" представляет собой место присоединения указанной группы к остальной части молекулы, V представляет собой группу O, S, NH или NR', R' представляет собой заместитель группы $R^2$, как определено для соединений формулы (I) согласно вышеприведенному определению, и p

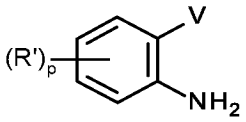
представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3, которые включают стадию обеспечения реакции соединения общей формулы (VII):



(VII),

в которой $R^1$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^6$ $R^7$, $R^8$ и n являются такими, как определено для соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению,

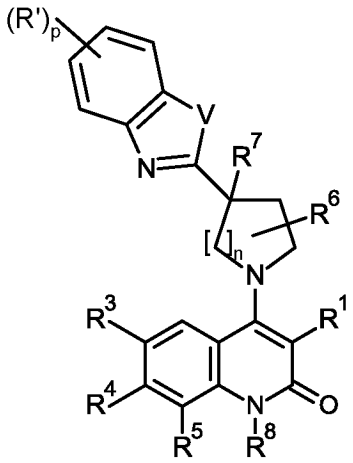
с соединением общей формулы (VIII):



(VIII),

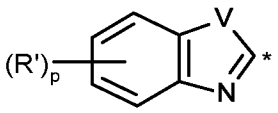
в которой R' представляет собой заместитель группы $R^2$, как определено для соединений формулы (I) согласно вышеприведенному определению, p представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3, V представляет собой группу OH, SH, $NH_2$ или N(H)R', и R' представляет собой заместитель группы $R^2$, как определено для соединений формулы (I) согласно вышеприведенному определению,

таким образом, с получением соединения общей формулы (I-e):



(I-e),

в которой $R^1$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^6$ $R^7$, $R^8$ и n принимают значения согласно вышеприведенному определению, и $R^2$ представляет собой группу



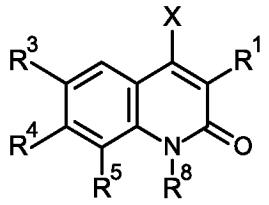
, в которой "*" представляет собой место присоединения указанной группы к остальной части молекулы, V представляет собой группу O, S, NH или NR', R' представляет собой заместитель группы $R^2$, как определено для соединений формулы (I) согласно вышеприведенному определению, и p представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3,

затем, необязательно, превращение указанного соединения в сольваты, соли и/или сольваты таких солей, используя соответствующие (i) растворители и/или (ii) основания или кислоты.

Настоящее изобретение охватывает способы получения соединений настоящего изобретения общей формулы (I), причем указанные способы включают стадии, как описано в настоящем документе в Экспериментальной части.

В соответствии с четвертым аспектом, настоящее изобретение охватывает промежуточные соединения, которые пригодны для получения соединений общей формулы (I), как указано выше.

В частности, изобретение охватывает промежуточные соединения общей формулы (II):

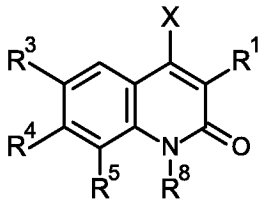


(II),

в которой $R^1$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ и $R^8$ являются такими, как определено для соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению, и X означает хлор или бром.

В соответствии с пятым аспектом, настоящее изобретение охватывает применение промежуточных соединений для получения соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению.

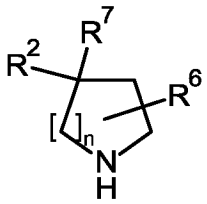
В частности, изобретение охватывает применение промежуточных соединений общей формулы (II):



(II),

в которой $R^1$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ и $R^8$ являются такими, как определено для соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению, и X означает хлор или бром, для получения соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению.

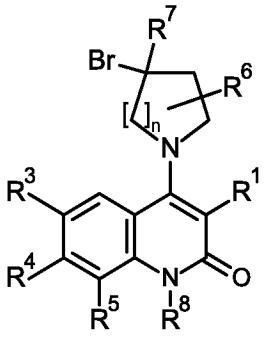
В частности, изобретение охватывает применение промежуточных соединений общей формулы (III):



(III),

в которой $R^2$, $R^6$, $R^7$, и n являются такими, как определено для соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению, для получения соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению.

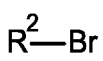
В частности, изобретение охватывает применение промежуточных соединений общей формулы (IV):



(IV),

в которой $R^1$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^6$ $R^7$, $R^8$ и n являются такими, как определено для соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению, для получения соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению.

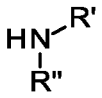
В частности, изобретение охватывает применение промежуточных соединений общей формулы (V):



(V),

в которой $R^2$ является таким, как определено для соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению, для получения соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению.

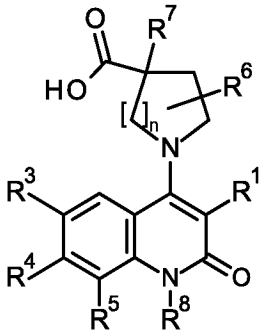
В частности, изобретение охватывает применение промежуточных соединений общей формулы (VI):



(VI),

где указанными соединениями являются $NH_3$, $H_2NCH_3$, $H_2NCH_2CH_3$ или $HN(CH_3)_2$, или их соли, для получения соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению.

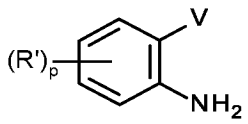
В частности, изобретение охватывает применение промежуточных соединений общей формулы (VII):



(VII),

в которой $R^1$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^6$ $R^7$, $R^8$ и n являются такими, как определено для соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению, для получения соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению.

В частности, изобретение охватывает применение промежуточных соединений общей формулы (VIII):




(VIII),

в которой R' представляет собой заместитель группы $R^2$, как определено для соединений формулы (I) согласно вышеприведенному определению, p представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3, V представляет собой группу OH, SH, $NH_2$ или N(H)R', и R' представляет собой заместитель группы $R^2$, как определено для соединений формулы (I) согласно вышеприведенному определению, для получения соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению.

Настоящее изобретение охватывает промежуточные соединения, которые раскрыты в разделе "Примеры" данного текста ниже.

Настоящее изобретение охватывает применение промежуточных соединений, которые раскрыты в разделе "Примеры" данного текста ниже.

Настоящее изобретение охватывает любую подкомбинацию в рамках любого варианта осуществления или аспекта настоящего изобретения, касающихся промежуточных соединений общих формул (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) и (VIII), как указано выше.

**Описание фигур**

Фигура 1: DGKa человека, M1 - S735 плюс C-концевая Flag-метка, DGKa_hu_1, как описано в SEQ ID No. 1.

Фигура 2: DGKa человека, M1 - S735 плюс N-концевая Avi-метка и C-концевая Flag-метка, DGKa_hu_1Avi, как описано в SEQ ID No. 2.

Фигура 3: SIINFEKL аминокислотная последовательность, как описано в SEQ ID No. 3.

Фигура 4: ДНК последовательность GCCACC.

Фигура 5: последовательность Flag-метки, как описано в SEQ ID No. 4.

Фигура 6: пептидная последовательность OVA-30, как описано в SEQ ID No. 5.

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ**

Формы ЯМР пиков указаны в том виде, в каком они проявляются в спектрах, возможные эффекты более высокого порядка не рассматривались. Мультиплетности указаны согласно форме конкретного сигнала, которая проявляется в спектре, ЯМР-спектроскопические эффекты более высокого порядка во внимание не принимались. Мультиплетности сигналов ЯМР: s = синглет, d = дублет, t = триплет, q = квартет, quin = квинтет, spt = септет, br = широкий сигнал, m = мультиплет. Сигналы ЯМР: сдвиг в [м.д.]. Комбинации мультиплетностей могут представлять собой, например, dd = дублет дублетов.

Химические названия генерировали с использованием программного обеспечения ACD/Name от ACD/Labs. В некоторых случаях вместо названий, сгенерированных ACD/Name, использовали общепринятые названия коммерчески доступных реагентов.

В Таблице 1 перечислены сокращения, используемые в этом параграфе и в разделе "Примеры", поскольку они не поясняются в основном тексте. Другие сокращения имеют значения, по существу обычные для специалиста в данной области техники.

**Таблица 1: Сокращения**

| | |
|---|---|
| ACN | ацетонитрил |
| AcOH | уксусная кислота |
| АДФ | аденозиндифосфат |
| АМФ | аденозинмонофосфат |
| АТФ | аденозинтрифосфат |
| BOC | *трет*-бутоксикарбонил |
| $CaCl_2$ | хлорид кальция |
| цАМФ | циклический аденозинмонофосфат |
| $CDCl_3$ | дейтерохлороформ |
| CFSE | сукцинимидиловый сложный эфир карбоксифлуоресцеина |
| ДМД | диодно-матричный детектор |
| DEA | диэтиламин |
| 4',6'-dF-5-$CF_3$-ppy | 2-(2,4-дифторфенил)-5-(трифторметил)пиридин |
| ДМФА | N,N-диметилформамид |
| ДМСО-$d_6$ | дейтерированный диметилсульфоксид |

ДМСО диметилсульфоксид

dtbbpy 4-*трет*-бутил-2-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)пиридин

DTT дитиотреитол

ИДСР испарительный детектор светорассеяния

ЭРИ - положит. электрораспылительная ионизация, положительный режим

Прим. пример

ФБС фетальная бычья сыворотка

HATU гексафторфосфат (7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония

HBTU гексафторфосфат O-бензотриазол-N,N,N',N'-тетраметилурония

ВЭЖХ высокоэффективная жидкостная хроматография (жидкостная хроматография высокого давления)

ЖХ-МС жидкостная хроматография в сочетании с масс-спектрометрией

ЛПС липополисахарид

$MgCl_2$ хлорид магния

мл миллилитр

мин минута(-ы)

MTBE метил-*трет*-бутиловый эфир

NaCl хлорид натрия

NP-40 нонилфеноксиполиэтоксилэтанол

PBMC мононуклеарные клетки периферической крови

PyBOP гексафторфосфат (бензотриазол-1-ил)окситрипирролидинофосфония

ОФ-ВЭЖХ обращенно-фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография (жидкостная хроматография высокого давления)

$R_t$ время удержания

к.т. комнатная температура

насыщ. насыщенный

T3P 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан 2,4,6-триоксид

ТГФ тетрагидрофуран

| | |
|---|---|
| ТФУ | трифторуксусная кислота |
| ТСХ | тонкослойная хроматография |
| TNFα | фактор некроза опухоли-альфа |
| мкМ | микромолярный |
| СВЭЖХ | сверхвысокоэффективная жидкостная хроматография |

Различные аспекты изобретения, описанного в данной заявке, иллюстрируются следующими примерами, которые не предназначены для ограничения изобретения каким-либо образом.

Иллюстративные тестовые эксперименты, описанные в данной заявке, служат для иллюстрации настоящего изобретения и изобретение не ограничено приведенными примерами.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ - ОБЩАЯ ЧАСТЬ

Все реагенты, для которых синтез не описан в экспериментальной части, являются либо коммерчески доступными, либо известными соединениями, либо могут быть образованы известными методами из известных соединений специалистом в данной области.

Соединения и промежуточные соединения, полученные в соответствии со способами изобретения, могут требовать очистки. Очистка органических соединений хорошо известна специалисту в данной области техники и может существовать несколько путей очистки одного и того же соединения. В некоторых случаях очистка может не потребоваться. В некоторых случаях соединения можно очистить с помощью кристаллизации. В некоторых случаях загрязнения можно удалить путем перемешивания с использованием подходящего растворителя. В некоторых случаях соединения можно очистить с помощью хроматографии, в частности, колоночной флэш-хроматографии, используя, например, предварительно заполненные силикагелевые картриджи, например, Biotage SNAP картриджи KP-Sil® или KP-NH® в комбинации с системой автоматической очистки Biotage (SP4® или Isolera Four®) и элюентами, такими как градиенты гексан / этилацетат или ДХМ / метанол. В некоторых случаях соединения можно очистить с помощью препаративной ВЭЖХ, используя, например, автоочистительное устройство Waters, оснащенное диодно-матричным детектором и/или масс-спектрометром с ионизацией методом электрораспыления, работающим в режиме реального времени, в комбинации с

подходящей предварительно заполненной обращенно-фазовой колонкой, и элюенты, такие как градиенты воды и ацетонитрила, которые могут содержать добавки, такие как трифторуксусная кислота, муравьиная кислота или водный раствор аммиака.

В некоторых случаях, методы очистки согласно вышеприведенному описанию могут обеспечить соединения настоящего изобретения, которые обладают достаточно основной или кислой функцией, в форме соли, такой как, в случае соединения настоящего изобретения, которое является достаточно основным, например, трифторацетат или формиат, или, в случае соединения настоящего изобретения, которое является достаточно кислым, например, аммониевая соль. Соль этого типа можно превратить либо в форму свободного основания, либо в форму свободной кислоты, соответственно, различными способами, известными специалисту в данной области техники, либо соединение в последующих биологических анализах можно использовать в виде солей. Следует понимать, что конкретная форма (например, соль, свободное основание и т.д.) соединения настоящего изобретения, выделенная и описанная в данной заявке, не обязательно является единственной формой, в которой указанное соединение может использоваться в биологическом анализе с целью количественного определения специфической биологической активности.

**Условия хроматографирования:**

ЖХ-МС (Метод 1): прибор: Waters Acquity UPLCMS SingleQuad; колонка: Acquity UPLC BEH C18, 1.7 мкм, 50x2.1 мм; элюент A: вода + 0.1 об.% муравьиной кислоты (99 %), элюент B: ацетонитрил; градиент: 0-1.6 мин 1-99 % B, 1.6-2.0 мин 99 % B; поток 0.8 мл/мин; температура: 60°C; ДМД сканирование: 210-400 нм.

ЖХ-МС (Метод 2): прибор: Waters Acquity UPLCMS SingleQuad; колонка: Acquity UPLC BEH C18, 1.7 мкм, 50x2.1 мм; элюент A: вода + 0.2 об.% водного аммиака (32 %), элюент B: ацетонитрил; градиент: 0-1.6 мин 1-99 % B, 1.6-2.0 мин 99 % B; поток 0.8 мл/мин; температура: 60°C; ДМД сканирование: 210-400 нм.

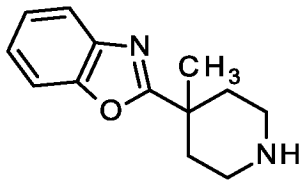
ЖХ-МС (Метод 3): прибор: Agilent 1290 UPLCMS 6230 TOF; колонка: BEH C18, 1.7 мкм, 50x2.1 мм; элюент A: вода + 0.05 об.% муравьиной кислоты (99 %); элюент B: ацетонитрил + 0.05 об.% муравьиной кислоты (99 %); градиент: 0-1.7

мин 2-90 % B, 1.7-2.0 мин 90 % B; поток 1.2 мл/мин; температура: 60°C; ДМД сканирование: 190-400 нм.

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ – ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ**

**Промежуточное соединение 1**

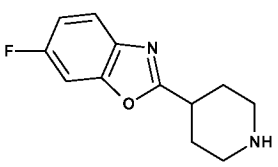
**2-(4-метилпиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазол**

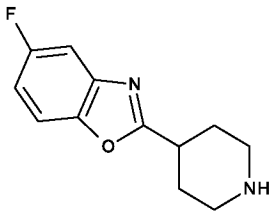
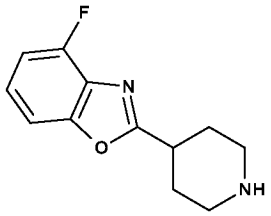
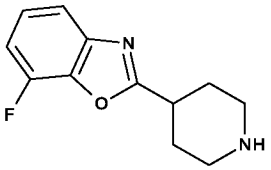
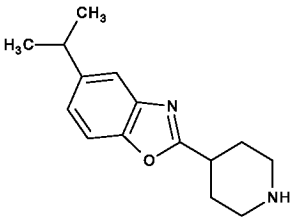
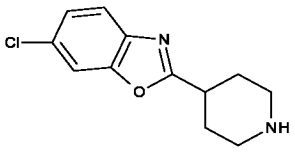
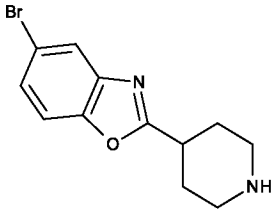


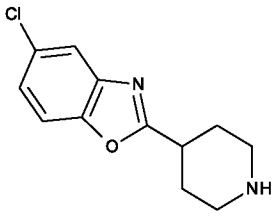
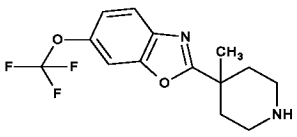
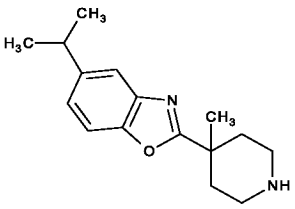
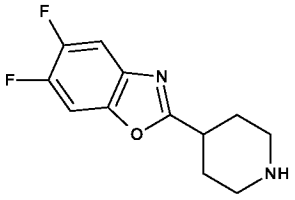
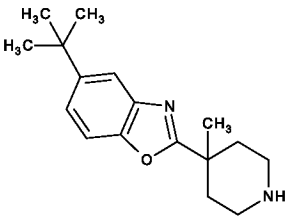
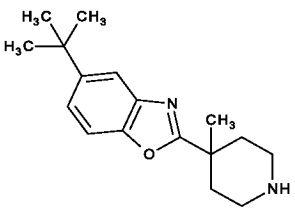
Смесь 500 мг 4-метилпиперидин-4-карбоновой кислоты (3.5 ммоль, CAS 919354-20-4) и 381 мг 2-аминофенола (3.5 ммоль, CAS 95-55-6) в 1.14 г полифосфорной кислоты перемешивали в течение 5 ч при 180°C. Осторожно добавляли воду при приблизительно 80°C и после охлаждения до к.т. добавляли раствор гидроксида натрия с целью доведения pH до 10. Раствор 3 раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали водой и соляным раствором, и сушили над сульфатом натрия. После упаривания растворителя получали 230 мг указанного в заголовке соединения (выход 29 %).

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.35 (s, 3H); 1.53-1.62 (m, 2H); 2.15-2.24 (m, 2H); 2.56-2.60 (m, 2H); 2.77-2.85 (m, 2H); 7.31-7.38 (m, 2H); 7.66-7.73 (m, 2H).

**Таблица 2:** Промежуточные соединения из таблицы 2 получали по аналогии с промежуточным соединением 1 из 4-пиперидин-4-карбоновой кислоты или 4-метилпиперидин-4-карбоновой кислоты и аминофенолов, которые либо коммерчески доступны, либо описаны в уровне техники.

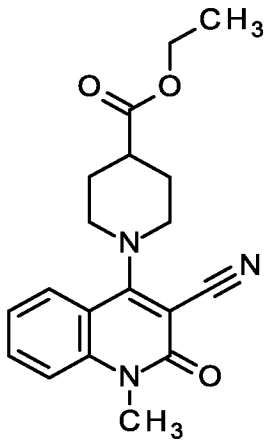
| Промежуточное соединение | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Аналитические данные |
|---|---|---|---|
| 2 |  | 6-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазол | $^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.65-1.75 (m, 2H); 1.97-2.07 (m, 2H); 2.62-2.71 (m, 2H); 3.00-3.17 (m, 3H); 7.18-7.25 (m, 1H); 7.68 (dd, 1H); 7.71 (dd, 1H) |

| Промежуточное соединение | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Аналитические данные |
|---|---|---|---|
| **3** |  | 5-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазол | $^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.66 (dq, 2H); 1.98 (dd, 2H); 2.59 (dt, 2H); 2.98 (td, 2H); 3.07 (tt, 1H); 7.21 (ddd, 1H); 7.58 (dd, 1H); 7.71 (dd, 1H) |
| **4** |  | 4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазол | $^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.67 (dq, 2H); 1.99 (dd, 2H); 2.60 (dt, 2H); 2.99 (td, 2H); 3.10 (tt, 1H); 7.21 (ddd, 1H); 7.37 (td, 1H); 7.56 (dd, 1H) |
| **5** |  | 7-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазол | $^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.68 (dq, 2H); 2.00 (dd, 2H); 2.60 (dt, 2H); 2.99 (td, 2H); 3.12 (tt, 1H); 7.26-7.38 (m, 2H); 7.55 (dd, 1H) |
| **6** |  | 5-изопропил-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазол | $^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.23 (d, 6H); 1.66 (dq, 2H); 1.96 (dd, 2H); 2.59 (dt, 2H); 2.94-3.08 (m, 4H); 7.22 (dd, 1H); 7.53 (s, 1H); 7.55 (d, 1H) |
| **7** |  | 6-хлор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазол | $^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.66 (dq, 2H); 1.94-2.02 (m, 2H); 2.59 (dt, 2H); 2.98 (td, 2H); 3.08 (tt, 1H); 7.39 (dd, 1H); 7.71 (d, 1H); 7.89 (d, 1H) |
| **8** |  | 5-бром-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазол | $^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.66 (dq, 2H); 1.94-2.02 (m, 2H); 2.59 (dt, 2H); 2.98 (td, 2H); 3.08 (tt, 1H); 7.51 (dd, 1H); 7.67 (dd, 1H); 7.94 (d, 1H) |

| Промежуточное соединение | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Аналитические данные |
|---|---|---|---|
| **9** |  | 5-хлор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазол | $^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.66 (dq, 2H); 1.94-2.02 (m, 2H); 2.59 (dt, 2H); 2.98 (td, 2H); 3.08 (tt, 1H); 7.40 (dd, 1H); 7.72 (d, 1H); 7.81 (d, 1H) |
| **10** |  | 2-(4-метилпиперидин-4-ил)-6-(трифторметокси)-1,3-бензоксазол | $^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.36 (s, 3H); 1.54-1.64 (m, 2H); 2.14-2.23 (m, 2H); 2.52-2.62 (m, 2H); 2.75-2.86 (m, 2H); 7.35-7.40 (m, 1H); 7.81 (d, 1H); 7.88-7.92 (m, 1H) |
| **11** |  | 5-изопропил-2-(4-метилпиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазол | $^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.24 (d, 6H); 1.33 (s, 3H); 1.51-1.60 (m, 2H); 2.14-2.22 (m, 2H); 2.53-2.60 (m, 2H); 2.81 (td, 2H); 3.00 (spt, 1H); 7.23 (dd, 1H); 7.54-7.58 (m, 2H) |
| **12** |  | 5,6-дифтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазол | $^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.65 (dq, 2H); 1.92-2.02 (m, 2H); 2.59 (dt, 2H); 2.98 (td, 2H); 3.07 (tt, 1H); 7.87 (dd, 1H); 7.99 (dd, 1H) |
| **13** |  | 5-*трет*-бутил-2-(4-метилпиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазол | $^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.33 (s, 9H); 1.35 (s, 3H); 1.52-1.62 (m, 2H); 2.15-2.24 (m, 2H); 2.52-2.61 (m, 2H); 2.76-2.85 (m, 2H); 7.40 (dd, 1H); 7.57 (d, 1H); 7.70 (s, 1H) |
| **14** |  | 2-(4-метилпиперидин-4-ил)-5-(метилсульфонил)-1,3-бензоксазол | $^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.38 (s, 3H); 1.56-1.65 (m, 2H); 2.17-2.25 (m, 2H); 2.52-2.62 (m, 2H); 2.82 (td, 2H); 3.26 (s, 3H); 7.93 (dd, 1H); 7.98 (dd, 1H); 8.28 (dd, 1H) |

**Промежуточное соединение 15**

**этил 1-(3-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



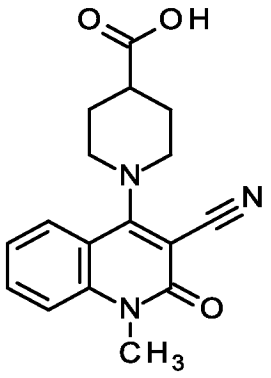
К раствору 3 г 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (13.7 ммоль, CAS 150617-68-8, синтез описан в WO2012009649, пример 1 - соединение III) и 7.2 мл N,N-диизопропилэтиламина (41 ммоль) в 60 мл 2-пропанола добавляли 2.5 мл этил пиперидин-4-карбоксилата (16 ммоль, CAS 1126-09-6), и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 90°C. По прошествии этого времени добавляли воду, и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / этанол с градиентом 0-3 %) с получением 4.22 г указанного в заголовке соединения (выход 91 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ м.д.: 1.32 (m, 3 H), 2.03 (m, 2 H), 2.16 (m, 2 H), 2.64 (m, 1 H), 3.50 (m, 2 H), 3.69 (s, 3 H), 3.80 (dt, 2 H), 4.22 (m, 2 H), 7.26 (m, 1 H), 7.37 (m, 1 H), 7.65 (m, 1 H), 7.81 (m, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.10 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 340 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 16**

**1-(3-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота**



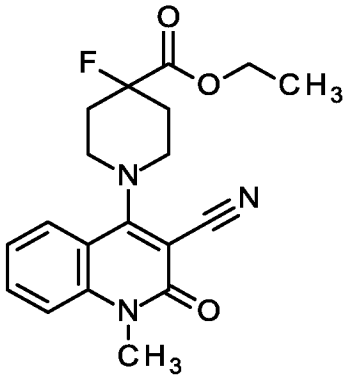
К 4.21 г этил 1-(3-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-ил)пиперидин-4-карбоксилата (12.4 ммоль, промежуточное соединение 15) в 350 мл ТГФ и 80 мл этанола добавляли 74 мл гидроксида лития (1.0 М, 74 ммоль), и смесь перемешивали в течение 3 ч при к.т. Реакционную смесь разбавляли водой и доводили до pH = 3-4 раствором хлороводорода (4М) и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы промывали соляным раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Получали 3.81 г указанного в заголовке соединения (выход 94 %, чистота 95 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.86 (m, 2 H), 2.02 (br dd, 2 H), 2.64 (m, 1 H), 3.44 (m, 2 H), 3.57 (s, 3 H), 3.72 (m, 2 H), 7.34 (m, 1 H), 7.56 (m, 1 H), 7.73 (m, 1 H), 7.82 (m, 1 H), 12.37 (br s, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 0.84 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 312 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 17**

**этил 1-(3-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-ил)-4-фторпиперидин-4-карбоксилат**



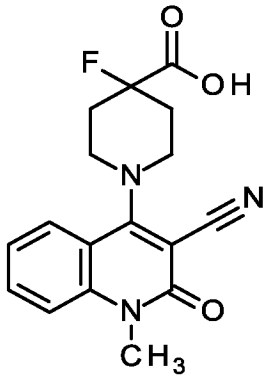
К раствору 1 г 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (4.57 ммоль, CAS 150617-68-8, синтез описан в WO2012009649, пример 1 - соединение III) и 2.4 мл N,N-диизопропилэтиламина (14 ммоль) в 17 мл 2-пропанола добавляли 1.06 г хлористоводородной соли этил 4-фторпиперидин-4-карбоксилата (1:1) (5.03 ммоль, CAS 845909-49-1), и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 90°C в микроволновой печи. Реакционной смеси давали охладиться до к.т. и выливали в воду. Осадок отфильтровывали, промывали этанолом и сушили в вакууме. Указанное в заголовке соединение получали с выходом 78 % (1.34 г, чистота 95 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.27 (t, 3 H), 2.13 (m, 2 H), 2.32 (m, 2 H), 3.58 (s, 3 H), 3.68 (m, 4 H), 4.25 (q, 2 H), 7.35 (td, 1 H), 7.58 (m, 1 H), 7.75 (m, 1 H), 7.87 (m, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.09 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 358 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 18**

**1-(3-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-ил)-4-фторпиперидин-4-карбоновая кислота**



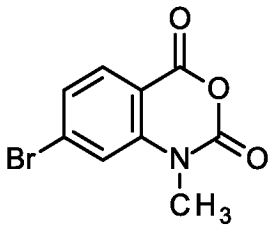
К 1 г этил 1-(3-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-ил)-4-фторпиперидин-4-карбоксилата (2.8 ммоль, промежуточное соединение 17) в 80 мл ТГФ и 20 мл этанола добавляли 17 мл гидроксида лития (1.0 М, 17 ммоль), и смесь перемешивали в течение 3 ч при к.т. Реакционную смесь разбавляли водой и доводили до pH = 3-4 раствором хлороводорода (4М). Органические растворители упаривали, осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакууме. Получали 782 мг указанного в заголовке соединения (выход 81 %, чистота 95 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.10 (m, 2 H), 2.33 (m, 2 H), 3.58 (s, 3 H), 3.67 (m, 4 H), 7.35 (m, 1 H), 7.58 (m, 1 H), 7.75 (m, 1 H), 7.86 (m, 1 H), 13.49 (m, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 0.79 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 330 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 19**

**7-бром-1-метил-2H-3,1-бензоксазин-2,4(1H)-дион**



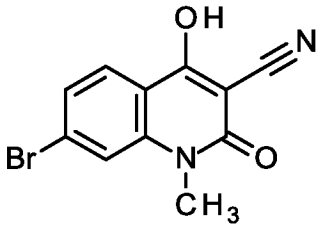
К раствору 50 г 7-бром-2H-3,1-бензоксазин-2,4(1H)-диона (207 ммоль, CAS 76561-16-5) и 72 мл N,N-диизопропилэтиламина (413 ммоль) в 400 мл N,N-диметилацетамида добавляли 39 мл йодметана (620 ммоль) при к.т., и

реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и медленно добавляли 200 мл воды. Твердое вещество, выпавшее в осадок в результате выполнения этой методики, собирали путем фильтрования, промывали водой и сушили в сушильном шкафу при 50°C. Получали 48.1 г указанного в заголовке соединения (выход 91 %).

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 3.46 (s, 3H); 7.52 (dd, 1H); 7.70 (d, 1H); 7.90 (d, 1H).

**Промежуточное соединение 20**

**7-бром-4-гидрокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**

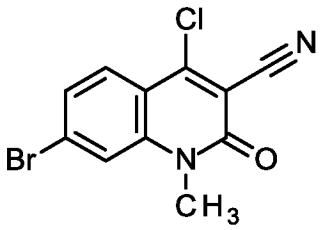



Раствор 40 г 7-бром-1-метил-2H-3,1-бензоксазин-2,4(1H)-диона (156 ммоль, промежуточное соединение 19) в 320 мл ТГФ медленно обрабатывали 170 мл триэтиламина (1.2 моль) с последующим добавлением 25 мл этилцианоацетата (234 ммоль, CAS 105-56-6) при к.т. Реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали при этой температуре в течение ночи. Добавляли дополнительные 25 мл этилцианоацетата (234 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение еще 5 ч. После охлаждения до к.т. добавляли воду, и ТГФ упаривали в вакууме. Смесь подкисляли до pH = 1 путем добавления хлористоводородной кислоты (2 M) и 3 раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои упаривали в вакууме и остаток перемешивали сначала с гексаном, декантировали и затем перемешивали с небольшим количеством смеси этилацетат / гексан. Остаток отфильтровывали и получали 46 г указанного в заголовке вещества в виде двух партий (выход 106 %).

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 3.51 (s, 3H); 6.67 (bs, 1H); 7.46 (dd, 1H); 7.71 (d, 1H); 7.96 (d, 1H).

**Промежуточное соединение 21**

**7-бром-4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**

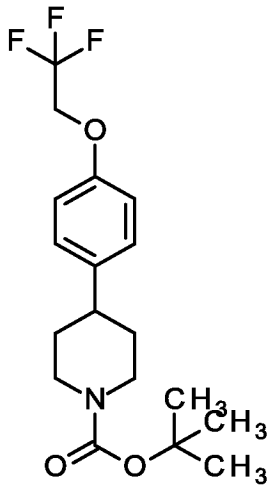



Смесь 16 г 7-бром-4-гидрокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (57 ммоль, промежуточное соединение 20) и 100 мл трихлорида фосфора (1.05 моль) перемешивали при 90°C в течение ночи. После охлаждения до к.т. добавляли гексан и реакционную смесь фильтровали. Твердое вещество промывали насыщ. раствором бикарбоната натрия и водой. Полученный остаток сушили в сушильном шкафу при 50°C в течение ночи с получением 13.2 г указанного в заголовке соединения (выход 77 %).

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 3.64 (s, 3H); 7.66 (dd, 1H); 7.94-7.98 (m, 2H).

**Промежуточное соединение 22**

***трет*-бутил 4-[4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]пиперидин-1-карбоксилат**




Смесь 4 г 1-бром-4-(2,2,2-трифторэтокси)бензола (15.7 ммоль, CAS 106854-77-7), 8.29 г *трет*-бутил 4-бромпиперидин-1-карбоксилата (31.4 ммоль, CAS 180695-79-8), 4.8 мл 1,1,1,3,3,3-гексаметил-2-(триметилсилил)трисилана (16 ммоль), 176 мг соединения гексафторфосфат бис{3,5-дифтор-2-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]фенил}иридия(I) - 4,4-ди-*трет*-бутил-2,2-

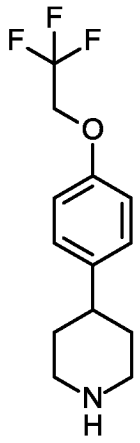
бипиридин (1:1:1) (157 мкмоль, CAS 870987-63-6), 11 мл 2,2,6,6-тетраметилпиперидина (63 ммоль), 103 мг 1,2-диметоксиэтан-дихлорникеля (1:1) (471 мкмоль) и 126 мг 4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-бипиридина (471 мкмоль) перемешивали в смеси 150 мл N,N-диметилацетамида и 300 мл (трифторметил)бензола и дегазировали аргоном. Реакционную смесь перемешивали и облучали при длине волны 455 нм в течение 6 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, добавляли 500 мл воды и экстрагировали этилацетатом (3x). Объединенные органические фазы промывали водой, сушили и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, гексан / этилацетат с градиентом 0-30 %) с получением 1.9 г указанного в заголовке соединения (выход 34 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ м.д.: 1.49 (m, 9 H), 1.58 (m, 2 H), 1.80 (br d, 2 H), 2.61 (m, 1 H), 2.80 (m, 2 H), 4.23 (m, 2 H), 4.34 (m, 2 H), 6.91 (m, 2 H), 7.15 (m, 2 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.48 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 304.3 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 23**

**4-[4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]пиперидин**




К раствору 1.8 г *трет*-бутил 4-[4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]пиперидин-1-карбоксилата (4.76 ммоль, промежуточное соединение 22) в 31 мл дихлорметана добавляли 3.7 мл трифторуксусной кислоты (48 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи при к.т. Смесь охлаждали до к.т., концентрировали при пониженном давлении и остаток разбавляли толуолом

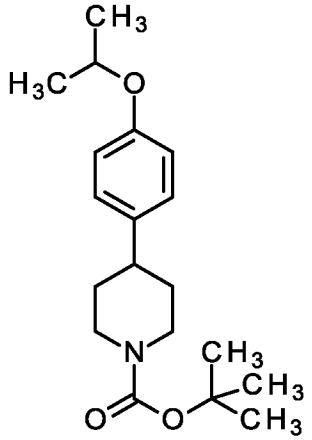
(2x). Растворитель упаривали с получением 2.0 г ТФУ соли указанного в заголовке соединения (выход 154 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.83 (m, 4 H), 2.80 (m, 1 H), 3.01 (m, 2 H), 3.37 (m, 2 H), 4.71 (m, 2 H), 7.01 (m, 2 H), 7.18 (m, 2 H), 8.67 (m, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.15 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 260.7 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 24**

***трет*-бутил 4-{4-[(пропан-2-ил)окси]фенил}пиперидин-1-карбоксилат**



Смесь 4.3 г 1-бром-4-[(пропан-2-ил)окси]бензола (19.0 ммоль, CAS 6967-88-0), 10 г *трет*-бутил 4-бромпиперидин-1-карбоксилата (38.0 ммоль, CAS 180695-79-8), 5.9 мл 1,1,1,3,3,3-гексаметил-2-(триметилсилил)трисилана (19 ммоль), 213 мг соединения гексафторфосфат бис{3,5-дифтор-2-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]фенил}иридия(I) - 4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-бипиридин (1:1:1) (190 мкмоль, CAS 870987-63-6), 13 мл 2,2,6,6-тетраметилпиперидина (76 ммоль), 125 мг 1,2-диметоксиэтан-дихлорникеля (1:1) (570 мкмоль) и 153 мг 4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-бипиридина (570 мкмоль) перемешивали в смеси 150 мл N,N-диметилацетамида и 300 мл (трифторметил)бензола и дегазировали аргоном. Реакционную смесь перемешивали и облучали при длине волны 455 нм и мощности 50% (~223 Вт) в течение 10 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, добавляли 500 мл воды и экстрагировали этилацетатом (3x). Объединенные органические фазы промывали водой, сушили и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, гексан /

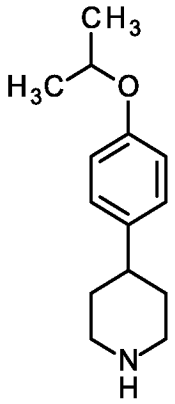
этилацетат с градиентом 0-50 %) с получением 3.3 г указанного в заголовке соединения (выход 54 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ м.д.: 1.32 (d, 6H); 1.48 (s, 9H); 1.53 - 1.61 (m, 2H); 1.75 - 1.83 (m, 2H); 2.57 (tt, 1H); 3.28 - 3.37 (m, 2H); 3.62 - 3.73 (m, 2H); 4.50 (spt, 1H); 6.80-6.85 (m, 2H); 7.06-7.12 (m, 2H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.54 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 320.3 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 25**

**4-{4-[(пропан-2-ил)окси]фенил}пиперидин**



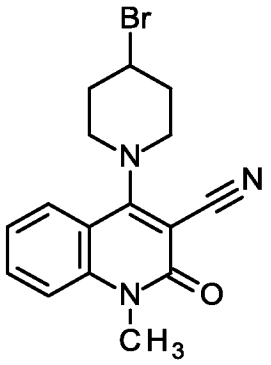
К раствору 3.3 г *трет*-бутил 4-{4-[(пропан-2-ил)окси]фенил}пиперидин-1-карбоксилата (9.81 ммоль, промежуточное соединение 24) в 63 мл дихлорметана добавляли 7.6 мл трифторуксусной кислоты (98 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи при к.т. Смесь охлаждали до к.т., концентрировали при пониженном давлении и остаток разбавляли толуолом (2x). Растворитель упаривали с получением 3.9 г ТФУ соли указанного в заголовке соединения (чистота 85 %, выход 154 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.24 (d, 6H); 1.51-1.69 (m, 2H); 1.85-1.93 (m, 2H); 2.75 (tt, 1H); 3.16-3.27 (m, 2H); 3.31-3.40 (m, 2H); 4.51-4.60 (m, 1H); 6.86 (d, 2H); 7.11 (d, 2H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.23 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 220.8 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 26**

**4-(4-бромпиперидин-1-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**

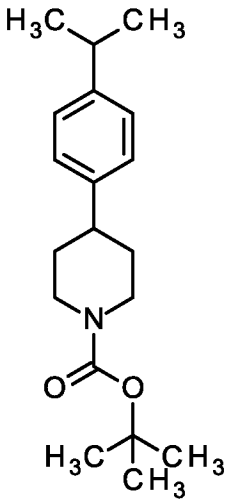



Раствор 2.58 г 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (11.8 ммоль, CAS 150617-68-8, синтез описан в WO2012009649, пример 1 - соединение III), 8.66 г бромистоводородной соли 4-бромпиперидина (1:1) (35.4 ммоль, CAS 54288-70-9) и 4.9 мл триэтиламина (35 ммоль) в 77 мл 2-пропанола перемешивали в течение 6 ч при 90°C. По прошествии этого времени растворитель удаляли путем упаривания и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0–3 %). Фракции, содержащие целевое вещество, объединяли и растворитель удаляли путем упаривания. Остаток вносили в этилацетат при 50°C. Указанное в заголовке соединение получали путем фракционной кристаллизации из этого раствора. Получали 3.65 г указанного в заголовке соединения (выход 85 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.10-2.23 (m, 2H); 2.33-2.44 (m, 2H); 3.48-3.60 (m+s, 5H); 3.67-3.78 (m, 2H); 4.69-4.78 (m, 1H); 7.31-7.37 (m, 1H); 7.57 (d, 1H); 7.71-7.77 (m, 1H); 7.85 (dd, 1H).

**Промежуточное соединение 27**

***трет*-бутил 4-[4-(пропан-2-ил)фенил]пиперидин-1-карбоксилат**

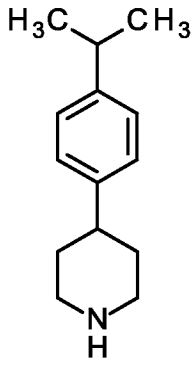


По аналогии с промежуточным соединением 24, 2 мл 1-бром-4-(пропан-2-ил)бензола (13 ммоль, CAS 586-61-8) и 7 г *трет*-бутил 4-бромпиперидин-1-карбоксилата (26.5 ммоль, CAS 180695-79-8) подвергали превращению в течение 10 ч. После обработки очистку выполняли с помощью флэш-хроматографии (силикагель, гексан / этилацетат с градиентом 0-50 %) с получением 1.88 г указанного в заголовке соединения (выход 47 %, чистота 80 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ м.д.: 1.24 (d, 6H); 1.54-1.60 (m, 2H); 1.77-1.86 (m, 2H); 2.61 (tt, 1H); 2.73-2.84 (m, 2H); 2.88 (spt, 1H); 4.15-4.29 (m, 2H); 7.10-7.20 (m, 4H).

**Промежуточное соединение 28**

**4-[4-(пропан-2-ил)фенил]пиперидин**



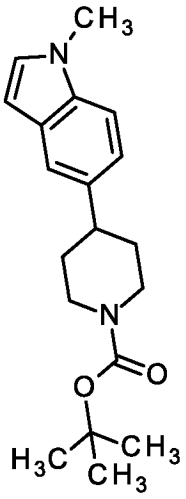
Раствор 1.8 г *трет*-бутил 4-[4-(пропан-2-ил)фенил]пиперидин-1-карбоксилата (5.6 ммоль, промежуточное соединение 27) в 36 мл дихлорметана и 4.3 мл трифторуксусной кислоты (56 ммоль) перемешивали в течение 14 ч при

70°C. Растворитель упаривали и остаток вносили в 100 мл метанола. Добавляли 1 г палладия на древесном угле (10%), и суспензию встряхивали в атмосфере водорода в течение нескольких часов. Катализатор отфильтровывали, растворитель упаривали, и получали 1.1 г указанного в заголовке соединения (чистота 95 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.17 (d, 6H); 1.51-1.59 (m, 2H); 1.69-1.82 (m, 2H); 1.87-1.96 (m, 2H); 2.73 - 2.90 (m, 2H); 3.32-3.41 (m, 2H); 7.10-7.16 (m, 2H); 7.17-7.23 (m, 2H).

**Промежуточное соединение 29**

***трет*-бутил 4-(1-метил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат**



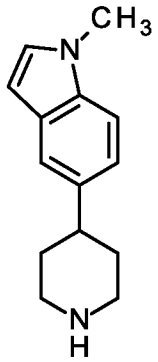
Смесь 600 мг 5-бром-1-метил-1H-индола (2.85 ммоль, CAS 10075-52-2), 1.51 г *трет*-бутил 4-бромпиперидин-1-карбоксилата (5.7 ммоль, CAS 180695-79-8), 0.88 мл 1,1,1,3,3,3-гексаметил-2-(триметилсилил)трисилана (2.9 ммоль), 64.1 мг соединения гексафторфосфат бис{3,5-дифтор-2-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]фенил}иридия(I) - 4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-бипиридин (1:1:1) (57.1 мкмоль, CAS 870987-63-6), 0.67 мл 2,6-диметилпиридина (5.7 ммоль), 3.14 мг 1,2-диметоксиэтан-дихлорникеля (1:1) (14.3 мкмоль) и 3.8 мг 4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-бипиридина (14 мкмоль) перемешивали в 60 мл 1,2-диметоксиэтана и дегазировали аргоном. Реакционную смесь перемешивали и облучали при длине волны 455 нм и мощности 50% (~223 Вт) в течение 16 ч. Смесь разбавляли полуконцентрированным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (3x). Объединенные органические фазы промывали водой, сушили и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью

ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода, градиент) с получением 570 мг указанного в заголовке соединения (выход 48 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.42 (s, 9H); 1.46-1.58 (m, 2H); 1.72-1.83 (m, 2H); 2.72 (tt, 1H); 2.76-2.91 (m, 2H); 3.75 (s, 3H); 4.00-4.16 (m, 2H); 6.33 (dd, 1H); 7.03 (dd, 1H); 7.26 (d, 1H); 7.31-7.35 (m, 1H); 7.35-7.39 (m, 1H).

**Промежуточное соединение 30**

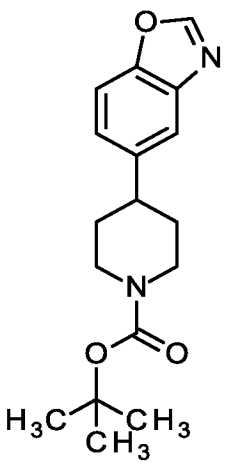
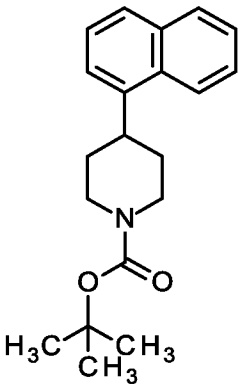
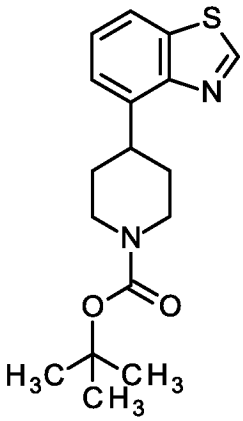
**1-метил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индол**

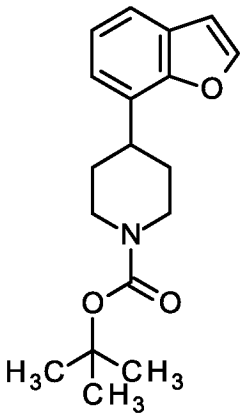
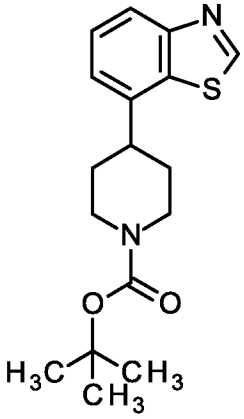
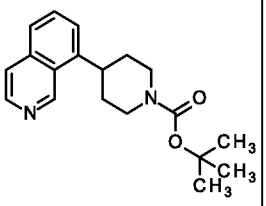
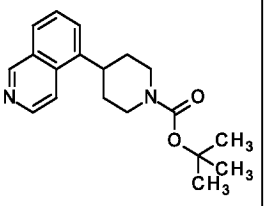



Раствор 570 мг *трет*-бутил 4-(1-метил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (1.7 ммоль, промежуточное соединение 29) в 11 мл дихлорметана и 1.3 мл трифторуксусной кислоты (17.2 ммоль) перемешивали в течение ночи при к.т. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток обрабатывали толуолом и смесь упаривали досуха с получением 450 мг указанного в заголовке соединения (чистота 85 %, выход 104 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.62-1.73 (m, 1H); 1.74-1.92 (m, 2H); 1.89-2.05 (m, 1H); 2.72-2.97 (m, 2H); 2.98-3.11 (m, 1H); 3.20-3.34 (m, 2H); 3.32-3.50 (m, 1H); 6.85-6.97 (m, 1H); 6.97-7.12 (m, 1H); 7.23-7.39 (m, 1H); 8.19-8.40 (m, 1H); 8.53-8.72 (m, 1H).

**Таблица 3:** Промежуточные соединения из таблицы 3 получали по аналогии с промежуточным соединением 29 при указанных модификациях и из перечисленных исходных веществ.

| Промежуточное соединение | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| **31** |  | *трет*-бутил 4-(1,3-бензоксазол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат | По аналогии с промежуточным соединением 29, но с N,N-диметил-ацетамидом и бензотрифтор-идом в качестве растворителя и с 5-бром-1,3-бензоксазолом (CAS 132244-31-6) | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.42 (s, 9H); 1.49-1.62 (m, 2H); 1.78 (br d, 2H); 2.72-2.94 (m, 3H); 4.09 (br d, 2H); 7.33 (dd, 1H); 7.65-7.69 (m, 2H); 8.70 (s, 1H) |
| **32** |  | *трет*-бутил 4-(нафталин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат | По аналогии с промежуточным соединением 29, но с карбонатом натрия в качестве основания и с 1-бромнафталином (CAS 90-11-9) | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.43 (s, 9H); 1.59 (dq, 2H); 1.85 (br d, 2H); 2.74-2.97 (m, 3H); 4.11 (br d, 2H); 7.42-7.50 (m, 3H); 7.72-7.75 (m, 1H); 7.83-7.88 (m, 3H) |
| **33** |  | *трет*-бутил 4-(1,3-бензотиазол-4-ил)пиперидин-1-карбоксилат | По аналогии с промежуточным соединением 32, с 4-бром-1,3-бензотиазолом (CAS 767-68-0) | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.32 - 1.38 (m, 9 H), 1.57 - 1.72 (m, 2 H), 1.72 - 1.83 (m, 2 H), 2.66 - 2.99 (m, 2 H), 3.52 - 3.63 (m, 1 H), 3.92 - 4.14 (m, 2 H), 7.31 - 7.42 (m, 2 H), 7.94 (dd, 1 H), 9.30 (s, 1 H) |

| Промежуточное соединение | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| **34** |  | *трет*-бутил 4-(1-бензофуран-7-ил)пиперидин-1-карбоксилат | По аналогии с промежуточным соединением 32, с 7-бром-1-бензофураном (CAS 133720-60-2) | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.43 (s, 9H); 1.70 (qd, 2H); 1.79-1.89 (m, 2H); 2.77-3.01 (m, 2H); 3.16 (tt, 1H); 4.11 (br d, 2H); 6.94 (d, 1H); 7.16-7.23 (m, 2H); 7.49 (s, 1H); 7.98 (d, 1H) |
| **35** |  | *трет*-бутил 4-(1,3-бензотиазол-7-ил)пиперидин-1-карбоксилат | По аналогии с промежуточным соединением 32, с 7-бром-1,3-бензотиазолом (CAS 767-70-4) | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.40 - 1.45 (m, 9 H), 1.62 - 1.75 (m, 2 H), 1.88 (br d, 2 H), 2.80 - 3.04 (m, 3 H), 4.11 (br d, 2 H), 7.39 (d, 1 H), 7.52 (t, 1 H), 7.96 (dd, 1 H), 9.40 (s, 1 H) |
| **36** |  | *трет*-бутил 4-(изохинолин-8-ил)пиперидин-1-карбоксилат | По аналогии с промежуточным соединением 31, но с карбонатом натрия в качестве основания и с 8-бромизохинолином (CAS 63927-22-0) | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ м.д.: 1.43 (s, 9H); 1.65 (qd, 2H); 1.89 (br d, 2H); 3.05 (br s, 2H); 3.78 (tt, 1H); 4.13 (d, 2H); 7.56 (d, 1H); 7.72 (t, 1H); 7.85-7.81 (m, 2H); 8.52 (d, 1H); 9.67 (s, 1H) |
| **37** |  | *трет*-бутил 4-(изохинолин-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат | По аналогии с промежуточным соединением 36, с 5-бромизохинолином (CAS 34784-04-8) | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ м.д.: 1.43 (s, 9H); 1.61 (br qd, 2H); 1.84 (br d, 2H); 3.00 (br s, 2H); 3.52 (tt, 1H); 4.13 (br d, 2H); 7.71-7.60 (m, 2H); 7.98 (d, 1H); 8.07 (d, 1H); 8.54 (d, 1H); 9.31 (s, 1H) |

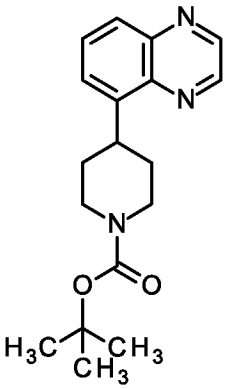
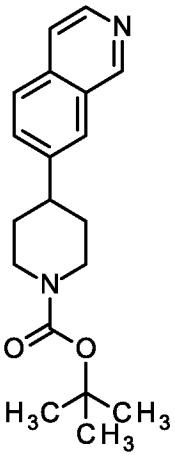
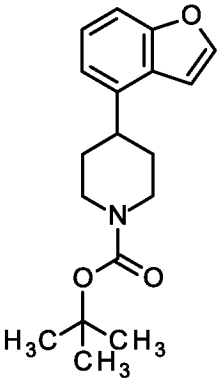
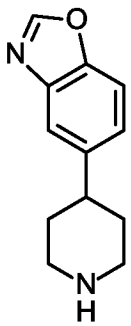
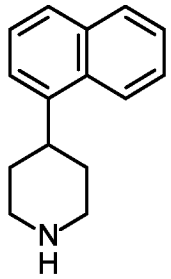
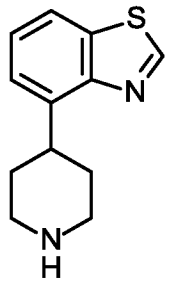
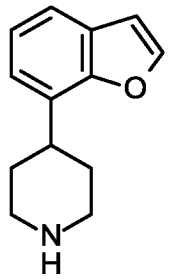
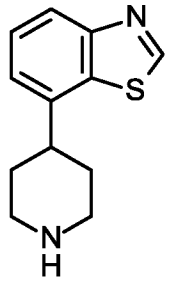
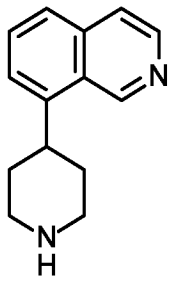
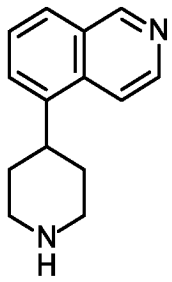
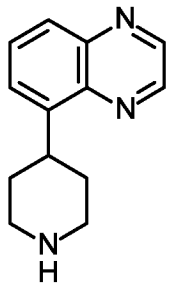
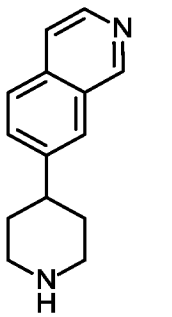
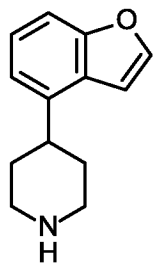
| Промежуточное соединение | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| **38** |  | *трет*-бутил 4-(хиноксалин-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат | По аналогии с промежуточным соединением 36, с 5-бромхиноксалином (CAS 76982-23-5) | $^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ м.д.: 1.43 (s, 9H); 1.67 (qd, 2H); 1.84 (br d, 2H); 2.93 (br s, 2H); 4.04 (tt, 1H); 4.14 (br d, 2H); 7.76 (dd, 1H); 7.82 (t, 1H); 7.96 (dd, 1H); 8.98 (q, 2H) |
| **39** |  | *трет*-бутил 4-(изохинолин-7-ил)пиперидин-1-карбоксилат | По аналогии с промежуточным соединением 36, с 7-бромизохинолином (CAS 58794-09-5) | $^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ м.д.: 1.43 (s, 9H); 1.60 (br qd, 2H); 1.87 (br d, 2H); 2.97-2.74 (m, 3H); 4.12 (br d, 2H); 7.73 (dd, 1H); 7.78 (d, 1H); 7.91 (d, 1H); 7.95 (s, 1H); 8.45 (d, 1H); 9.26 (s, 1H) |
| **40** |  | *трет*-бутил 4-(1-бензофуран-4-ил)пиперидин-1-карбоксилат | По аналогии с промежуточным соединением 32, с 4-бром-1-бензофураном (CAS 128868-60-0) | $^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ м.д.: 1.43 (s, 9H); 1.59 (qd, 2H); 1.81 (br d, 2H); 2.89 (br s, 2H); 3.08 (tt, 1H); 4.10 (br d, 2H); 7.11-7.08 (m, 2H); 7.25 (t, 1H); 7.43 (d, 1H); 7.97 (d, 1H) |

**Таблица 4:** Промежуточные соединения из таблицы 4 получали по аналогии с промежуточным соединением 30.

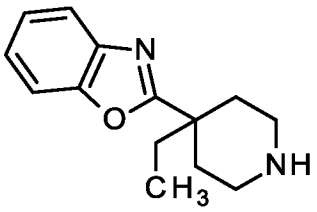
| Промежуточное соединение | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| **41** |  | 5-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазол | *трет*-бутил 4-(1,3-бензоксазол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 31) | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.83 (m, 2H); 1.95-2.05 (m, 2H); 2.93-3.12 (m, 3H); 3.38 (br d, 2H); 7.32 (dd, 1H); 7.64 (d, 1H); 7.74 (d, 1H); 8.74 (s, 1H) |
| **42** |  | 4-(нафталин-1-ил)пиперидин | *трет*-бутил 4-(1-нафтил)пиперидин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 32) | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.80 - 1.96 (m, 2 H), 1.99 - 2.11 (m, 2 H), 2.95 - 3.17 (m, 3 H), 3.35 - 3.48 (m, 2 H), 7.37 - 7.57 (m, 3 H), 7.66 - 7.79 (m, 1 H), 7.83 - 7.96 (m, 3 H) |
| **43** |  | 4-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол | *трет*-бутил 4-(1,3-бензотиазол-4-ил)пиперидин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 33) | $^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.99-2.12 (m, 2H); 3.02-3.23 (m, 2H); 3.36-3.48 (m, 3H); 3.72-3.87 (m, 2H); 7.28-7.42 (m, 1H); 7.44-7.58 (m, 1H); 7.96-8.17 (m, 1H); 9.30-9.49 (m, 1H) |
| **44** |  | 4-(1-бензофуран-7-ил)пиперидин | *трет*-бутил 4-(1-бензофуран-7-ил)пиперидин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 34) | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.96-2.11 (m, 4H); 2.70-2.93 (m, 1H); 3.02-3.19 (m, 2H); 3.24-3.52 (m, 4H); 6.93-7.04 (m, 1H); 7.09-7.19 (m, 1H); 7.19-7.31 (m, 1H), 7.47-7.58 (m, 1H); 7.92-8.12 (m, 1H) |

| Промежуточное соединение | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| **45** |  | 7-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол | *трет*-бутил 4-(1,3-бензотиазол-7-ил)пиперидин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 35) | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.91-2.01 (m, 1H); 2.00-2.00 (m, 1H); 2.02-2.11 (m, 3H); 2.21-2.33 (m, 1H); 3.02-3.31 (m, 2H); 3.08-3.22 (m, 4H); 3.43 (br d, 3H); 7.35 (d, 1H); 7.58 (t, 1H); 8.01 (dd, 1H); 9.33-9.47 (m, 1H) |
| **46** |  | 8-(пиперидин-4-ил)изохинолин | *трет*-бутил 4-(изохинолин-8-ил)пиперидин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 36) | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.91-2.02 (m, 2H); 2.03-2.12 (m, 2H); 3.14-3.29 (m, 2H); 3.40-3.55 (m, 2H); 3.88-4.03 (m, 1H); 4.47-4.64 (m, 1H); 7.71 (d, 1H); 7.96-8.05 (m, 1H); 8.04-8.13 (m, 1H); 8.24 (d, 1H); 8.66 (d, 1H); 9.84-9.96 (m, 1H) |
| **47** |  | 5-(пиперидин-4-ил)изохинолин | *трет*-бутил 4-(изохинолин-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 37) | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.87 - 2.08 (m, 4 H), 3.13 - 3.32 (m, 2 H), 3.40 - 3.52 (m, 2 H), 3.69 - 3.84 (m, 1 H), 7.79 - 7.91 (m, 2 H), 8.24 (dd, 1 H), 8.43 (d, 1 H), 8.68 (d, 1 H), 9.63 (s, 1 H) |
| **48** |  | 5-(пиперидин-4-ил)хиноксалин | *трет*-бутил 4-(хиноксалин-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 38) | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.87-2.02 (m, 2H); 2.02-2.10 (m, 2H); 3.11-3.25 (m, 2H); 3.44 (br d, 2H); 4.09-4.21 (m, 1H); 7.71 (dd, 1H); 7.88 (dd, 1H); 8.01 (dd, 1H); 8.88-9.11 (m, 2H) |
| **49** |  | 7-(пиперидин-4-ил)изохинолин | *трет*-бутил 4-(изохинолин-7-ил)пиперидин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 39) | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.48-1.72 (m, 1H); 1.81-1.99 (m, 2H); 2.03-2.17 (m, 2H); 3.02-3.23 (m, 3H); 3.45 (br d, 2H); 7.92 (dd, 1H); 8.12-8.23 (m, 3H); 8.59 (d, 1H); 9.46-9.73 (m, 1H) |

| Промежуточное соединение | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| **50** |  | 4-(1-бензофуран-4-ил)пиперидин | *трет*-бутил 4-(1-бензофуран-4-ил)пиперидин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 40) | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.91 - 2.01 (m, 4 H), 3.01 - 3.32 (m, 3 H), 3.38 - 3.47 (m, 2 H), 7.02 - 7.09 (m, 1 H), 7.15 - 7.22 (m, 1 H), 7.26 - 7.32 (m, 1 H), 7.45 - 7.54 (m, 1 H), 8.00 - 8.08 (m, 1 H) |

**Промежуточное соединение 51**

**2-(4-этилпиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазол**

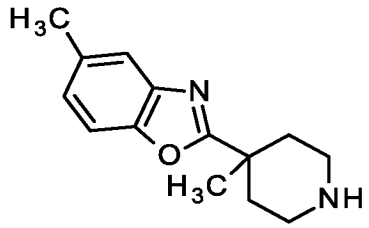


Смесь 1.5 г 4-этилпиперидин-4-карбоновой кислоты (9.54 ммоль, CAS 1227465-48-6) и 1.04 г 2-аминофенола (9.54 ммоль, CAS 95-55-6) в 5.54 г полифосфорной кислоты перемешивали в течение 2 ч при 180°C. Осторожно добавляли воду и после охлаждения до к.т. добавляли водный раствор гидроксида калия, доводя pH до 10. Раствор 3 раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали водой и соляным раствором, сушили над сульфатом натрия и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 740 мг указанного в заголовке соединения (чистота 93 %, выход 31 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 0.64 (t, 3H); 1.45-1.62 (m, 2H); 1.66-1.82 (m, 2H); 2.18-2.33 (m, 2H); 2.82 (dt, 2H); 7.12-7.44 (m, 1H); 7.26-7.41 (m, 1H); 7.44 - 7.53 (m, 1H); 7.51-7.99 (m, 1H); 7.59-7.93 (m, 1H).

**Промежуточное соединение 52**

**5-метил-2-(4-метилпиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазол**

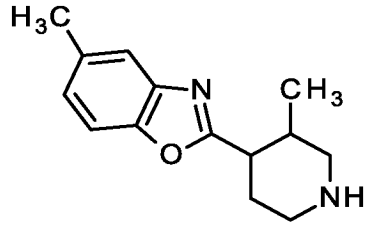


Смесь 3.08 г 2-амино-4-метилфенола (25.0 ммоль, CAS 95-84-1) и 4.50 г хлористоводородной соли 4-метилпиперидин-4-карбоновой кислоты (1:1) (25.0 ммоль, CAS 919354-20-4) в 24 мл полифосфорной кислоты перемешивали в течение 2 ч при 180°C. Осторожно добавляли воду и после охлаждения до к.т. добавляли водный раствор гидроксида калия, доводя pH до 10. Раствор два раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали водой и соляным раствором, сушили над сульфатом натрия и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2.20 г указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 36 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.33 (s, 3H); 1.49-1.70 (m, 2H); 2.07-2.28 (m, 2H); 2.41 (s, 3H); 2.51-2.61 (m,2 H); 2.74-2.89 (m, 2H); 7.15 (dt, 1H); 7.42-7.61 (m, 2H).

**Промежуточное соединение 53**

**5-метил-2-(3-метилпиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазол**



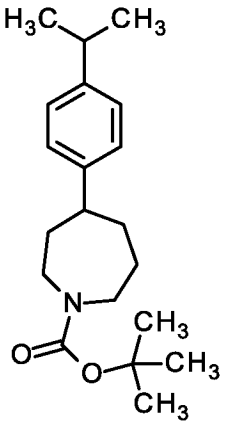
Смесь 430 мг 2-амино-4-метилфенола (3.49 ммоль, CAS 95-84-1) и 500 мг 3-метилпиперидин-4-карбоновой кислоты (3.49 ммоль, CAS 885951-69-9) в 6 мл полифосфорной кислоты перемешивали в течение 2 ч при 180°C. Осторожно добавляли воду и после охлаждения до к.т. добавляли водный раствор гидроксида калия, доводя pH до 10. Раствор два раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали водой и соляным раствором, сушили над сульфатом натрия и фильтрат концентрировали при

пониженном давлении с получением 550 мг указанного в заголовке соединения (чистота 90 %, выход 62 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.33 (s, 3H); 1.48-1.67 (m, 2H); 2.07-2.28 (m, 2H); 2.41 (s, 3H); 2.51-2.62 (m, 2H); 2.67-2.85 (m, 2H); 7.07-7.24 (m, 1H); 7.40-7.67 (m, 2H).

**Промежуточное соединение 54**

**(*рац*)-*трет*-бутил 4-[4-(пропан-2-ил)фенил]азепан-1-карбоксилат**



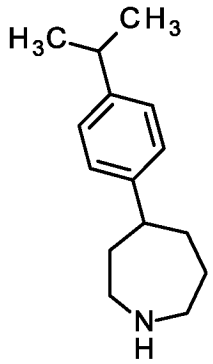
Смесь 1.8 г *трет*-бутил 4-гидроксиазепан-1-карбоксилата (8.36 ммоль, CAS 478832-21-2) и 2.12 г оксалилхлорида перемешивали в 61 мл диэтилового эфира при 0°C в течение 30 минут и при к.т. в течение 14 часов. Затем реакционную смесь охлаждали снова до 0°C и очень осторожно добавляли воду. После нагревания до к.т. две фазы разделяли и водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром (3x). Объединенные органические слои упаривали в вакууме с получением 2.24 г [1-(*трет*-бутоксикарбонил)азепан-4-ил]окси}(оксо)уксусной кислоты. 800 мг этой [1-(*трет*-бутоксикарбонил)азепан-4-ил]окси}(оксо)уксусной кислоты (2.78 ммоль), 280 мкл 1-бром-4-(пропан-2-ил)бензола (1.9 ммоль, CAS 586-61-8), 720 мг карбоната цезия (3.71 ммоль), 20.3 мг бис{3,5-дифтор-2-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]фенил}иридий(I)гексафторфосфата, 24.9 мг 4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-бипиридина (92.8 мкмоль) и 20.3 мг 1,2-диметоксиэтан-дибромникеля (1:1) (471 мкмоль) перемешивали в смеси 46 мл тетрагидропирана и 9.2 мл диметилсульфоксида и дегазировали аргоном. Реакционную смесь перемешивали и облучали при длине волны 455 нм в течение 6 ч при 70°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении, добавляли 500 мл воды и

экстрагировали этилацетатом (3x). Объединенные органические фазы промывали водой, сушили и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, гексан / этилацетат с градиентом 0-25 %). Загрязненный продукт очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: Chromatorex 125x30 мм, 10 мкм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.2 об.% аммиака 32 %) с градиентом) с получением 116 мг указанного в заголовке соединения (чистота 100 %, выход 20 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.17 (d, 6 ); 1.19-1.28 (m, 1H); 1.42 (d, 9H); 1.45-1.48 (m, 1H): 1.47-1.71 (m, 2H); 1.72-1.93 (m, 3H); 2.53-2.64 (m, 1H); 2.77-2.93 (m, 1H); 3.09-3.30 (m, 1H); 3.34-3.46 (m, 2H); 3.48-3.73 (m, 1H); 6.92-7.27 (m, 4H).

**Промежуточное соединение 55**

**(*рац*)-4-[4-(пропан-2-ил)фенил]азепан**

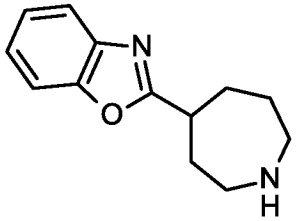



К раствору 110 мг *трет*-бутил 4-[4-(пропан-2-ил)фенил]азепан-1-карбоксилата (3.29 ммоль, промежуточное соединение 54) в 2 мл дихлорметана добавляли 254 мкл трифторуксусной кислоты (3.29 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи при к.т. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток разбавляли толуолом (2x). Растворитель упаривали с получением 145 мг ТФУ соли указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 193 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.13 - 1.21 (m, 6 H), 1.63 - 2.01 (m, 6 H), 2.72 - 2.91 (m, 2 H), 3.06 - 3.32 (m, 4 H), 7.11 - 7.22 (m, 4 H).

**Промежуточное соединение 56**

**(*рац*)-2-(азепан-4-ил)-1,3-бензоксазол**

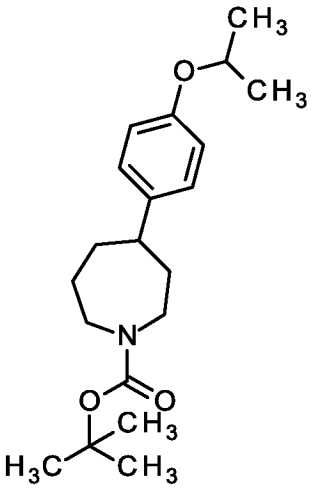


449 мг 2- аминофенола (4.11 ммоль, CAS 95-55-6) и 1.00 г 1-(*трет*-бутоксикарбонил)азепан-4-карбоновой кислоты (4.11 ммоль, CAS 868284-36-0) солюбилизировали в 0,72 мл полифосфорной кислоты и смесь перемешивали в течение 3 ч при 180°C. Реакционную смесь охлаждали до к.т., обрабатывали водой и pH смеси доводили до 10 водным раствором гидроксида калия. Водную фазу два раза экстрагировали этилацетатом, объединенные органические фазы промывали водой и соляным раствором, фильтровали через водоотталкивающий фильтр и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 460 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 49 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.54 - 1.66 (m, 1 H), 1.70 - 1.80 (m, 1 H), 1.87 - 1.97 (m, 2 H), 2.09 - 2.19 (m, 2 H), 2.64 - 2.94 (m, 4 H), 3.21 - 3.30 (m, 2 H), 7.27 - 7.41 (m, 2 H), 7.62 - 7.72 (m, 2 H).

**Промежуточное соединение 57**

**(*рац*)-*трет*-бутил 4-{4-[(пропан-2-ил)окси]фенил}азепан-1-карбоксилат**



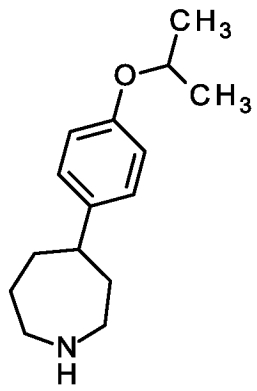
Смесь 230 мкл 1-бром-4-[(пропан-2-ил)окси]бензола (1.4 ммоль, CAS 1852254-64-8), 1.16 г *трет*-бутил 4-бромазепан-1-карбоксилата (4.18 ммоль),

430 мкл 1,1,1,3,3,3-гексаметил-2-(триметилсилил)трисилана (1.4 ммоль), 31.3 мг гексафторфосфата бис{3,5-дифтор-2-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]фенил}иридия(I) (27.9 мкмоль), 1.87 мг 4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-бипиридина (1:1:1) (6.97 мкмоль, CAS 870987-63-6), 591 мг карбоната натрия (5.58 ммоль) и 1.53 г 1,2-диметоксиэтан-дихлорникеля (1:1) (6.97 мкмоль) перемешивали в 9 мл N,N-диметилацетамида и 28 мл трифтортолуола и дегазировали аргоном. Реакционную смесь перемешивали и облучали двумя 455 нм светодиодными светильниками для аквариума Kessil (каждый 40 Вт) в течение 14 ч при 35°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении, добавляли воду, и водную фазу два раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали водным раствором бикарбоната натрия и водой, сушили над сульфатом натрия и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, гексан / этилацетат с градиентом 0-20 %) с получением 351 мг указанного в заголовке соединения (чистота 85 %, выход 44 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.23 (d, 6H), 1.42 (d, 9H), 1.47-1.61 (m, 2H), 1.62-1.75 (m, 2H), 1.77-1.92 (m, 2H), 2.51-2.61 (m, 2H), 3.11-3.25 (m, 1H), 3.35-3.47 (m, 2H), 3.48-3.62 (m, 1H), 4.53 (dt, 1H), 6.76-6.86 (m, 2H), 7.02-7.10 (m, 2H).

**Промежуточное соединение 58**

**(*рац*)-4-{4-[(пропан-2-ил)окси]фенил}азепан**



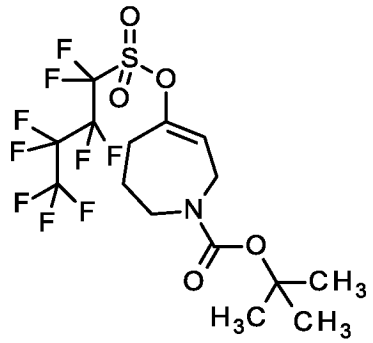
300 мг *трет*-бутил 4-{4-[(пропан-2-ил)окси]фенил}азепан-1-карбоксилата (промежуточное соединение 57, 855 мкмоль) солюбилизировали в 5.5 мл дихлорметана, обрабатывали 660 мкл трифторуксусной кислоты (8.5 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при к.т. Реакционную смесь

концентрировали при пониженном давлении, к остатку добавляли толуол, и раствор упаривали с получением 400 мг указанного в заголовке соединения, которое получали в виде ТФУ соли (чистота 85 %, выход 170 %).

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]: 1.23 (d, 6H), 1.55-1.73 (m, 1H), 1.83-1.96 (m, 4H), 2.69-2.84 (m, 1H), 3.00-3.46 (m, 5H), 4.54 (dt, 1H), 6.71-6.96 (m, 2H), 6.97-7.26 (m, 2H), 8.41-8.78 (m, 2H).

**Промежуточное соединение 59**

***трет*-бутил 5-[(1,1,2,2,3,3,4,4,4-нонафторбутан-1-сульфонил)окси]-2,3,4,7-тетрагидро-1H-азепин-1-карбоксилат**

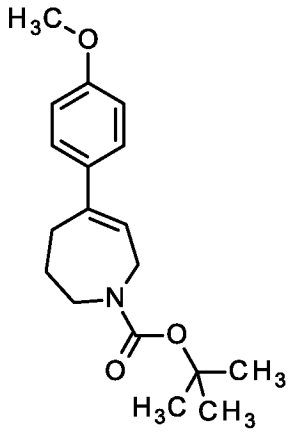


5.00 г *трет*-бутил 4-оксоазепан-1-карбоксилата (22.3 ммоль, CAS 188975-88-4) солюбилизировали в 350 мл тетрагидрофурана, по каплям добавляли 33 мл бис-(триметилсилил)амида лития (1.0 М раствор в ТГФ, 33 ммоль) при -70°C, и раствор перемешивали в течение 45 мин при -70°C. По каплям добавляли 6 мл нонафторбутан-1-сульфонилфторида (33 ммоль, CAS 375-72-4), и раствор перемешивали в течение ночи при к.т. Реакционную смесь гасили водным раствором бикарбоната натрия и три раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали водой и соляным раствором, сушили над сульфатом натрия и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 13.0 г указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 112 %).

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]: 1.29-1.44 (m, 9H), 1.77-1.91 (m, 1H), 2.51-2.64 (m, 2H), 3.47 (t, 2H), 3.90 (br dd, 1H), 3.94-4.15 (m, 1H), 6.07 (t, 1H).

**Промежуточное соединение 60**

***трет*-бутил 5-(4-метоксифенил)-2,3,4,7-тетрагидро-1H-азепин-1-карбоксилат**

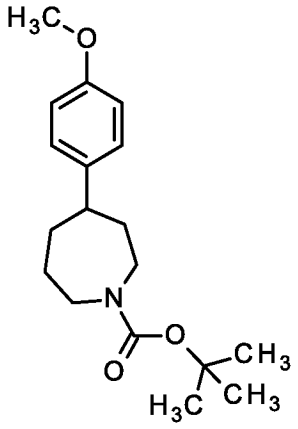


1.00 г *трет*-бутил 5-[(1,1,2,2,3,3,4,4,4-нонафторбутан-1-сульфонил)окси]-2,3,4,7-тетрагидро-1H-азепин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 59, 1.92 ммоль) и 379 мг (4-метоксифенил)бороновой кислоты (2.49 ммоль, CAS 5720-07-0) солюбилизировали в 24 мл толуола и 4.9 мл этанола, добавляли 1.9 мл раствора карбоната натрия (2.0 M раствор в воде, 3.8 ммоль), 163 мг хлорида лития (3.84 ммоль) и 222 мг тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (192 мкмоль), и смесь нагревали в течение 7 ч при 90°C. Реакционную смесь разбавляли водой и водную фазу три раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой и соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, гексан / этилацетат с градиентом 0-25 %) с получением 405 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 66 %).

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]: 1.32-1.44 (m, 9H), 1.72-1.85 (m, 2H), 2.54-2.63 (m, 2H), 3.52 (t, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.94 (br dd, 2H), 6.87 (d, 2H), 7.16-7.38 (m, 2H).

**Промежуточное соединение 61**

**(*рац*)-*трет*-бутил 4-(4-метоксифенил)азепан-1-карбоксилат**

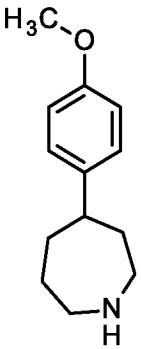


400 мг *трет*-бутил 5-(4-метоксифенил)-2,3,4,7-тетрагидро-1H-азепин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 60, 1.25 ммоль) растворяли в 10 мл метанола, добавляли 40 мг палладия на угле (10 %, 376 мкмоль), и смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 4 ч при к.т. Реакционную смесь фильтровали через целит (набивку целита предварительно промывали водой), осадок на фильтре три раза промывали небольшим количеством метанола. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 370 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 92 %).

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]: 1.42 (d, 9H), 1.52-1.95 (m, 6H), 2.52-2.62 (m, 1H), 3.12-3.26 (m, 1H), 3.38-3.47 (m, 1H), 3.49-3.65 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 6.83 (dd, 2H), 7.01-7.24 (m, 2H).

**Промежуточное соединение 62**

**(*рац*)-4-(4-метоксифенил)азепан**



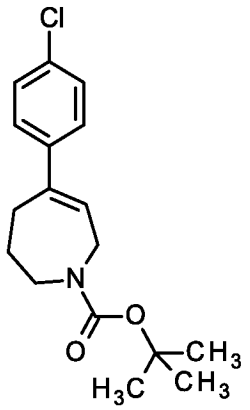
К раствору 360 мг *трет*-бутил 4-(4-метоксифенил)азепан-1-карбоксилата (промежуточное соединение 61,1.12 ммоль) в 7.2 мл дихлорметана добавляли

860 мкл трифторуксусной кислоты (110 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи при к.т. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток разбавляли толуолом (2x). Растворитель упаривали с получением 400 мг указанного в заголовке соединения в виде ТФУ соли (чистота 85 %, выход 148 %).

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]: 1.55-1.82 (m, 2H), 1.83-2.04 (m, 4H), 2.69-2.86 (m, 1H), 3.00-3.19 (m, 2H), 3.20-3.41 (m, 3H), 3.71 (s, 3H), 6.62-6.96 (m, 2H), 7.05-7.26 (m, 2H).

**Промежуточное соединение 63**

***трет*-бутил 5-(4-хлорфенил)-2,3,4,7-тетрагидро-1H-азепин-1-карбоксилат**

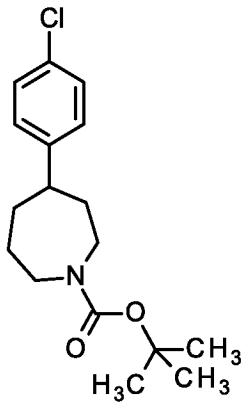



1.00 г *трет*-бутил 5-[(1,1,2,2,3,3,4,4,4-нонафторбутан-1-сульфонил)окси]-2,3,4,7-тетрагидро-1H-азепин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 59, 1.92 ммоль) и 390 мг (4-хлорфенил)бороновой кислоты (2.49 ммоль, CAS 1679-18-1) солюбилизировали в 24 мл толуола и 4.9 мл этанола, добавляли 1.9 мл раствора карбоната натрия (2.0 М раствор в воде, 3.8 ммоль), 163 мг хлорида лития (3.84 ммоль) и 222 мг тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (192 мкмоль), и смесь нагревали в течение 7 ч при 90°C. Реакционную смесь разбавляли водой и водную фазу три раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой и соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, гексан / этилацетат с градиентом 0-25 %) с получением 277 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 45 %).

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]: 1.38 (br d, 9H), 1.76-1.88 (m, 2H), 2.56-2.62 (m, 2H), 3.52 (t, 2H), 3.96 (br dd, 2H), 5.91-6.23 (m, 1H), 7.23-7.55 (m, 4H).

**Промежуточное соединение 64**

**(*рац*)-*трет*-бутил 4-(4-хлорфенил)азепан-1-карбоксилат**

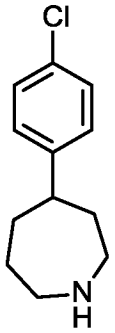



420 мг *трет*-бутил 5-(4-хлорфенил)-2,3,4,7-тетрагидро-1H-азепин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 63, 1.36 ммоль) растворяли в 10 мл метанола, добавляли 42 мг палладия на угле (10 %, 250 мкмоль), и смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 1 ч при к.т. Реакционную смесь фильтровали через целит (набивку целита предварительно промывали водой), осадок на фильтре три раза промывали небольшим количеством метанола. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 220 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 49 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.42 (s, 9 H), 1.53 - 1.95 (m, 6 H), 2.55 - 2.70 (m, 1 H), 3.12 - 3.26 (m, 1 H), 3.33 - 3.48 (m, 2 H), 3.50 - 3.65 (m, 1 H), 7.16 - 7.24 (m, 2 H), 7.28 - 7.36 (m, 2 H).

**Промежуточное соединение 65**

**(*рац*)-4-(4-хлорфенил)азепан**

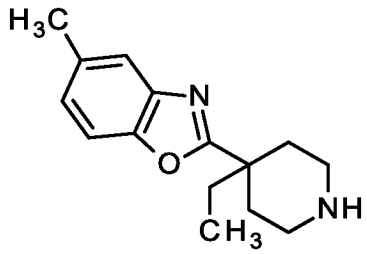


К раствору 205 мг *трет*-бутил 4-(4-хлорфенил)азепан-1-карбоксилата (промежуточное соединение 64, 629 мкмоль) в 4.0 мл дихлорметана добавляли 480 мкл трифторуксусной кислоты (6.3 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи при к.т. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток разбавляли толуолом (2x). Растворитель упаривали с получением 175 мг указанного в заголовке соединения в виде ТФУ соли (чистота 85 %, выход 113 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.62 - 2.03 (m, 6 H), 2.77 - 2.89 (m, 1 H), 3.05 - 3.20 (m, 2 H), 3.20 - 3.37 (m, 2 H), 7.23 - 7.29 (m, 2 H), 7.34 - 7.40 (m, 2 H).

**Промежуточное соединение 66**

**2-(4-этилпиперидин-4-ил)-5-метил-1,3-бензоксазол**



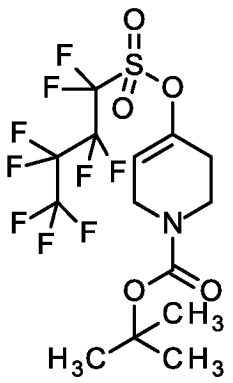
1.18 г 2-амино-4-метилфенола (9.54 ммоль, CAS 95-84-1) и 1.50 г 4-этилпиперидин-4-карбоновой кислоты (9.54 ммоль, CAS 1227465-48-6) солюбилизировали в 3.0 мл полифосфорной кислоты и смесь перемешивали в течение 2 ч при 180°C. Реакционную смесь охлаждали до к.т., обрабатывали водой и pH смеси доводили до 10 водным раствором гидроксида калия. Водную фазу два раза экстрагировали этилацетатом, объединенные органические фазы промывали водой и соляным раствором и фильтровали через

водоотталкивающий фильтр. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 840 мг указанного в заголовке соединения (чистота 97 %, выход 35 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 0.63 (t, 3 H), 1.53 (ddd, 2 H), 1.69 (q, 2 H), 2.23 (br d, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 2.45 - 2.50 (m, 2 H), 2.81 (dt, 2 H), 3.33 (br s, 1 H), 7.13 - 7.17 (m, 1 H), 7.47 - 7.52 (m, 1 H), 7.49 - 7.57 (m, 1 H).

**Промежуточное соединение 67**

***трет*-бутил 4-[(1,1,2,2,3,3,4,4,4-нонафторбутан-1-сульфонил)окси]-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат**

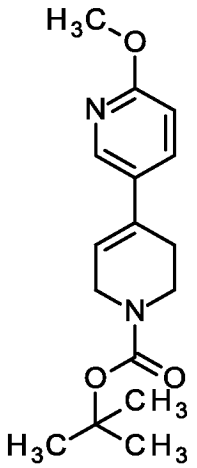


5.30 г *трет*-бутил 4-оксопиперидин-1-карбоксилата (25.3 ммоль, CAS 79099-07-3) солюбилизировали в 400 мл тетрагидрофурана, по каплям добавляли 38 мл бис-(триметилсилил)амида лития (1.0 М раствор в ТГФ, 38 ммоль) при -70°C, и раствор перемешивали в течение 45 мин при -70°C. По каплям добавляли 6.8 мл нонафторбутан-1-сульфонилфторида (38 ммоль, CAS 375-72-4), и раствор перемешивали в течение ночи при к.т. Реакционную смесь гасили водным раствором бикарбоната натрия и три раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали водой и соляным раствором, сушили над сульфатом натрия и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 13.0 г указанного в заголовке соединения (чистота 93 %, выход 99 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.42 (s, 9 H), 2.31 - 2.37 (m, 2 H), 2.38 - 2.44 (m, 2 H), 3.58 - 3.63 (m, 2 H), 3.95 - 4.00 (m, 1 H).

**Промежуточное соединение 68**

***трет*-бутил 6-метокси-3',6'-дигидро[3,4'-бипиридин]-1'(2'H)-карбоксилат**

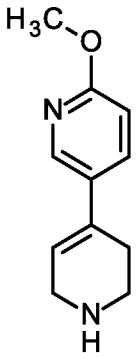


1.50 г *трет*-бутил 4-[(1,1,2,2,3,3,4,4,4-нонафторбутан-1-сульфонил)окси]-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (промежуточное соединение 67, 2.96 ммоль) и 589 мг (6-метоксипиридин-3-ил)бороновой кислоты (3.85 ммоль, CAS 163105-89-3) солюбилизировали в 37 мл толуола и 7.5 мл этанола, добавляли 3.0 мл раствора карбоната натрия (2.0 M раствор в воде, 5.9 ммоль), 251 мг хлорида лития (5.92 ммоль) и 342 мг тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (296 мкмоль), и смесь нагревали в течение 7 ч при 90°C. Реакционную смесь разбавляли водой и водную фазу три раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой и соляным раствором, сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / этанол с градиентом 0-3 %) с получением 420 мг указанного в заголовке соединения (чистота 80 %, выход 48 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.38 - 1.47 (m, 11 H), 2.41 - 2.47 (m, 2 H), 3.53 (br t, 1 H), 3.57 - 3.63 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.98 (br s, 1 H), 6.08 - 6.16 (m, 1 H), 6.72 - 6.83 (m, 1 H), 7.80 (dd, 1 H), 8.22 (d, 1 H).

**Промежуточное соединение 69**

**6-метокси-1',2',3',6'-тетрагидро-3,4'-бипиридин**

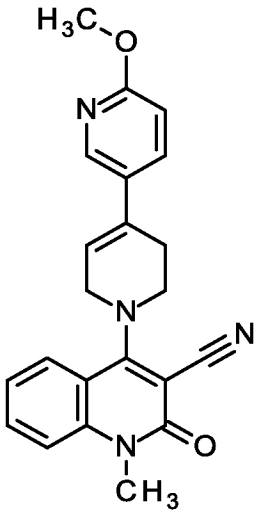


К раствору 350 мг *трет*-бутил 6-метокси-3',6'-дигидро[3,4'-бипиридин]-1'(2'H)-карбоксилата (промежуточное соединение 68, 1.15 ммоль) в 7.4 мл дихлорметана добавляли 880 мкл трифторуксусной кислоты (11 ммоль), и смесь перемешивали в течение 4 ч при к.т. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток разбавляли толуолом (2x). Растворитель упаривали с получением 330 мг указанного в заголовке соединения в виде ТФУ соли (чистота 85 %, выход 128 %).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 0.85 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 191.7 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 70**

**4-(6-метокси-3',6'-дигидро[3,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



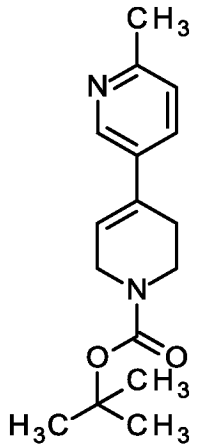
167 мг 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (765 мкмоль, CAS 150617-68-8), 218 мг 6-метокси-1',2',3',6'-тетрагидро-3,4'-

бипиридина (1.15 ммоль, промежуточное соединение 69) и 210 мкл триэтиламина (1.5 ммоль) солюбилизировали в 5.0 мл 2-пропанола и смесь перемешивали в течение 4 ч при 90°C. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, органический слой промывали водой и соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 30 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 10 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.81 (br s, 2 H), 3.58 (s, 3 H), 3.82 - 3.87 (m, 5 H), 4.34 (br d, 2 H), 6.33 (s, 1 H), 6.85 (d, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.56 - 7.61 (m, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.85 - 7.92 (m, 2 H), 8.32 (d, 1 H).

**Промежуточное соединение 71**

***трет*-бутил 6-метил-3',6'-дигидро[3,4'-бипиридин]-1'(2'H)-карбоксилат**



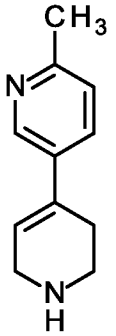
1.00 г *трет*-бутил 4-[(1,1,2,2,3,3,4,4,4-нонафторбутан-1-сульфонил)окси]-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (промежуточное соединение 67, 1.97 ммоль) и 351 мг (6-метилпиридин-3-ил)бороновой кислоты (2.57 ммоль, CAS 659742-21-9) солюбилизировали в 25 мл толуола и 5 мл этанола, добавляли 2.0 мл раствора карбоната натрия (2.0 М раствор в воде, 3.9 ммоль), 167 мг хлорида лития (3.95 ммоль) и 228 мг тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (197 мкмоль), и смесь нагревали в течение 6 ч при 90°C. Реакционную смесь разбавляли водой и водную фазу три раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой и соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии

(силикагель, дихлорметан / этанол с градиентом 0-1 %) с получением 155 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 27 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.42 (s, 9 H), 2.43 - 2.47 (m, 5 H), 3.54 (t, 2 H), 3.99 (br s, 2 H), 6.20 (br s, 1 H), 7.22 (d, 1 H), 7.53 - 7.65 (m, 2 H), 7.71 (dd, 1 H).

**Промежуточное соединение 72**

**6-метил-1',2',3',6'-тетрагидро-3,4'-бипиридин**

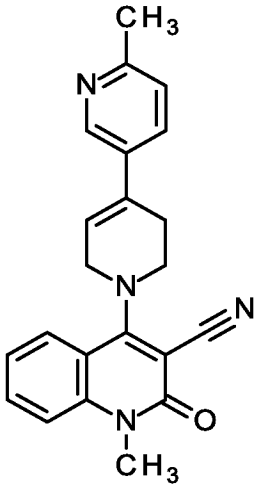


К раствору 150 мг *трет*-бутил 6-метил-3',6'-дигидро[3,4'-бипиридин]-1'(2'H)-карбоксилата (519 мкмоль, промежуточное соединение 71) в 3.3 мл дихлорметана добавляли 400 мкл трифторуксусной кислоты (5.2 ммоль), и смесь перемешивали в течение 4 ч при к.т. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток разбавляли толуолом (2x). Растворитель упаривали с получением 210 мг указанного в заголовке соединения в виде ТФУ соли (чистота 95 %, выход 220 %).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 0.75 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 175.6 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 73**

**1-метил-4-(6-метил-3',6'-дигидро[3,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**

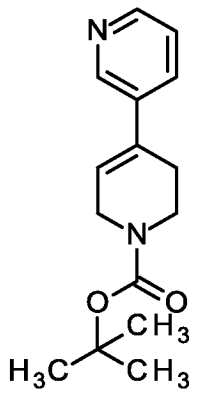


167 мг 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (765 мкмоль, CAS 150617-68-8), 200 мг 6-метил-1',2',3',6'-тетрагидро-3,4'-бипиридина (1.15 ммоль, промежуточное соединение 72) и 210 мкл триэтиламина (1.5 ммоль) солюбилизировали в 4.2 мл 2-пропанола и смесь перемешивали в течение 4 ч при 90°C. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, органический слой промывали водой и соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 41 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 14 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.47 (s, 3 H), 2.83 (br d, 2 H), 3.59 (s, 3 H), 3.85 (t, 2 H), 4.36 (br d, 2 H), 6.39 - 6.43 (m, 1 H), 7.27 (d, 1 H), 7.31 - 7.37 (m, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.75 (ddd, 1 H), 7.82 (dd, 1 H), 7.88 (dd, 1 H), 8.62 (d, 1 H).

**Промежуточное соединение 74**

***трет*-бутил 3',6'-дигидро[3,4'-бипиридин]-1'(2'H)-карбоксилат**

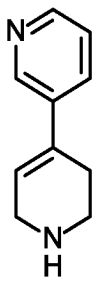


1.00 г *трет*-бутил 4-[(1,1,2,2,3,3,4,4,4-нонафторбутан-1-сульфонил)окси]-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (1.97 ммоль, промежуточное соединение 67) и 315 мг пиридин-3-илбороновой кислоты (2.57 ммоль, CAS 1692-25-7) солюбилизировали в 25 мл толуола и 5 мл этанола, добавляли 2.0 мл раствора карбоната натрия (2.0 М раствор в воде, 3.9 ммоль), 167 мг хлорида лития (3.95 ммоль) и 228 мг тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (197 мкмоль), и смесь нагревали в течение 4 ч при 90°C. Реакционную смесь разбавляли водой и водную фазу три раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой и соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / этанол с градиентом 0-1 %) с получением 155 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 27 %).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.12 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 261.8 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 75**

**1',2',3',6'-тетрагидро-3,4'-бипиридин**

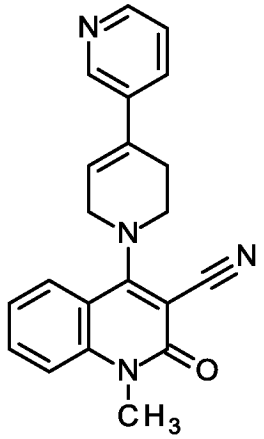


К раствору 170 мг *трет*-бутил 6-метил-3',6'-дигидро[3,4'-бипиридин]-1'(2'H)-карбоксилата (промежуточное соединение 74, 62 мкмоль) в 4.0 мл дихлорметана добавляли 480 мкл трифторуксусной кислоты (6.2 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи при к.т. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток разбавляли толуолом (2x). Растворитель упаривали с получением 250 мг указанного в заголовке соединения в виде ТФУ соли (чистота 90 %, выход 226 %).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 0.64 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 161.5 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 76**

**4-(3',6'-дигидро[3,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**

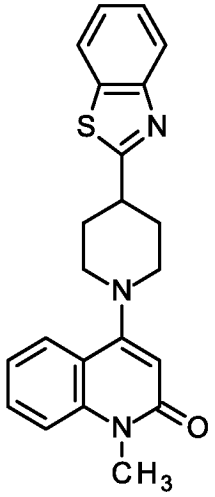


167 мг 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (765 мкмоль, CAS 150617-68-8), 184 мг 1',2',3',6'-тетрагидро-3,4'-бипиридина (промежуточное соединение 75, 1.15 ммоль) и 210 мкл триэтиламина (1.5 ммоль) солюбилизировали в 4.2 мл 2-пропанола и смесь перемешивали в течение 4 ч при 90°C. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, органический слой промывали водой и соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / этанол с градиентом 0-3 %) с получением 62 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 22 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.08 (s, 1 H), 2.86 (br s, 2 H), 3.59 (s, 3 H), 3.85 (t, 2 H), 4.37 (br d, 2 H), 6.47 (br s, 1 H), 7.30 - 7.46 (m, 2 H), 7.58 (d, 1 H), 7.70 - 7.80 (m, 1 H), 7.85 - 7.96 (m, 2 H), 8.51 (dd, 1 H), 8.77 (d, 1 H).

**Промежуточное соединение 77**

**4-[4-(1,3-бензотиазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метилхинолин-2(1H)-он**

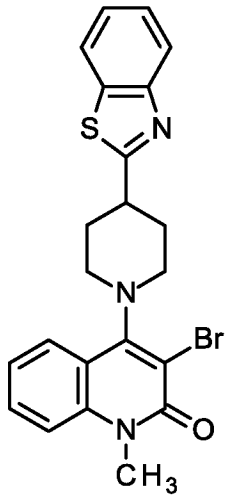


1.00 г 4-хлор-1-метилхинолин-2(1H)-она (5.16 ммоль, CAS 32262-17-2) солюбилизировали в 40 мл диметилсульфоксида, добавляли 2.7 мл N,N-диизопропилэтиламина (15 ммоль) и 6.77 г 2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазола (31.0 ммоль, CAS 51784-73-7), и смесь перемешивали в течение ночи при 110°C. Реакционную смесь разбавляли водой и водную фазу три раза экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали водой и соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0-50 %) с получением 1.64 г указанного в заголовке соединения (выход 85 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.07 - 2.21 (m, 2 H), 2.24 - 2.33 (m, 2 H), 2.86 - 2.98 (m, 2 H), 3.37 - 3.47 (m, 1 H), 3.57 (m+s, 5 H), 6.07 (s, 1 H), 7.29 (td, 1 H), 7.40 - 7.46 (m, 1 H), 7.48 - 7.55 (m, 2 H), 7.58 - 7.65 (m, 1 H), 7.83 (dd, 1 H), 7.96 - 8.01 (m, 1 H), 8.10 (dd, 1 H).

**Промежуточное соединение 78**

**4-[4-(1,3-бензотиазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-3-бром-1-метилхинолин-2(1H)-он**



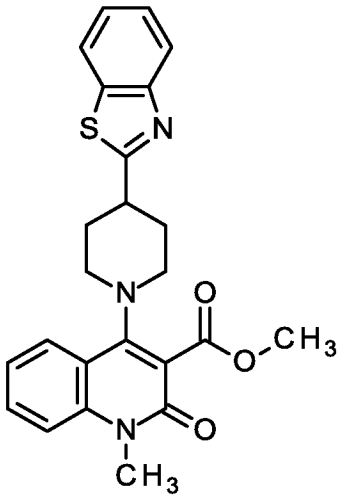
1.00 г 4-[4-(1,3-бензотиазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метилхинолин-2(1H)-она (промежуточное соединение 77, 2.66 ммоль) солюбилизировали в 45 мл ацетонитрила, добавляли 569 мг N-бромсукцинимида (3.20 ммоль), и смесь перемешивали в течение 3.5 ч при к.т. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0-10 %) с получением 1.00 г указанного в заголовке соединения (выход 83 %).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.43 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 454 $[M+H]^+$.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.13 (qd, 2 H), 2.22 - 2.31 (m, 2 H), 3.37 - 3.49 (m, 1 H), 3.57 - 3.67 (m, 2 H), 3.69 (s, 3 H), 7.34 - 7.40 (m, 1 H), 7.41 - 7.46 (m, 1 H), 7.49 - 7.55 (m, 1 H), 7.56 - 7.61 (m, 1 H), 7.65 - 7.72 (m, 1 H), 7.96 - 8.02 (m, 1 H), 8.03 - 8.08 (m, 1 H), 8.08 - 8.14 (m, 1 H).

**Промежуточное соединение 79**

**метил 4-[4-(1,3-бензотиазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксилат**



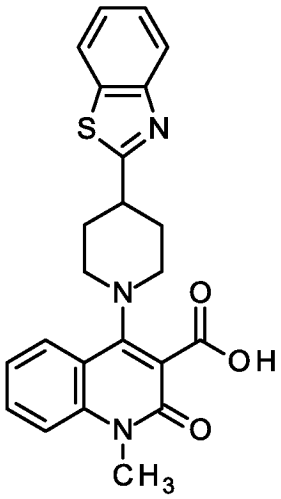
357 мг 4-[4-(1,3-бензотиазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-3-бром-1-метилхинолин-2(1H)-она (промежуточное соединение 78, 786 мкмоль) растворяли в 12 мл метанола и 1.2 мл тетрагидрофурана, добавляли 65 мг комплекса дихлорид 1,1‘-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II)-дихлорметан (1.6 ммоль) и 220 мкл триэтиламина (1.6 ммоль), и смесь перемешивали в течение 22 ч при 100°C (15 бар) в атмосфере монооксида углерода. Реакционную смесь охлаждали до к.т. при атмосферном давлении, разбавляли дихлорметаном и суспензию фильтровали. Осадок на фильтре три раза промывали небольшим количеством дихлорметана и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0-5 %) с получением 312 мг указанного в заголовке соединения (выход 92 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.05 - 2.19 (m, 2 H), 2.21 - 2.30 (m, 2 H), 3.05 (br t, 2 H), 3.38 - 3.48 (m, 3 H), 3.59 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 7.32 - 7.40 (m, 1 H), 7.40 - 7.47 (m, 1 H), 7.48 - 7.54 (m, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.65 - 7.73 (m, 1 H), 7.94 (dd, 1 H), 7.99 (d, 1 H), 8.07 - 8.15 (m, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.34 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 435 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 80**

**4-[4-(1,3-бензотиазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота**

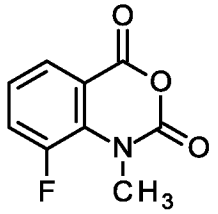


254 мг метил 4-[4-(1,3-бензотиазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксилата (промежуточное соединение 79, 586 мкмоль) растворяли в 20 мл тетрагидрофурана и 20 мл этанола, добавляли 12 мл раствора гидроксида лития (1.0 М раствор в воде, 12 ммоль), и смесь перемешивали в течение 12 ч при 80°С. Реакционную смесь охлаждали до к.т., разбавляли водой и доводили до pH = 5 раствором хлороводорода (1М раствор в воде) и водную фазу три раза экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0-3 %) с получением 100 мг указанного в заголовке соединения (выход 41 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.98 - 2.23 (m, 3 H), 2.25 - 2.36 (m, 2 H), 2.86 - 2.99 (m, 1 H), 3.53 (br d, 2 H), 3.55 - 3.61 (m, 3 H), 7.22 - 7.32 (m, 1 H), 7.38 - 7.46 (m, 1 H), 7.47 - 7.58 (m, 2 H), 7.59 - 7.66 (m, 1 H), 7.91 (dd, 1 H), 7.84 (dd, 1 H), 7.79 - 7.88 (m, 1 H), 7.95 - 8.02 (m, 1 H), 8.07 - 8.15 (m, 1 H).

**Промежуточное соединение 81**

**8-фтор-1-метил-2H-3,1-бензоксазин-2,4(1H)-дион**

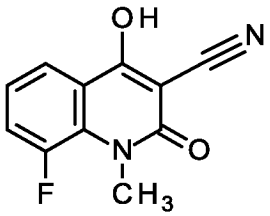


5.00 г 8-фтор-2H-3,1-бензоксазин-2,4(1H)-диона (26.2 ммоль, CAS174463-53-7) растворяли в 200 мл диметилформамида, охлаждали до 0°C, по каплям добавляли 2.4 мл йодметана (39 ммоль) и затем 1.45 г гидрида натрия (чистота 65%, 39.3 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи при к.т. Реакционную смесь разбавляли водой, водную фазу два раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой и соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, гексан / этилацетат с градиентом 0-25 %) с получением 2.40 г указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 45 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 3.61 (d, 3 H), 7.33 (td, 1 H), 7.76 (ddd, 1 H), 7.80 - 7.92 (m, 1 H).

**Промежуточное соединение 82**

**8-фтор-4-гидрокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



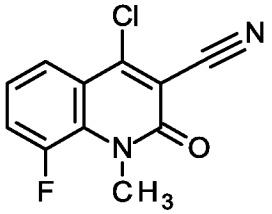
2.40 г 8-фтор-1-метил-2H-3,1-бензоксазин-2,4(1H)-диона (промежуточное соединение 81, 11.7 ммоль) солюбилизировали в 27 мл тетрагидрофурана и по каплям добавляли 13 мл триэтиламина (93 ммоль) при к.т. Затем добавляли 1.9 мл этилцианоацетата (18 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи при 70°C. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли небольшим количеством этилацетата и воды, pH смеси доводили до 1 раствором хлороводорода (2 M раствор в воде) и

полученное в результате твердое вещество отфильтровывали. Осадок на фильтре промывали небольшим количеством воды и сушили в вакууме с получением 2.40 г указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 99 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 3.68 (d, 3 H), 7.25 (td, 1 H), 7.58 (ddd, 1 H), 7.89 (dt, 1 H).

**Промежуточное соединение 83**

**4-хлор-8-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**

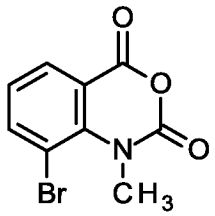



1.80 г 8-фтор-4-гидрокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (промежуточное соединение 82, 7.84 ммоль) суспендировали в 7.3 мл фосфорилхлорида (78 ммоль), и смесь перемешивали в течение 20 ч при 90°C. Реакционную смесь охлаждали до к.т., разбавляли водой со льдом и доводили до pH = 10 бикарбонатом натрия (твердый). Полученное в результате твердое вещество отфильтровывали с получением 1.50 г указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 77 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 3.80 (d, 3 H), 7.48 (td, 1 H), 7.77 - 7.84 (m, 1 H), 7.95 (dt, 1 H).

**Промежуточное соединение 84**

**8-бром-1-метил-2H-3,1-бензоксазин-2,4(1H)-дион**



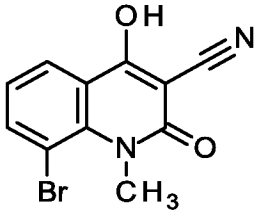

90.0 г 8-бром-2H-3,1-бензоксазин-2,4(1H)-диона (372 ммоль, CAS 331646-98-1) солюбилизировали в 720 мл N,N-диметилацетамида, добавляли 130 мл N,N-диизопропилэтиламина и 69 мл йодметана (1.1 моль), и суспензию перемешивали в течение ночи при к.т. Реакционную смесь разбавляли 3 л воды и

полученное в результате твердое вещество отфильтровывали. Осадок на фильтре промывали этанолом и затем гексаном с получением 86.1 г указанного в заголовке соединения (выход 90 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 3.64 (s, 3 H), 7.26 (t, 1 H), 8.00 (dd, 1 H), 8.09 (dd, 1 H).

**Промежуточное соединение 85**

**8-бром-4-гидрокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**

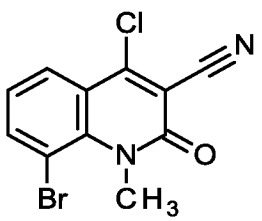



40 г 8-бром-1-метил-2H-3,1-бензоксазин-2,4(1H)-диона (промежуточное соединение 84, 156 ммоль) растворяли в 320 мл тетрагидрофурана, добавляли 170 мл триэтиламина (1.2 моль) и затем 50 мл этилцианоацетата (470 ммоль), и смесь перемешивали в течение 24 ч при 70°C. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой и этилацетатом и pH смеси доводили до 1 раствором хлороводорода (2 н. в воде). Суспензию фильтровали и осадок на фильтре промывали водой и небольшим количеством этилацетата с получением 36.01 г указанного в заголовке соединения (выход 83 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 3.63 - 3.73 (m, 3 H), 6.09 - 6.42 (m, 1 H), 7.21 (dt, 1 H), 7.83 - 8.12 (m, 2 H).

**Промежуточное соединение 86**

**8-бром-4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



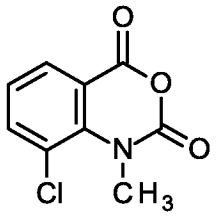

35.6 г 8-бром-4-гидрокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (промежуточное соединение 85, 127 ммоль) суспендировали в 120

мл фосфорилхлорида (1.3 моль), и смесь перемешивали в течение ночи при 90°C. Реакционную смесь охлаждали до к.т., разбавляли 125 мл гексана и суспензию фильтровали. Осадок на фильтре осторожно разбавляли раствором бикарбоната натрия (2 М раствор в воде) и суспензию перемешивали в течение 10 мин при к.т. Основную суспензию фильтровали, осадок на фильтре промывали водой и этилацетатом и сушили в вакуумном сушильном шкафу при 50°C. Твердое вещество суспендировали в дихлорметане и кристаллизовали, твердое вещество отфильтровывали и сушили в вакууме при 100°C с получением 6.12 г указанного в заголовке соединения (выход 16 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 3.80 (s, 3 H), 7.29 - 7.51 (m, 1 H), 8.01 - 8.32 (m, 2 H).

**Промежуточное соединение 87**

**8-хлор-1-метил-2H-3,1-бензоксазин-2,4(1H)-дион**

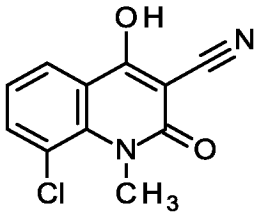


4.00 г 8-фтор-2H-3,1-бензоксазин-2,4(1H)-диона (19.2 ммоль, CAS 63497-60-9) растворяли в 33 мл диметилформамида, охлаждали до 0°C, по каплям добавляли 6.7 мл N,N-диизопропиламина и затем 3.6 мл йодметана (58 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи при к.т. Суспензию концентрировали при пониженном давлении (до половины объема), затем разбавляли водой со льдом и полученное в результате твердое вещество отфильтровывали. Осадок на фильтре промывали водой и затем небольшим количеством гексана и концентрировали в вакууме с получением 4.40 г указанного в заголовке соединения (чистота 90 %, выход 97 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 3.64 (s, 3 H), 7.34 (t, 1 H), 7.79 - 8.06 (m, 2 H).

**Промежуточное соединение 88**

**8-хлор-4-гидрокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**

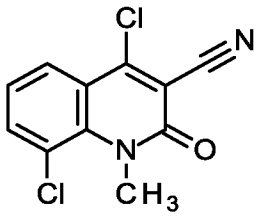


4.35 г 8-хлор-1-метил-2H-3,1-бензоксазин-2,4(1H)-диона (промежуточное соединение 87, 18.5 ммоль) солюбилизировали в 45 мл 2-метилтетрагидрофурана, осторожно добавляли 21 мл триэтиламина (150 ммоль) и затем 7.9 мл этилцианоацетата (74 ммоль), и суспензию перемешивали в течение 18 ч при 80°C. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток разбавляли водой и этилацетатом и pH смеси доводили до 1 раствором хлороводорода (2 M раствор в воде). Полученное в результате твердое вещество отфильтровывали и осадок на фильтре промывали небольшим количеством гексана с получением 3.87 г указанного в заголовке соединения (чистота 99 %, выход 88 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 3.68 (s, 3 H), 7.25 (t, 1 H), 7.75 (dd, 1 H), 7.91 - 8.10 (m, 1 H).

**Промежуточное соединение 89**

**4,8-дихлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



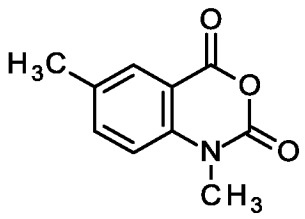
3.80 г 8-хлор-4-гидрокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (промежуточное соединение 88, 16.2 ммоль) суспендировали в 23 мл фосфорилхлорида (16.2 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи при 90°C. Реакционную смесь охлаждали до к.т., разбавляли 400 мл воды со льдом и водную фазу три раза экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы промывали раствором бикарбоната натрия (2 M раствор в воде), фильтровали через водоотталкивающий фильтр и фильтрат

концентрировали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в смеси 25 мл дихлорметана и 25 мл этанола и суспензию перемешивали в течение 1 ч при к.т. Твердое вещество отфильтровывали и сушили в вакуумном сушильном шкафу с получением 1.66 г указанного в заголовке соединения (чистота 94 %, выход 38 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 3.81 (s, 3 H), 7.40 - 7.62 (m, 1 H), 7.95 - 8.03 (m, 1 H), 8.05 - 8.19 (m, 1 H).

**Промежуточное соединение 90**

**1,6-диметил-2H-3,1-бензоксазин-2,4(1H)-дион**

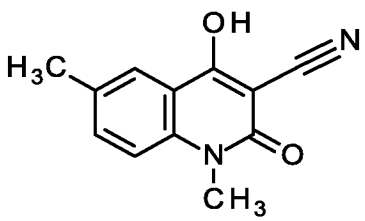


10.0 г 6-метил-2H-3,1-бензоксазин-2,4(1H)-диона (53.6 ммоль, CAS 4692-99-3) солюбилизировали в 100 мл N,N-диметилацетамида, добавляли 19 мл N,N-диизопропилэтиламина (110 ммоль) и 10 мл йодметана (160 ммоль), и суспензию перемешивали в течение ночи при к.т. Реакционную смесь разбавляли водой и полученное в результате твердое вещество отфильтровывали. Осадок на фильтре промывали этанолом и затем гексаном с получением 9.10 г указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 85 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.37 (s, 3 H), 3.44 (s, 3 H), 7.35 (d, 1 H), 7.68 (dd, 1 H), 7.82 (d, 1 H).

**Промежуточное соединение 91**

**4-гидрокси-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



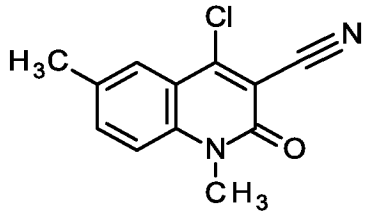
9.10 г 1,6-диметил-2H-3,1-бензоксазин-2,4(1H)-диона (промежуточное соединение 90, 45.2 ммоль) солюбилизировали в 100 мл тетрагидрофурана,

осторожно добавляли 50 мл триэтиламина (360 ммоль) и затем 7.2 мл этилцианоацетата (68 ммоль), и суспензию перемешивали в течение 24 ч при 70°C. Реакционную смесь разбавляли водой и этилацетатом и pH смеси доводили до 1 раствором хлороводорода (2 н. в воде). Полученное в результате твердое вещество отфильтровывали и осадок на фильтре промывали небольшим количеством гексана с получением 8.00 г указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 78 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.38 (s, 3 H), 3.53 (s, 6 H), 7.45 (d, 1 H), 7.59 (dd, 1 H), 7.90 (d, 1 H).

**Промежуточное соединение 92**

**4-хлор-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**

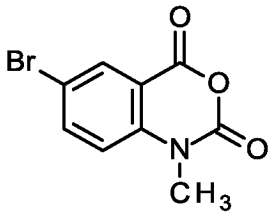



8.00 г 4-гидрокси-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (промежуточное соединение 91, 35.5 ммоль) суспендировали в 33 мл фосфорилхлорида (350 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи при 90°C. Реакционную смесь охлаждали до к.т., разбавляли 4 л воды со льдом и водную фазу доводили до pH = 10 бикарбонатом натрия (твердый). Полученное в результате твердое вещество отфильтровывали, осадок на фильтре промывали небольшим количеством воды и этилацетатом. Загрязненное твердое вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / этанол с градиентом 0-1 %) с получением 2.90 г указанного в заголовке соединения (чистота 94 %, выход 38 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.44 (s, 3 H), 3.65 (s, 3 H), 7.65 (d, 1 H), 7.79 (br d, 1 H), 7.86 - 7.90 (m, 1 H).

**Промежуточное соединение 93**

**6-бром-1-метил-2H-3,1-бензоксазин-2,4(1H)-дион**



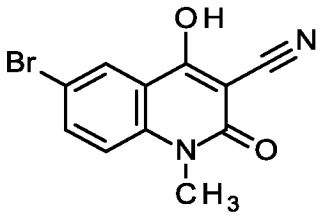
20.0 г 6-бром-2H-3,1-бензоксазин-2,4(1H)-диона (82.6 ммоль, CAS 4692-98-2) солюбилизировали в 160 мл N,N-диметилацетамида, добавляли 29 мл N,N-диизопропилэтиламина (170 ммоль) и 15 мл йодметана (250 ммоль), и суспензию перемешивали в течение 72 ч при к.т. Реакционную смесь разбавляли водой и полученное в результате твердое вещество отфильтровывали. Осадок на фильтре промывали этанолом и сушили в вакуумном сушильном шкафу при 100°C с получением 20.7 г указанного в заголовке соединения (выход 98 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 3.45 (s, 3 H), 7.42 (d, 1 H), 7.98 - 8.04 (m, 1 H), 8.06 - 8.11 (m, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 0.95 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 256 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 94**

**6-бром-4-гидрокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



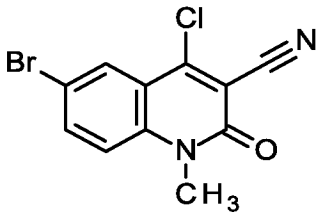
4.42 г 6-бром-1-метил-2H-3,1-бензоксазин-2,4(1H)-диона (промежуточное соединение 93, 17.3 ммоль) солюбилизировали в 35 мл тетрагидрофурана, осторожно добавляли 19 мл триэтиламина (140 ммоль) и затем 3.5 мл этилцианоацетата (33 ммоль), и суспензию перемешивали в течение 72 ч при 90°C. Реакционную смесь охлаждали до к.т., разбавляли водой и этилацетатом (1:1) и pH смеси доводили до 1 раствором хлороводорода (2 M раствор в воде). Полученное в результате твердое вещество отфильтровывали и осадок на фильтре промывали небольшим количеством воды и этилацетатом с получением 3.24 г указанного в заголовке соединения (выход 67 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 3.49 (s, 3 H), 7.44 (d, 1 H), 7.75 - 7.92 (m, 1 H), 8.06 - 8.38 (m, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 0.75 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 279 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 95**

**6-бром-4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



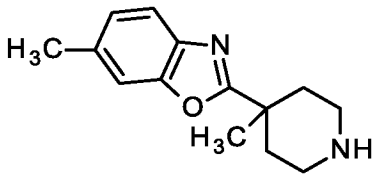
3.23 г 6-бром-4-гидрокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (промежуточное соединение 94, 11.6 ммоль) суспендировали в 22 мл фосфорилхлорида (230 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи при 90°C. Реакционную смесь охлаждали до к.т., разбавляли 4 л воды со льдом и водную фазу доводили до pH = 10 бикарбонатом натрия (твердый). Полученное в результате твердое вещество отфильтровывали, осадок на фильтре промывали небольшим количеством воды и этанола и сушили в вакуумном сушильном шкафу при 100°C с получением 3.10 г указанного в заголовке соединения (чистота 94 %, выход 90 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 3.65 (s, 4 H), 7.70 (d, 1 H), 8.06 (dd, 1 H), 8.11 - 8.28 (m, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.14 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 297 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 96**

**6-метил-2-(4-метилпиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазол**



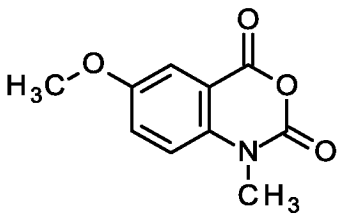
860 мг 2-амино-5-метилфенола (6.98 ммоль, CAS 2835-98-5) и 1.00 г 4-метилпиперидин-4-карбоновой кислоты (6.98 ммоль, CAS 162648-32-0) суспендировали в 10 мл полифосфорной кислоты и смесь перемешивали в течение 4 ч при 180°C. Горячую реакционную смесь по каплям добавляли в воду и pH смеси доводили до 10 раствором гидроксида калия (1 M раствор в воде). Водную фазу три раза экстрагировали этилацетатом, объединенные

органические фазы промывали соляным раствором, фильтровали через водоотталкивающий фильтр и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 880 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 52 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.33 (s, 3 H), 1.56 (ddd, 2 H), 2.17 (dt, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 2.52 - 2.60 (m, 2 H), 2.74 - 2.85 (m, 2 H), 7.13 - 7.17 (m, 1 H), 7.48 - 7.50 (m, 1 H), 7.56 (d, 1 H).

**Промежуточное соединение 97**

**6-метокси-1-метил-2H-3,1-бензоксазин-2,4(1H)-дион**

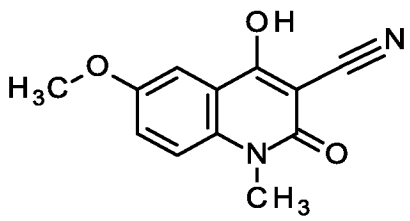


К раствору 4.6 г 6-метокси-2H-3,1-бензоксазин-2,4(1H)-диона (22.6 ммоль, CAS 37795-77-0) и 7.9 мл N,N-диизопропилэтиламина (45 ммоль) в 42 мл N,N-диметилацетамида добавляли 4.2 мл йодметана (68 ммоль) при к.т., и смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь добавляли к 1000 мл воды. Твердое вещество, выпавшее в осадок в результате выполнения этой методики, собирали путем фильтрования, промывали водой, этанолом и гексаном, и сушили в вакууме. Получали 4.3 г указанного в заголовке соединения (выход 87 %).

$^1$H ЯМР (ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 3.45 (s, 3H); 3.84 (s, 3H); 7.39 - 7.49 (m, 3H).

**Промежуточное соединение 98**

**4-гидрокси-6-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**

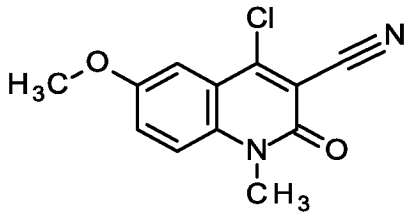


Суспензию 4.3 г 6-метокси-1-метил-2H-3,1-бензоксазин-2,4(1H)-диона (промежуточное соединение 97, 19.7 ммоль) в 45 мл ТГФ медленно обрабатывали 22 мл триэтиламина (160 ммоль) с последующим добавлением 3.2 мл этилцианоацетата (30 ммоль) и перемешивали в течение 24 ч при 70°C. После охлаждения до к.т. добавляли этилацетат и воду, и смесь подкисляли до pH = 1 путем добавления хлористоводородной кислоты (2 н.). Полученный в результате осадок собирали путем фильтрования с получением 2.7 г указанного в заголовке соединения (выход 57 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 3.53 (s, 3H); 3.83 (s, 3H); 7.38 (dd, 1H); 7.47 - 7.51 (m, 1H); 7.57 (d, 1H).

**Промежуточное соединение 99**

**4-хлор-6-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**

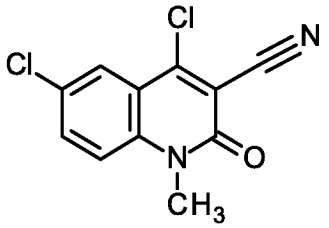



Смесь 2.7 г 4-гидрокси-6-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (промежуточное соединение 98, 11.7 ммоль) и 11 мл фосфорилтрихлорида (120 ммоль) перемешивали в течение 10 ч при 90°C. После охлаждения до к.т. осторожно добавляли воду со льдом (2000 мл) и pH смеси доводили до 10 карбонатом натрия. Осадок собирали путем фильтрования с получением 2.6 г сырого твердого вещества. Это твердое вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель; дихлорметан / метанол с градиентом 0-3 %) с получением 700 мг указанного в заголовке соединения (выход 23 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 3.66 (s, 3H); 3.89 (s, 3H); 7.42 (d, 1H); 7.56 (dd, 1H); 7.70 (d, 1H).

**Промежуточное соединение 100**

**4,6-дихлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**

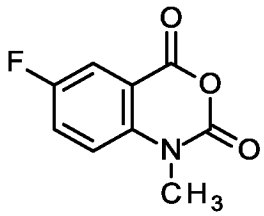


Промежуточное соединение 100 выделяли в качестве побочного продукта синтеза промежуточного соединения 99. После флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0-3 %) получали 180 мг указанного в заголовке соединения (выход 6 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 4.00 (s, 3H); 7.51 (d, 1H); 7.75 (dd, 1H); 8.06 (d, 1H).

**Промежуточное соединение 101**

**6-фтор-1-метил-2H-3,1-бензоксазин-2,4(1H)-дион**

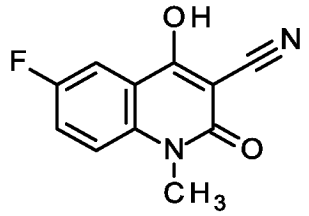


К раствору 5.00 г 6-фтор-2H-3,1-бензоксазин-2,4(1H)-диона (26.8 ммоль, CAS 321-69-7) и 9.3 мл N,N-диизопропилэтиламина (54 ммоль) в 40 мл диметилформамида добавляли 5.1 мл йодметана (80 ммоль) при к.т., и смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли 1000 мл воды и полученное в результате твердое вещество собирали путем фильтрования, осадок на фильтре промывали водой и сушили в вакууме с получением 4.93 г указанного в заголовке соединения (чистота 99 %, выход 93 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 3.47 (s, 3H), 7.40-7.61 (m, 1H), 7.69-7.93 (m, 2H).

**Промежуточное соединение 102**

**6-фтор-4-гидрокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**

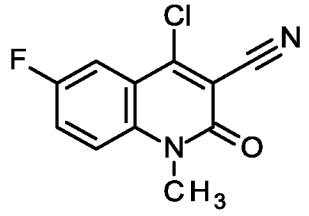


4.85 г 6-фтор-1-метил-2H-3,1-бензоксазин-2,4(1H)-диона (промежуточное соединение 101, 24.6 ммоль) солюбилизировали в 50 мл тетрагидрофурана, осторожно добавляли 34 мл триэтиламина (250 ммоль) и затем 15.1 мл этилцианоацетата (133 ммоль), и суспензию перемешивали в течение 72 ч при 90°C. Реакционную смесь охлаждали до к.т., концентрировали при пониженном давлении, остаток разбавляли водой и этилацетатом (1:1) и pH смеси доводили до 1 раствором хлороводорода (2 M раствор в воде). Полученное в результате твердое вещество отфильтровывали и осадок на фильтре промывали небольшим количеством воды и этилацетата с получением 4.40 г указанного в заголовке соединения (чистота 100 %, выход 82 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 3.34 (br s, 3H), 7.01-7.44 (m, 2H), 7.51-7.70 (m, 1H).

**Промежуточное соединение 103**

**4-хлор-6-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**

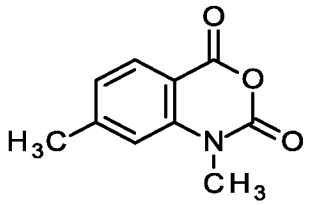


Смесь 4.40 г 6-фтор-4-гидрокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (промежуточное соединение 102, 20.0 ммоль) и 19 мл фосфорилтрихлорида (200 ммоль) перемешивали в течение ночи при 90°C. Реакционную смесь охлаждали до к.т., разбавляли гексаном и полученное в результате твердое вещество отфильтровывали. Осадок на фильтре осторожно добавляли к полунасыщенному раствору бикарбоната натрия, полученную в результате суспензию фильтровали, твердое вещество промывали водой, этилацетатом и затем этанолом, и сушили в вакууме с получением 4.17 г указанного в заголовке соединения (чистота 100 %, выход 88 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 3.67 (s, 3H); 7.58 - 8.09 (m, 3H).

**Промежуточное соединение 104**

**1,7-диметил-2H-3,1-бензоксазин-2,4(1H)-дион**



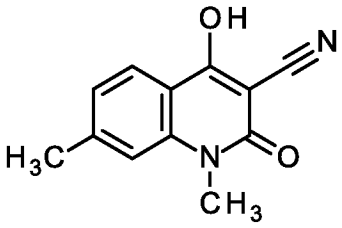
К раствору 4.78 г 7-метил-2H-3,1-бензоксазин-2,4(1H)-диона (27 ммоль, CAS 63480-11-5) и 9.4 мл N,N-диизопропилэтиламина (54 ммоль) в 45 мл ДМФА добавляли 5.1 мл йодметана (81 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи при к.т. К смеси добавляли воду со льдом (300 мл). Твердое вещество, выпавшее в осадок в результате выполнения этой методики, собирали путем фильтрования, промывали водой и гексаном, и сушили в вакууме с получением 4.92 г указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 91 %).

$^1$H ЯМР (ДМСО-$d_6$) δ: 7.89 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.15-7.19 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.46 (s, 3H).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 0.87 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 192.1 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 105**

**4-гидрокси-1,7-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



Суспензию 4.8 г 1,7-диметил-2H-3,1-бензоксазин-2,4(1H)-диона (25.1 ммоль, промежуточное соединение 104) в 65 мл 2-метилтетрагидрофурана медленно обрабатывали 28 мл триэтиламина (200 ммоль) с последующим добавлением 11 мл этилцианоацетата (100 ммоль) и перемешивали в течение 113 ч при 80°C. После охлаждения до к.т. растворитель упаривали в вакууме, добавляли смесь вода / этилацетат (200 мл, 1:1), и реакционную смесь

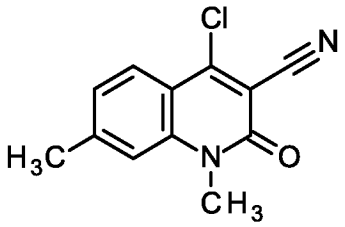
подкисляли до pH = 1 путем добавления хлористоводородной кислоты (2 М). Твердое вещество, выпавшее в осадок в результате выполнения этой методики, собирали путем фильтрования, промывали водой, этилацетатом и гексаном, и сушили в вакууме с получением 5.55 г указанного в заголовке соединения (чистота 98 %, выход 101 %).

$^1$H ЯМР (ДМСО-$d_6$) δ: 7.97 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.16 (dd, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.46 (s, 3H).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 0.72 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 215.2 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 106**

**4-хлор-1,7-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



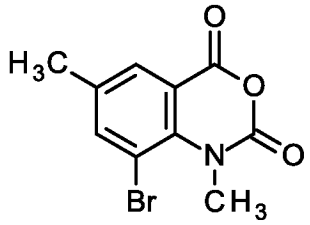

Смесь 5.45 г 4-гидрокси-1,7-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (24.9 ммоль, промежуточное соединение 105) и 35 мл фосфорилтрихлорида (370 ммоль) перемешивали в течение ночи при 90°C. После охлаждения до к.т. добавляли воду со льдом (400 мл), и смесь экстрагировали дихлорметаном (3x). Объединенные органические фазы промывали соляным раствором, фильтровали (используя водоотталкивающий фильтр) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток перемешивали в дихлорметане и этаноле, осадок собирали путем фильтрования, промывали дихлорметаном и сушили в вакууме. Получали 2.4 г указанного в заголовке соединения (выход 31 %, чистота 74 %).

$^1$H ЯМР (ДМСО-$d_6$) δ: 7.90-7.99 (m, 1H), 7.51-7.62 (m, 1H), 7.31-7.35 (m, 1H), 3.61-3.68 (m, 3H), 2.52-2.54 (m, 3H).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.07 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 233.2 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 107**

**8-бром-1,6-диметил-2H-3,1-бензоксазин-2,4(1H)-дион**

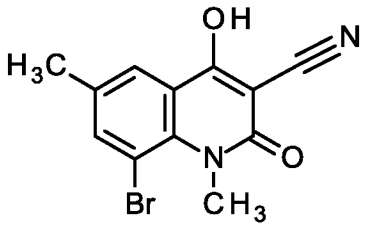


К раствору 10 г 8-бром-6-метил-2H-3,1-бензоксазин-2,4(1H)-диона (39.1 ммоль, CAS 177970-27-3) и 14 мл N,N-диизопропилэтиламина (78 ммоль) в 100 мл N,N-диметилацетамида добавляли 7.3 мл йодметана (120 ммоль) при к.т., и смесь перемешивали в течение ночи. К реакционной смеси добавляли 2000 мл воды. Твердое вещество, выпавшее в осадок в результате выполнения этой методики, собирали путем фильтрования, промывали водой, этанолом и гексаном, и сушили в вакууме. Получали 7.2 г указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 65 %).

$^1$H ЯМР (ДМСО-$d_6$) δ: 7.91-7.99 (m, 1H), 7.79-7.85 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

**Промежуточное соединение 108**

**8-бром-4-гидрокси-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



Суспензию 7.2 г 8-бром-1,6-диметил-2H-3,1-бензоксазин-2,4(1H)-диона (25.3 ммоль, промежуточное соединение 107) в 150 мл ТГФ медленно обрабатывали 28 мл триэтиламина (200 ммоль) с последующим добавлением 4.1 мл этилцианоацетата (38 ммоль) и перемешивали в течение 8 ч при 70°C. После охлаждения до к.т. добавляли этилацетат и воду, и смесь подкисляли до pH = 1 путем добавления хлористоводородной кислоты (2 н.). Смесь экстрагировали этилацетатом (2x). Объединенные органические фазы промывали соляным раствором и водой, сушили и концентрировали при пониженном давлении. Остаток перемешивали в этилацетате, и твердое вещество, выпавшее в осадок в результате выполнения этой методики, собирали путем фильтрования с

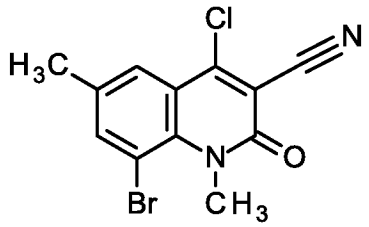
получением 4.49 г указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 57 %).

$^1$H ЯМР (ДМСО-$d_6$) δ: 7.71-7.90 (m, 2H), 3.55-3.71 (m, 3H), 2.26-2.38 (m, 3H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 0.61 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 294.0 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 109**

**8-бром-4-хлор-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



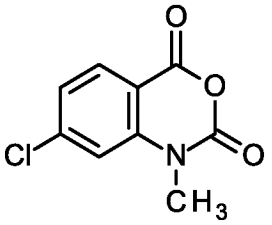

Смесь 4.49 г 8-бром-4-гидрокси-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (15.3 ммоль, промежуточное соединение 108) и 14 мл фосфорилтрихлорида (150 ммоль) перемешивали в течение 10 ч при 90°C. После охлаждения до к.т. осторожно добавляли воду со льдом (1500 мл) и pH смеси доводили до 10 карбонатом натрия. Смесь экстрагировали дихлорметаном (3x). Объединенные органические фазы промывали водой, сушили и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0-1 %) с получением 2.9 г указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 58 %).

$^1$H ЯМР (ДМСО-$d_6$) δ: 8.01-8.11 (m, 1H), 7.89-7.94 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.19 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 311.3 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 110**

**7-хлор-1-метил-2H-3,1-бензоксазин-2,4(1H)-дион**



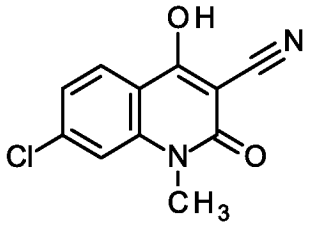
К раствору 2 г 7-хлор-2H-3,1-бензоксазин-2,4(1H)-диона (9.82 ммоль, CAS 40928-13-0) и 3.4 мл N,N-диизопропилэтиламина (20 ммоль) в 15 мл ДМФА добавляли 1.9 мл йодметан (29 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи при к.т. К реакционной смеси добавляли воду со льдом. Твердое вещество, выпавшее в осадок в результате выполнения этой методики, собирали путем фильтрования, промывали водой и гексаном, и сушили в вакууме с получением 2.50 г указанного в заголовке соединения (чистота 98 %, выход 118 %).

$^1$H ЯМР (ДМСО-$d_6$) δ: 8.00 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.39 (dd, 1H), 3.46 (s, 3H).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 0.90 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 212.1 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 111**

**7-хлор-4-гидрокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



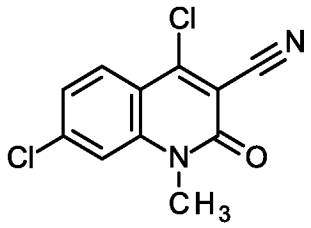
Суспензию 2.5 г 7-хлор-1-метил-2H-3,1-бензоксазин-2,4(1H)-диона (11.6 ммоль, промежуточное соединение 110) в 25 мл 2-метилтетрагидрофурана медленно обрабатывали 13 мл триэтиламина (93 ммоль) с последующим добавлением 4.9 мл этилцианоацетата (46 ммоль) и нагревали с обратным холодильником в течение 65 ч. После охлаждения до к.т. растворитель упаривали в вакууме, добавляли смесь вода / этилацетат (1:1), и реакционную смесь подкисляли до pH = 1 путем добавления хлористоводородной кислоты (2 М). Твердое вещество, выпавшее в осадок в результате выполнения этой методики, собирали путем фильтрования, промывали водой, этилацетатом и гексаном, и сушили в вакууме с получением 2.55 г указанного в заголовке соединения (чистота 100 %, выход 94 %).

$^1$H ЯМР (ДМСО-$d_6$) δ: 8.05 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 3.52 (s, 3H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 0.57 мин; МС (ЭРИ - отрицат.): m/z = 233.1 $[M-H]^-$.

**Промежуточное соединение 112**

**4,7-дихлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



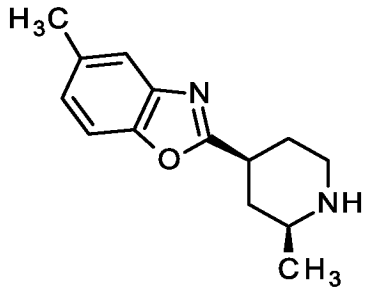
Смесь 2.48 г 7-хлор-4-гидрокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (10.6 ммоль, промежуточное соединение 111) и 15 мл фосфорилтрихлорида (160 ммоль) перемешивали в течение ночи при 90°C. После охлаждения до к.т. добавляли дихлорметан (20 мл) и воду со льдом (500 мл), и смесь экстрагировали дихлорметаном (3x). Объединенные органические фазы промывали соляным раствором, фильтровали (используя водоотталкивающий фильтр) и концентрировали при пониженном давлении с получением 2.46 г указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 87 %).

$^1$H ЯМР (ДМСО-$d_6$) δ: 8.07 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 3.65 (s, 3H).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.10 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 253.1 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 113**

**5-метил-2-[(2S,4S)-2-метилпиперидин-4-ил]-1,3-бензоксазол**



686 мг 2-амино-4-метилфенола (5.57 ммоль, CAS 95-84-1) и 1.00 г хлористоводородной соли (2S,4S)-2-метилпиперидин-4-карбоновой кислоты (1:1) (5.57 ммоль, CAS 1820569-68-3) суспендировали в полифосфорной кислоте

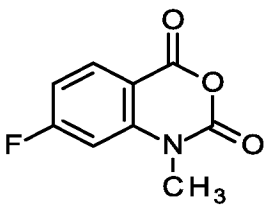
и смесь перемешивали в течение 90 мин при 180°C. Горячую реакционную смесь по каплям добавляли в воду и pH смеси доводили до 10 раствором гидроксида калия. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2x), объединенные органические фазы промывали соляным раствором и водой, фильтровали через водоотталкивающий фильтр и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 970 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 72 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 0.97 - 1.05 (m, 3 H), 1.20 - 1.32 (m, 1 H), 1.45 - 1.60 (m, 1 H), 1.90 - 2.03 (m, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 2.58 - 2.70 (m, 2 H), 2.94 - 3.06 (m, 2 H), 7.14 (d, 1 H), 7.46 - 7.54 (m, 2 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.04 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 231.8 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 114**

**7-фтор-1-метил-2H-3,1-бензоксазин-2,4(1H)-дион**



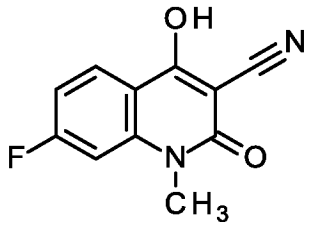

К раствору 5 г 7-фтор-2H-3,1-бензоксазин-2,4(1H)-диона (26.2 ммоль, CAS 321-50-6) и 9.1 мл N,N-диизопропилэтиламина (52 ммоль) в 400 мл ДМФА добавляли 4.9 мл йодметан (79 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи при к.т. К смеси добавляли воду со льдом. Твердое вещество, выпавшее в осадок в результате выполнения этой методики, собирали путем фильтрования, промывали водой и гексаном, и сушили в вакууме с получением 3.75 г указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 70 %).

$^1$H ЯМР (ДМСО-$d_6$) δ: 8.08 (dd, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.19 (td, 1H), 3.44 (s, 3H).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 0.79 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 196.1 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 115**

**7-фтор-4-гидрокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



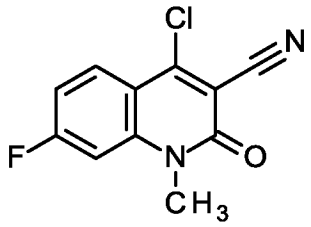
Суспензию 3.7 г 7-фтор-1-метил-2H-3,1-бензоксазин-2,4(1H)-диона (18 ммоль, промежуточное соединение 114) в 40 мл 2-метилтетрагидрофурана медленно обрабатывали 20 мл триэтиламина (144 ммоль) с последующим добавлением 7.7 мл этилцианоацетата (72 ммоль) и нагревали с обратным холодильником в течение 73 ч. После охлаждения до к.т. растворитель упаривали в вакууме, добавляли воду и этилацетат, и смесь подкисляли до pH = 1 путем добавления хлористоводородной кислоты (2 M). Твердое вещество, выпавшее в осадок в результате выполнения этой методики, собирали путем фильтрования, промывали водой и гексаном, и сушили в вакууме с получением 3.09 г указанного в заголовке соединения (чистота 100 %, выход 73 %).

$^1$H ЯМР (ДМСО-$d_6$) δ: 8.11 (dd, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.16 (td, 1H), 3.49 (s, 3H).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 0.68 мин; МС (ЭРИ - отрицат.): m/z = 217.1 $[M-H]^-$.

**Промежуточное соединение 116**

**4-хлор-7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



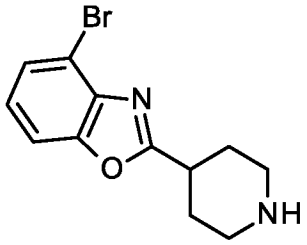
Смесь 3 г 7-фтор-4-гидрокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (13.7 ммоль, промежуточное соединение 115) и 20 мл фосфорилтрихлорида (208 ммоль) перемешивали в течение 67 ч при 70°C и в течение 4 ч при 90°C. После охлаждения до к.т. добавляли дихлорметан и воду со льдом, и смесь экстрагировали дихлорметаном (3x). Объединенные органические фазы промывали соляным раствором, фильтровали (используя водоотталкивающий фильтр) и концентрировали при пониженном давлении с получением 2.46 г указанного в заголовке соединения (чистота 96 %, выход 73 %).

$^1$H ЯМР (ДМСО-$d_6$) δ: 8.15 (dd, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.35-7.42 (m, 1H), 3.63 (s, 3H).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.00 мин; МС (ЭРИ - отрицат.): m/z = 235.1 $[M-H]^-$.

**Промежуточное соединение 117**

**4-бром-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазол**



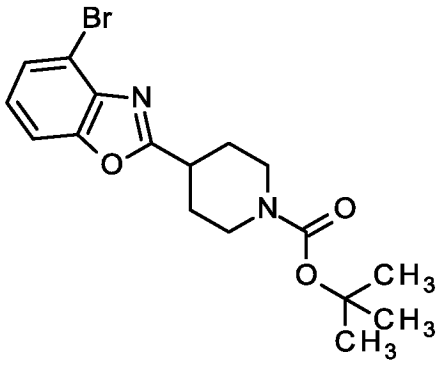

3 г 2-амино-3-бромфенола (16 ммоль, CAS 116435-77-9) и 2.06 г пиперидин-4-карбоновой кислоты (16 ммоль, CAS 498-94-2) суспендировали в полифосфорной кислоте, и смесь перемешивали в течение 90 ч при 180°C. Горячую реакционную смесь по каплям добавляли в воду и pH смеси доводили до 10 раствором гидроксида калия. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2x), объединенные органические фазы промывали соляным раствором и водой, фильтровали через водоотталкивающий фильтр и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 3 г указанного в заголовке соединения (чистота 90 %, выход 60 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 0.97 - 1.04 (m, 3 H), 1.19 - 1.31 (m, 1 H), 1.45 - 1.59 (m, 1 H), 1.90 - 2.04 (m, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 2.58 - 2.70 (m, 2 H), 2.94 - 3.06 (m, 2 H), 7.14 (d, 1 H), 7.46 - 7.54 (m, 2 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.00 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 283.3 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 118**

***трет*-бутил 4-(4-бром-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат**

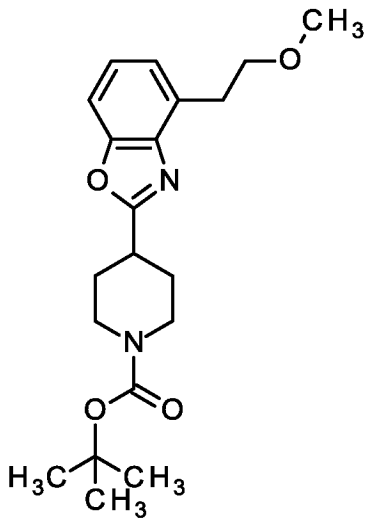


К смеси 1.50 г 4-бром-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазола (промежуточное соединение 117, 5.34 ммоль), 4.6 мл N,N-диизопропилэтиламина (27 ммоль) и 1 мг N,N-диметилпиридин-4-амина в 15 мл дихлорметана добавляли 2.3 г ди-*трет*-бутилдикарбоната (10.7 ммоль) в 5 мл дихлорметана. Смесь перемешивали в течение 18 ч при к.т. Реакционную смесь разбавляли водой и водную фазу экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали водой и соляным раствором, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0-3 %) с получением 1.4 г указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 65 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.41 (s, 9 H), 1.62 - 1.73 (m, 2 H), 2.09 (br dd, 2 H), 2.97 (br s, 2 H), 3.23 - 3.31 (m, 1 H), 3.97 (br d, 2 H), 7.32 (t, 1 H), 7.58 (dd, 1 H), 7.73 (dd, 1 H).

**Промежуточное соединение 119**

***трет*-бутил 4-[4-(2-метоксиэтил)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат**



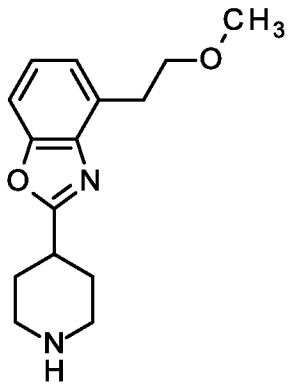
300 мг *трет*-бутил 4-(4-бром-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (787 мкмоль, промежуточное соединение 118), 17.7 мг соединения гексафторфосфат бис{3,5-дифтор-2-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]фенил}иридия(I) - 4,4-ди-*трет*-бутил-2,2-бипиридин (1:1:1) (15.7 мкмоль, CAS 870987-63-6) и 349 мг дикарбоната лития (4.72 мкмоль) растворяли в реакционной пробирке в 4.5 мл N,N-диметилацетамида и 14 мл (трифторметил)бензола. В отдельной пробирке получали Ni-катализатор путем растворения 8.64 мг 1,2-диметоксиэтандихлорникеля (1:1) (39.3 мкмоль) и 10.6 мг 4,4-ди-*трет*-бутил-2,2-бипиридина (39.3 мкмоль) в N,N-диметилацетамиде с последующим перемешиванием в течение 5 мин. Раствор катализатора с помощью шприца вводили в закупоренную реакционную пробирку и дегазировали аргоном в течение 5 мин, и затем добавляли 240 мкл 1,1,1,3,3,3-гексаметил-2-(триметилсилил)трисилана (790 мкмоль, CAS 1873-77-4) и 330 мкл 1-бром-2-метоксиэтана (3.5 ммоль). Пробирку помещали на водяную баню (для того, чтобы поддерживать температуру ниже 35°C) и вслед за этим облучали двумя 40 Вт светодиодными лампами для аквариума Kessil в течение 18 ч. Реакционную смесь гасили водой, экстрагировали этилацетатом, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Сырое вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0-2 %). Получали 170 мг указанного в заголовке соединения (чистота 98 %, выход 59 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.38 (s, 9 H), 1.58 - 1.71 (m, 2 H), 2.05 (br dd, 2 H), 2.94 (br s, 2 H), 2.99 - 3.11 (m, 2 H), 3.17 - 3.28 (m, 4 H), 3.63 (t, 2 H), 3.93 (br d, 2 H), 7.16 - 7.26 (m, 2 H), 7.48 (dd, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.38 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 361.6 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 120**

**4-(2-метоксиэтил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазол**



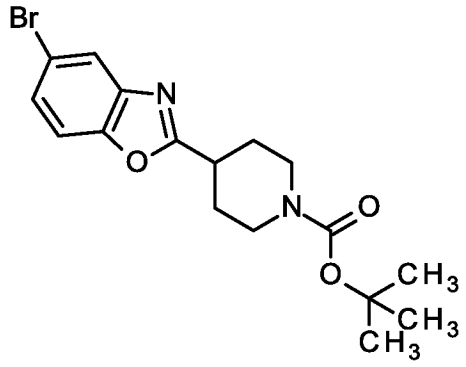
К раствору 170 мг *трет*-бутил 4-[4-(2-метоксиэтил)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 119, 472 мкмоль) в 6 мл дихлорметана добавляли 730 мкл трифторуксусной кислоты (9.4 ммоль), и смесь перемешивали в течение 4 ч при к.т. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток разбавляли толуолом (2x). Растворитель упаривали с получением 300 мг указанного в заголовке соединения в виде ТФУ соли (выход 244 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.93 - 2.05 (m, 2 H), 2.23 - 2.32 (m, 2 H), 3.04 - 3.17 (m, 4 H), 3.23 - 3.28 (m, 3 H), 3.32 - 3.44 (m, 3 H), 3.67 (t, 2 H), 7.21 - 7.32 (m, 2 H), 7.53 (dd, 1 H), 8.63 (br s, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 0.98 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 261.5 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 121**

***трет*-бутил 4-(5-бром-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат**



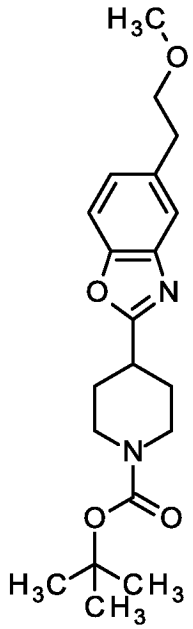
К смеси 1.30 г 5-бром-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазола (промежуточное соединение 8, 4.62 ммоль), 4.0 мл N,N-диизопропилэтиламина (23 ммоль) и 1 мг N,N-диметилпиридин-4-амина в 15 мл дихлорметана добавляли 2.0 г ди-*трет*-бутилдикарбоната (9.2 ммоль) в 5 мл дихлорметана. Смесь перемешивали в течение 18 ч при к.т. Реакционную смесь разбавляли водой и водную фазу экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали водой и соляным раствором, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0-3 %) с получением 1.3 г указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 70 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.41 (s, 9 H), 1.56 - 1.71 (m, 2 H), 2.07 (br dd, 2 H), 2.98 (br s, 2 H), 3.25 (tt, 1 H), 3.94 (br d, 2 H), 7.53 (dd, 1 H), 7.69 (d, 1 H), 7.96 (d, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.46 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 383.3 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 122**

***трет*-бутил 4-[5-(2-метоксиэтил)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат**



300 мг *трет*-бутил 4-(5-бром-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (787 мкмоль, промежуточное соединение 121), 17.7 мг соединения гексафторфосфат бис{3,5-дифтор-2-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]фенил}иридия(I) - 4,4-ди-*трет*-бутил-2,2-бипиридин (1:1:1) (15.7 мкмоль, CAS 870987-63-6) и 349 мг дикарбоната лития (4.72 мкмоль) растворяли в реакционной пробирке в 4.5 мл N,N-диметилацетамида и 14 мл (трифторметил)бензола. В отдельной пробирке Ni-катализатор получали путем растворения 8.64 мг 1,2-диметоксиэтандихлорникеля (1:1) (39.3 мкмоль) и 10.6 мг 4,4-ди-*трет*-бутил-2,2-бипиридина (39.3 мкмоль) в N,N-диметилацетамиде с последующим перемешиванием в течение 5 мин. Раствор катализатора с помощью шприца вводили в закупоренную реакционную пробирку и дегазировали аргоном в течение 5 мин, и затем добавляли 240 мкл 1,1,1,3,3,3-гексаметил-2-(триметилсилил)трисилана (790 мкмоль, CAS 1873-77-4) и 330 мкл 1-бром-2-метоксиэтана (3.5 ммоль). Пробирку помещали на водяную баню (для того, чтобы поддерживать температуру ниже 35°C) и вслед за этим облучали двумя 40 Вт светодиодными лампами для аквариума Kessil в течение 18 ч. Реакционную смесь гасили водой, экстрагировали этилацетатом, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Сырое вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с

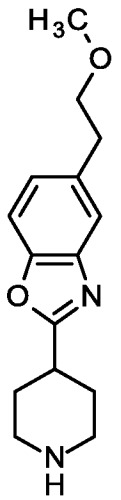
градиентом 0-2 %). Получали 90 мг указанного в заголовке соединения (чистота 98 %, выход 31 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.41 (s, 9 H), 1.56 - 1.71 (m, 2 H), 2.06 (br dd, 2 H), 2.86 - 3.10 (m, 4 H), 3.17 - 3.28 (m, 4 H), 3.54 (t, 2 H), 3.94 (br d, 2 H), 7.22 (dd, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.55 (s, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.33 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 361.6 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 123**

**5-(2-метоксиэтил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазол**



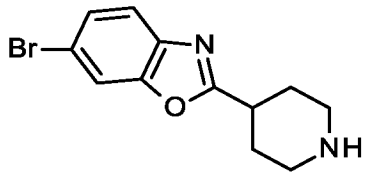
К раствору 90 мг *трет*-бутил 4-[5-(2-метоксиэтил)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 122, 250 мкмоль) в 3 мл дихлорметана добавляли 380 мкл трифторуксусной кислоты (5 ммоль), и смесь перемешивали в течение 4 ч при к.т. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток разбавляли толуолом (2x). Растворитель упаривали с получением 130 мг указанного в заголовке соединения в виде ТФУ соли (выход 180 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.92 - 2.03 (m, 2 H), 2.25 (br dd, 2 H), 2.91 (t, 2 H), 3.03 - 3.14 (m, 2 H), 3.21 - 3.26 (m, 3 H), 3.32 - 3.47 (m, 3 H), 3.55 (t, 2 H), 7.24 (dd, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.57 (s, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 0.93 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 261.5 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 124**

**6-бром-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазол**



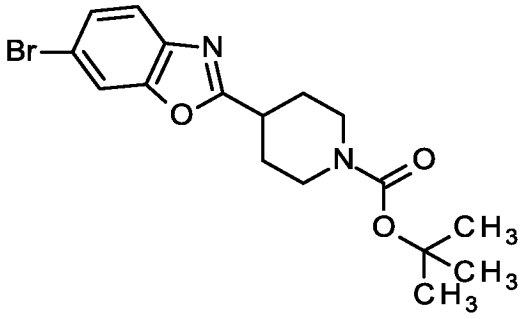

4.5 г 2-амино-5-бромфенола (23.9 ммоль, CAS 38191-34-3) и 3.09 г пиперидин-4-карбоновой кислоты (23.9 ммоль, CAS 498-94-2) суспендировали в 13.9 г полифосфорной кислоты и смесь перемешивали в течение 3 ч при 180°C. Горячую реакционную смесь по каплям добавляли в воду и pH смеси доводили до 10 раствором гидроксида калия. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2x), объединенные органические фазы промывали соляным раствором и водой, фильтровали через водоотталкивающий фильтр и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (основной силикагель, гексан / дихлорметан с градиентом 0-100 %). Загрязненный продукт очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (labomatic HD3000, AS-3000, Labcol Vario 4000 Plus, Knauer DAD 2600; колонка: Waters XBrigde C18, 5 мк, 100x50 мм; элюент A: вода + 0.2 об.% водн. аммиака (32 %), элюент B: ацетонитрил; градиент: 0.00–0.50 мин 28 % B (100->150 мл/мин), 0.50–7.00 мин 28-40 % B (150 мл/мин); ДМД 254 нм) с получением 640 мг указанного в заголовке соединения (чистота 98 %, выход 9 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.60 - 1.71 (m, 2 H), 1.97 (br dd, 2 H), 2.12 (br s, 1 H), 2.54 - 2.64 (m, 2 H), 2.98 (dt, 2 H), 3.07 (tt, 1 H), 7.49 - 7.53 (m, 1 H), 7.66 (d, 1 H), 8.01 (d, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.06 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 281.4 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 125**

***трет*-бутил 4-(6-бром-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат**



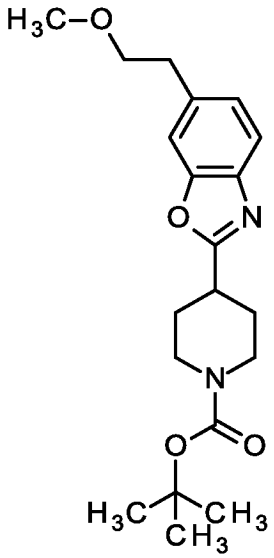
К смеси 640 мг 6-бром-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазола (промежуточное соединение 124, 2.28 ммоль), 2.0 мл N,N-диизопропилэтиламина (11 ммоль) и 1 мг N,N-диметилпиридин-4-амина в 10 мл дихлорметана добавляли 0.99 г ди-*трет*-бутилдикарбоната (4.6 ммоль) в 5 мл дихлорметана. Смесь перемешивали в течение 18 ч при к.т. Реакционную смесь разбавляли водой и водную фазу экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали водой и соляным раствором, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0-3 %) с получением 860 мг указанного в заголовке соединения (чистота 99 %, выход 98 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.41 (s, 9 H), 1.59 - 1.71 (m, 2 H), 2.07 (br dd, 2 H), 2.98 (br s, 2 H), 3.16 - 3.32 (m, 1 H), 3.94 (br d, 2 H), 7.52 (dd, 1 H), 7.67 (d, 1 H), 8.03 (d, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.46 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 381.3 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 126**

***трет*-бутил 4-[6-(2-метоксиэтил)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат**



300 мг *трет*-бутил 4-(6-бром-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (787 мкмоль, промежуточное соединение 125), 17.7 мг соединения гексафторфосфат бис{3,5-дифтор-2-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]фенил}иридия(I) - 4,4-ди-*трет*-бутил-2,2-бипиридин (1:1:1) (15.7 мкмоль, CAS 870987-63-6) и 349 мг дикарбоната лития (4.72 мкмоль) растворяли в реакционной пробирке в 4.5 мл N,N-диметилацетамида и 14 мл (трифторметил)бензола. В отдельной пробирке Ni-катализатор получали путем растворения 8.64 мг 1,2-диметоксиэтандихлорникеля (1:1) (39.3 мкмоль) и 10.6 мг 4,4-ди-*трет*-бутил-2,2-бипиридина (39.3 мкмоль) в N,N-диметилацетамиде с последующим перемешиванием в течение 5 мин. Раствор катализатора с помощью шприца вводили в закупоренную реакционную пробирку и дегазировали аргоном в течение 5 мин, и затем добавляли 240 мкл 1,1,1,3,3,3-гексаметил-2-(триметилсилил)трисилана (790 мкмоль, CAS 1873-77-4) и 330 мкл 1-бром-2-метоксиэтана (3.5 ммоль). Пробирку помещали на водяную баню (для того, чтобы поддерживать температуру ниже 35°C) и вслед за этим облучали двумя 40 Вт светодиодными лампами для аквариума Kessil в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили водой, экстрагировали этилацетатом, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Сырое вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с

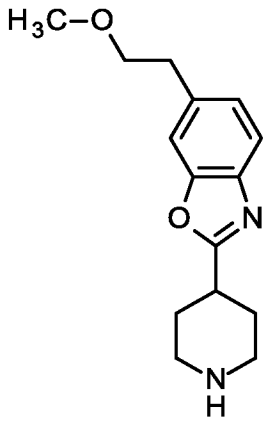
градиентом 0-2 %). Получали 100 мг указанного в заголовке соединения (чистота 98 %, выход 34 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.41 (s, 9 H), 1.56 - 1.75 (m, 2 H), 2.06 (br dd, 2 H), 2.89 - 3.07 (m, 4 H), 3.17 - 3.25 (m, 4 H), 3.55 (t, 2 H), 3.94 (br d, 2 H), 7.21 (dd, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.58 (d, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.32 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 361.6 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 127**

**6-(2-метоксиэтил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазол**



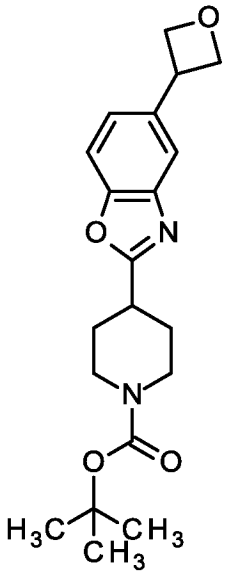
К раствору 100 мг *трет*-бутил 4-[6-(2-метоксиэтил)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 126, 277 мкмоль) в 3 мл дихлорметана добавляли 430 мкл трифторуксусной кислоты (5.5 ммоль), и смесь перемешивали в течение 4 ч при к.т. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток разбавляли толуолом (2x). Растворитель упаривали с получением 160 мг указанного в заголовке соединения в виде ТФУ соли (выход 199 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.91 - 2.02 (m, 2 H), 2.22 - 2.32 (m, 2 H), 2.93 (t, 2 H), 3.03 - 3.15 (m, 2 H), 3.21 - 3.27 (m, 3 H), 3.31 - 3.42 (m, 3 H), 3.56 (t, 2 H), 7.23 (dd, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.60 (d, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 0.93 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 261.5 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 128**

***трет*-бутил 4-[5-(оксетан-3-ил)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат**



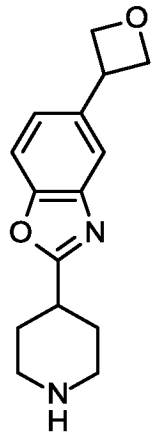
300 мг *трет*-бутил 4-(5-бром-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (787 мкмоль, промежуточное соединение 121), 17.7 мг соединения гексафторфосфат бис{3,5-дифтор-2-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]фенил}иридия(I) - 4,4-ди-*трет*-бутил-2,2-бипиридин (1:1:1) (15.7 мкмоль, CAS 870987-63-6) и 113 мг гидроксида лития (4.72 мкмоль) растворяли в реакционной пробирке в 14 мл 1,2-диметоксиэтана. В отдельной пробирке Ni-катализатор получали путем растворения 8.64 мг 1,2-диметоксиэтандихлорникеля (1:1) (39.3 мкмоль) и 10.6 мг 4,4-ди-*трет*-бутил-2,2-бипиридина (39.3 мкмоль) в 1,2-диметоксиэтана с последующим перемешиванием в течение 5 мин. Раствор катализатора с помощью шприца вводили в закупоренную реакционную пробирку и дегазировали аргоном в течение 5 мин, и затем добавляли 240 мкл 1,1,1,3,3,3-гексаметил-2-(триметилсилил)трисилана (790 мкмоль, CAS 1873-77-4) и 485 мг 3-бромоксетана (3.54 ммоль). Пробирку помещали на водяную баню (для того, чтобы поддерживать температуру ниже 35°C) и вслед за этим облучали двумя 40 Вт светодиодными лампами для аквариума Kessil в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили водой, экстрагировали этилацетатом, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Сырое вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0-2 %). Загрязненный продукт очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18,

5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.2 об.% аммиака 32 %) с градиентом). Получали 50 мг указанного в заголовке соединения (чистота 99 %, выход 18 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.41 (s, 9 H), 1.61 - 1.72 (m, 2 H), 2.04 - 2.11 (m, 2 H), 2.98 (br s, 2 H), 3.15 - 3.31 (m, 1 H), 3.94 (br d, 2 H), 4.33 - 4.41 (m, 1 H), 4.65 (dd, 2 H), 4.96 (dd, 2 H), 7.39 (dd, 1 H), 7.66 (d, 1 H), 7.74 (d, 1 H).

**Промежуточное соединение 129**

**5-(оксетан-3-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазол**

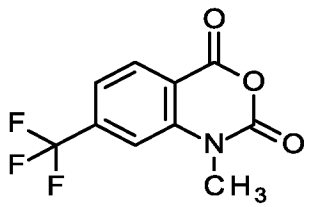


К раствору 50 мг *трет*-бутил 4-[5-(оксетан-3-ил)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 128, 139 мкмоль) в 1.5 мл дихлорметана добавляли 210 мкл трифторуксусной кислоты (2.8 ммоль), и смесь перемешивали в течение 4 ч при к.т. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток разбавляли толуолом (2x). Растворитель упаривали с получением 80 мг указанного в заголовке соединения в виде ТФУ соли (выход 200 %).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 0.82 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 259.5 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 130**

**1-метил-7-(трифторметил)-2H-3,1-бензоксазин-2,4(1H)-дион**



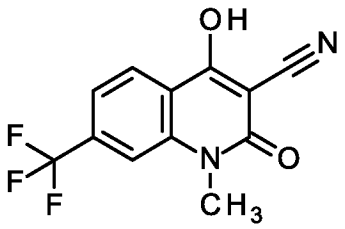
К раствору 2 г 7-(трифторметил)-2H-3,1-бензоксазин-2,4(1H)-диона (8.22 ммоль, CAS 97928-01-3) и 2.9 мл N,N-диизопропилэтиламина (16 ммоль) в 15 мл ДМФА добавляли 1.6 мл йодметана (25 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи при к.т. К смеси добавляли воду со льдом. Твердое вещество, выпавшее в осадок в результате выполнения этой методики, собирали путем фильтрования, промывали водой и гексаном и сушили в вакууме с получением 1.90 г указанного в заголовке соединения (чистота 96 %, выход 91 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 3.53 (s, 3 H), 7.66 (dd, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 8.20 (d, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.01 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 246.1 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 131**

**4-гидрокси-1-метил-2-оксо-7-(трифторметил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**

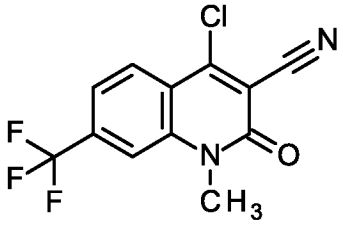



Суспензию 1.87 г 1-метил-7-(трифторметил)-2H-3,1-бензоксазин-2,4(1H)-диона (7.32 ммоль, промежуточное соединение 130) в 22 мл 2-метилтетрагидрофурана медленно обрабатывали 8.2 мл триэтиламина (59 ммоль) с последующим добавлением 3.1 мл этилцианоацетата (29 ммоль) и нагревали с обратным холодильником в течение 86 ч. После охлаждения до к.т. растворитель упаривали в вакууме, добавляли воду и этилацетат (1:1), и смесь подкисляли до pH = 1 путем добавления хлористоводородной кислоты (2 М). Твердое вещество, выпавшее в осадок в результате выполнения этой методики, собирали путем фильтрования, промывали водой, этилацетатом и небольшим количеством гексана и сушили в вакууме с получением 1.06 г указанного в заголовке соединения (чистота 100 %, выход 54 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 3.56 (s, 3 H), 7.55 (dd, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 8.22 (d, 1 H). ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 0.84 мин; МС (ЭРИ - отрицат.): m/z = 267.2 $[M-H]^-$.

**Промежуточное соединение 132**

**4-хлор-1-метил-2-оксо-7-(трифторметил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



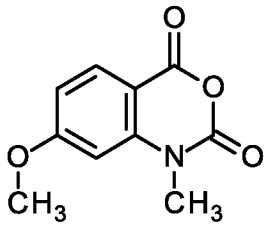
Смесь 1.02 г 4-гидрокси-1-метил-2-оксо-7-(трифторметил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (3.82 ммоль, промежуточное соединение 131) и 5.3 мл фосфорилтрихлорида (57 ммоль) перемешивали в течение ночи при 90°C. После охлаждения до к.т. добавляли воду со льдом, и смесь экстрагировали дихлорметаном (3x). Объединенные органические фазы промывали соляным раствором, фильтровали (используя водоотталкивающий фильтр) и концентрировали при пониженном давлении с получением 916 мг указанного в заголовке соединения (чистота 80 %, выход 67 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 3.73 (s, 3 H), 7.81 (dd, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 8.29 (d, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.16 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 287.2 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 133**

**7-метокси-1-метил-2H-3,1-бензоксазин-2,4(1H)-дион**



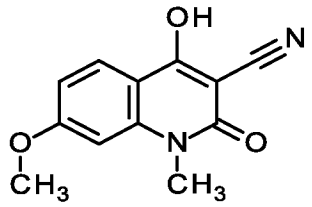
К раствору 420 г карбоната калия в 300 мл ДМФА добавляли 235 г 7-метокси-2H-3,1-бензоксазин-2,4(1H)-диона (1.22 моль, CAS 128076-63-1) и 259 г йодметана (1.82 моль, 113 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Протекание реакции контролировали с помощью ЖХ-МС до полного израсходования 7-метокси-2H-3,1-бензоксазин-2,4(1H)-диона. Реакционную

смесь добавляли к воде со льдом (2000 мл), перемешивали в течение 0.5 ч и фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 218 г указанного в заголовке соединения (выход 87 %) в виде желтого твердого вещества.

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 7.92 (d, 3H); 6.91 (dd, 1H); 6.83 (d, 1H); 3.93 (s, 3H); 3.45 (s, 3H).

**Промежуточное соединение 134**

**4-гидрокси-7-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**

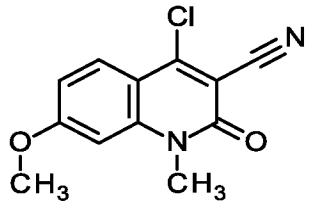


К раствору 218 г 7-метокси-1-метил-2H-3,1-бензоксазин-2,4(1H)-диона (промежуточное соединение 133) и 159 г этилцианоацетата в 2 л ДМФА добавляли 264 г *трет*-бутоксида калия. Смесь перемешивали при 120°C в течение 12 ч. Реакционную смесь выливали в 1000 мл воды, экстрагировали этилацетатом, водную фазу доводили до pH = 2~3 с помощью 6 М раствора хлористоводородной кислоты (400 мл), и перемешивали в течение 1 ч при 0°C, затем фильтровали и сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением 130 г указанного в заголовке соединения (выход 48 %) в виде желтого твердого вещества.

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 8.03 (d, 1H); 6.96-6.92 (m, 2H); 3.93 (s, 3H); 3.54 (s, 3H).

**Промежуточное соединение 135**

**7-бром-4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



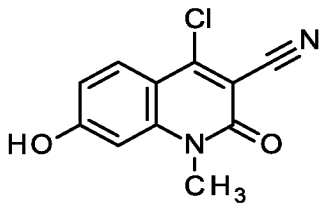
Раствор 50 г 4-гидрокси-7-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (промежуточное соединение 134) в 430 мл фосфорилтрихлорида

перемешивали при 110°C в течение 12 ч. Растворитель удаляли в вакууме и к остатку добавляли 500 мл воды со льдом и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 47.5 г указанного в заголовке соединения (выход 88 %) в виде коричневого твердого вещества.

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 7.97 (d, 1H); 7.11 (dd, 1H); 7.05 (d, 1H); 3.99 (s, 3H); 3.64 (s, 3H).

**Промежуточное соединение 136**

**4-хлор-7-гидрокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**

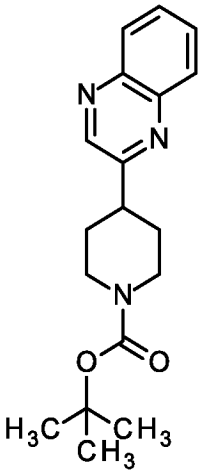



К раствору 15 г 7-бром-4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (промежуточное соединение 135) в 350 мл дихлорметана при -40°C добавляли 117 г трибромида бора (45.0 мл). Затем смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Протекание превращения контролировали с помощью ЖХ-МС до тех пор, пока она не указывала на то, что исходное вещество осталось в количестве ~ 10%. Остаток выливали в 6 л воды со льдом и фильтровали. К реакционной смеси добавляли 1.5 л насыщ. водного раствора бикарбоната натрия, и смесь перемешивали в течение 2 ч, затем смесь фильтровали и сушили над сульфатом натрия. Растворитель удаляли в вакууме и к полученному в результате остатку добавляли 500 мл ДМСО. Смесь перемешивали в течение 3 ч, затем фильтровали и промывали водой (100 мл, 3x), и продукт сушили в вакууме с получением 3.34 г указанного в заголовке соединения (выход 24 %) в виде светло-коричневого твердого вещества.

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 11.28 (brs, 1H); 7.89 (d, 1H); 6.94 (dd, 1H); 6.85 (s, 1H); 3.55 (s, 3H).

**Промежуточное соединение 137**

***трет*-бутил 4-(хиноксалин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат**



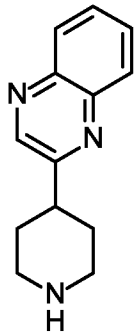
Проводя 4-кратное параллельное выполнение методики, 2-бромхиноксалин (150 мг, 718 мкмоль), *трет*-бутил 4-бромпиперидин-1-карбоксилат (569 мг, 2.15 ммоль), $Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbbpy)PF_6$ (16.1 мг, 14.4 мкмоль), TTMSS (220 мкл, 720 мкмоль, CAS: 1873-77-4) и карбонат натрия (304 мг, 2.87 ммоль) растворяли в реакционной пробирке в 6 мл смеси растворителей (N,N-диметилацетамид:бензотрифторид 1:2). В отдельной пробирке, никелевый катализатор получали путем растворения аддукта хлорид никеля (II) - диметоксиэтан (790 мкг, 3.6 мкмоль, CAS: 29046-78-4) и 4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-бипиридина (960 мкг, 3.6 мкмоль; CAS: 72914-19-3) в растворителе (100-кратное количество в 10 мл) с последующим перемешиванием в течение 5 мин. Раствор катализатора (0.1 мл) с помощью шприца вводили в закупоренную реакционную пробирку и через раствор барботировали Ar в течение еще 5 мин. МВ пробирку помещали на водяную баню (для того, чтобы поддерживать температуру ниже 35 °C) и вслед за этим облучали двумя 40 Вт светодиодными лампами Kessil. Спустя 5 ч реакционную смесь гасили ½ насыщ. водным раствором бикарбоната натрия, три раза экстрагировали этилацетатом, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Сырое вещество очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ. Объединенные фракции, содержащие продукт, упаривали и лиофилизировали с получением 203 мг указанного в заголовке соединения (выход 81%).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.43 (s, 10 H), 1.72 (br qd, 2 H), 1.96 (br d, 2 H), 2.91 (br s, 2 H), 3.21 (br tt, 1 H), 4.12 (br d, 2 H), 7.77 - 7.86 (m, 2 H), 8.00 - 8.10 (m, 2 H), 8.96 (s, 1 H)

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.30 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 314 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 138**

**2-(пиперидин-4-ил)хиноксалин**

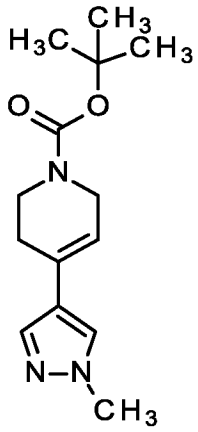


Раствор 190 мг *трет*-бутил 4-(хиноксалин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (0.58 ммоль, промежуточное соединение 137) в 3.7 мл дихлорметана обрабатывали 0.44 мл ТФУ (5.8 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение ночи. После полного израсходования исходного вещества реакционную смесь упаривали в вакууме при 70°C. С целью полного удаления оставшейся ТФУ, сырой продукт упаривали совместно с толуолом (2x). Продукт получали в виде ТФУ соли с количественным выходом.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.96 - 2.10 (m, 2 H), 2.13 - 2.23 (m, 2 H), 3.03 - 3.17 (m, 2 H), 3.33 - 3.49 (m, 5 H), 7.80 - 7.90 (m, 2 H), 8.01 - 8.06 (m, 1 H), 8.07 - 8.12 (m, 1 H), 8.28 - 8.44 (m, 1 H), 8.58 - 8.72 (m, 1 H), 8.95 (s, 1 H).

**Промежуточное соединение 139**

***трет*-бутил 4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат**



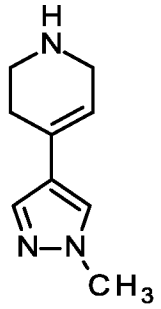
К раствору 200 мг *трет*-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (0.65 ммоль, CAS 286961-14-6) в 3.7 мл 1,4-диоксана добавляли 38 мг 4-бром-1-метил-1H-пиразола (67 мкмоль, CAS 15803-02-8). Смесь барботировали аргоном в течение 5 мин. Затем добавляли 38 мг тетракис(трифенилфосфин)палладия (32 мкмоль, CAS 14221-01-3), 268 мг карбоната калия (1.94 ммоль) и 0.43 мл воды. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C.

Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали 3x диэтиловым эфиром. Объединенные органические слои промывали водой и соляным раствором, сушили и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ. После упаривания и лиофилизации получали 106 мг указанного в заголовке соединения (выход 35%).

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]= 1.37 - 1.44 (m, 9H), 2.23 - 2.33 (m, 2H), 3.48 (t, 2H), 3.77 - 3.82 (m, 3H), 3.91 (br s, 2H), 5.90 (br s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.73 (s, 1H). ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.07 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 264 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 140**

**4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин**

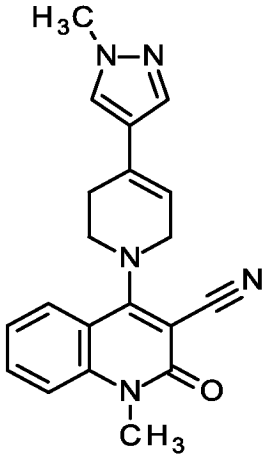


К охлажденному на ледяной бане раствору 106 мг *трет*-бутил 4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (0.225 ммоль, промежуточное соединение 139) в 2 мл дихлорметана добавляли 0.17 мл ТФУ (2.3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После израсходования исходного вещества реакционную смесь подщелачивали 10 экв. водного раствора аммиака (33%) и затем концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт (179 мг) непосредственно использовали на следующей стадии.

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 0.61 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 164 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 141**

**1-метил-4-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



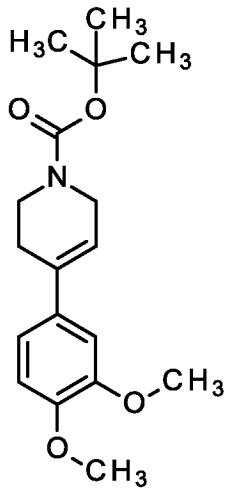
К суспензии 48 мг 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (0.22 ммоль) в 0.77 мл ДМСО добавляли 0.11 мл N,N-диизопропилэтиламина (0.66 ммоль) и 179 мг 4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-

1,2,3,6-тетрагидропиридина (0.22 ммоль, промежуточное соединение 140). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 90°C. После полного израсходования исходного вещества растворители упаривали и сырой продукт очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ. Получали 28 мг указанного в заголовке соединения (выход 34%).

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]= 2.67 (br s, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.77 - 3.84 (m, 5H), 4.27 (br d, 2H), 6.09 (t, 1H), 7.29 - 7.37 (m, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.74 (ddd, 1H), 7.81 - 7.86 (m, 2H). ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 0.92 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 346 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 142**

***трет*-бутил 4-(3,4-диметоксифенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат**

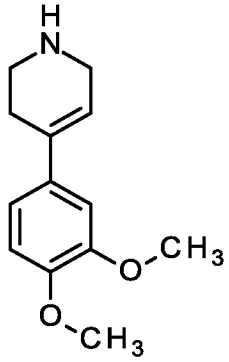


К раствору 200 мг *трет*-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (0.65 ммоль, CAS 286961-14-6) в 3.7 мл 1,4-диоксана добавляли 93 мкл 4-бром-1,2-диметоксибензола (0.65 ммоль, CAS 2859-78-1). Смесь барботировали аргоном в течение 5 мин. Затем добавляли 38 мг тетракис(трифенилфосфин)палладия (32 мкмоль), 268 мг карбоната калия (1.9 ммоль) и 0.43 мл воды. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали 3x диэтиловым эфиром. Объединенные органические слои промывали водой и соляным раствором, сушили и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ. Полученные фракции концентрировали при пониженном давлении. Продукт получали с выходом 61%

(135 мг). $^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]= 1.42 (s, 9H), 2.44 (br d, 2H), 3.52 (t, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.94 - 4.01 (m, 2H), 6.07 (br s, 1H), 6.88 - 6.96 (m, 2H), 7.01 (d, 1H). ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.30 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 320 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 143**

**4-(3,4-диметоксифенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин**

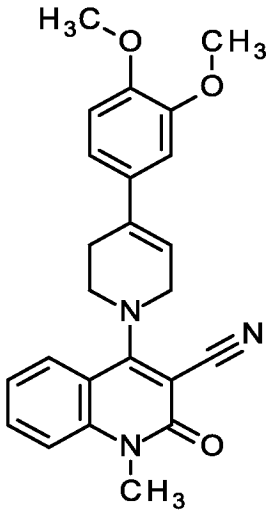


К охлажденному на ледяной бане раствору 160 мг *трет*-бутил 4-(3,4-диметоксифенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (0.5 ммоль, промежуточное соединение 142) в 10 мл дихлорметана добавляли 0.39 мл ТФУ (5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подщелачивали 10 экв. аммиака (33%-ный водный раствор) и затем концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт непосредственно использовали на следующей стадии.

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]= 2.66 (dt, 2H), 3.28 - 3.36 (m, 2H), 3.74 - 3.76 (m, 2H), 6.13 (t, 1H), 6.92 - 7.01 (m, 2H), 7.04 (d, 1H). ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 0.88 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 220 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 144**

**4-[4-(3,4-диметоксифенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**

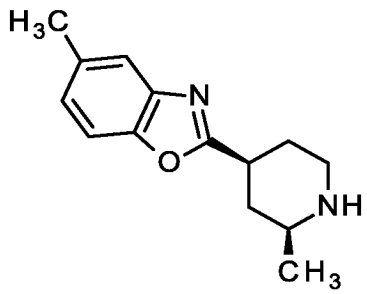


К суспензии 108 мг 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (0.5 ммоль) в 1.7 мл ДМСО добавляли N,N-диизопропилэтиламин и 247 мг 4-(3,4-диметоксифенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина (промежуточное соединение 144, чистота 44 %, 0.5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 90°C. Продукт выделяли с помощью ОФ-ВЭЖХ (87 мг, выход 43%).

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]= 2.82 (br s, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.83 (t, 2H), 4.35 (br d, 2H), 6.28 (s, 1H), 6.92 - 6.99 (m, 1H), 7.02 - 7.08 (m, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.30 - 7.37 (m, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.75 (ddd, 1H), 7.87 (dd, 1H).

**Промежуточное соединение 145**

**5-метил-2-[(2S,4S)-2-метилпиперидин-4-ил]-1,3-бензоксазол**



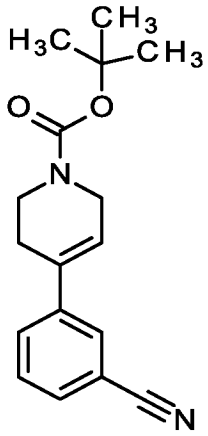
686 мг 2-амино-4-метилфенола (5.6 ммоль, CAS 95-84-1) и 1 г соединения (2S,4S)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота - хлороводород (5.57 ммоль,

CAS 1820569-68-3) обрабатывали 3.23 г полифосфорной кислоты при температуре масляной бани 180°C в течение 90 мин. Реакционную смесь выливали в воду и подщелачивали водным раствором гидроксида калия. Водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром (2x) и объединенные органические слои промывали соляным раствором и водой. Органические слои сушили и растворитель упаривали. Указанное в заголовке соединение получали с выходом 72% (970 мг).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.04 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 231 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 146**

***трет*-бутил 4-(3-цианофенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат**



К раствору 200 мг *трет*-бутил 4-[(1,1,2,2,3,3,4,4,4-нонафторбутан-1-сульфонил)окси]-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (промежуточное соединение 67, 0.42 ммоль) в 3.6 мл 1,4-диоксана добавляли 64 мг (3-цианофенил)бороновой кислоты (0.44 ммоль, CAS 150255-96-2). Смесь барботировали аргоном в течение 5 мин. Затем добавляли 24 мг тетракис(трифенилфосфин)палладия (20.8 мкмоль, CAS 14221-01-3), 172 карбоната калия (1.25 ммоль) и 0.4 мл воды. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали 3x дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали водой и соляным раствором, сушили и концентрировали при пониженном давлении.

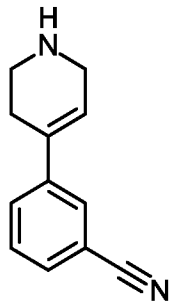
Сырой продукт очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (основная, с 0,1% аммиака в воде; градиент: 50-70% ACN). Продукт получали с выходом 26% (33 мг).

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]= 1.41 - 1.47 (m, 10H), 3.53 (t, 2H), 4.01 (br s, 2H), 6.32 (br s, 1H), 7.52 - 7.59 (m, 1H), 7.73 (dt, 1H), 7.76 - 7.82 (m, 1H), 7.90 (t, 1H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.31 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 185 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 147**

**3-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)бензонитрил**



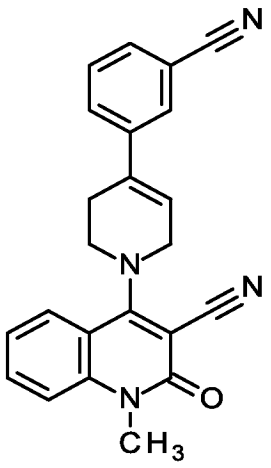
К охлажденному на ледяной бане раствору 100 мг *трет*-бутил 4-(3-цианофенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (0.35 ммоль, промежуточное соединение 146) в 3 мл дихлорметана добавляли 0.2 мл ТФУ (2.6 ммоль, CAS 76-05-1). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали через аминофазную колонку и промывали дихлорметаном. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и сырой продукт использовали на следующей стадии (98 мг, 121%, ТФУ соль).

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]= 2.66 - 2.73 (m, 2H), 3.79 (br s, 2H), 6.38 (dt, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.75 - 7.87 (m, 2H), 7.97 (t, 1H), 8.85 (br s, 1H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 0.87 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 185 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 148**

**4-[4-(3-цианофенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



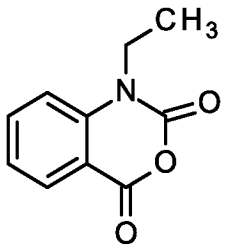
К суспензии 98 мг 3-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)бензонитрила (промежуточное соединение 147, чистота 80 %, 0.42 ммоль) в 0.51 мл 2-пропанола добавляли 62 мг 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (0.28 ммоль) в виде твердого вещества. Затем добавляли N,N-диизопропилэтиламин, и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C. Суспензию фильтровали и твердое вещество промывали этанолом. Твердый продукт сушили и целевое соединение получали с выходом 81% (89 мг).

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]= 2.82 - 2.88 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.84 (t, 2H), 4.34 - 4.40 (m, 2H), 6.53 (t, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.56 - 7.64 (m, 2H), 7.71 - 7.82 (m, 2H), 7.88 (t, 2H), 8.00 (t, 1H).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.16 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 367 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 149**

**1-этил-2H-3,1-бензоксазин-2,4(1H)-дион**



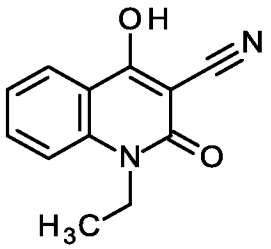
Раствор 20 г 2H-3,1-бензоксазин-2,4(1H)-диона (123 ммоль, CAS 118-48-9) в 350 мл сухого ДМФА охлаждали до 0°C и обрабатывали порциями 5.4 г гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 135 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и добавляли 10 мл бромэтана (130 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь осторожно выливали на воду со льдом, и образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, промывали водой и сушили. Сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии и продукт получали с выходом 67% (15.6 г).

МС (ЭРИ - положит.): m/z = 192.0.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ: 8.02 (dd, 1H), 7.85 (ddd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.33 (t, 1H), 4.06 (q, 2H), 1.23 (t, 3H).

**Промежуточное соединение 150**

**1-этил-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**




К раствору 15.6 г 1-этил-2H-3,1-бензоксазин-2,4(1H)-диона (промежуточное соединение 152, 73.4 ммоль) в 150 мл ТГФ добавляли 82 мл триэтиламина (590 ммоль) и 12 мл этилцианоацетата (110 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 60°C в течение ночи. Добавляли дополнительные 12 мл этилцианоацетата (110 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение двух дней. Добавляли дополнительные 12 мл этилцианоацетата (110 ммоль) и 20.5 мл триэтиламина (147 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение одной недели. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в смеси вода / этилацетат (1:1) и значение pH доводили до 1 путем добавления водного раствора хлористоводородной кислоты (2 M). Полученный в

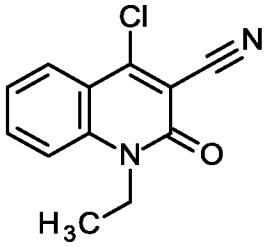
результате осадок собирали путем фильтрования, осадок на фильтре промывали водой и этилацетатом и сушили в вакууме при 80°C.

МС (ЭРИ - положит.): m/z = 215.1.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ: 8.11 (dd, 1H), 7.76 (ddd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.32 (t, 1H), 4.81 (br s, 1H), 4.40 (br d, 1H), 4.23 (q, 2H), 1.18 (t, 3H).

**Промежуточное соединение 151**

**4-хлор-1-этил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**

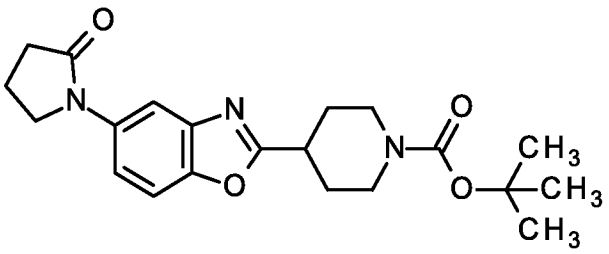


Смесь 1-этил-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (12.3 г, 57.2 ммоль) и оксихлорида фосфора (53 мл, 570 ммоль, CAS-RN:[10025-87-3]) перемешивали при 90°C в течение одного дня. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, выливали в охлажденную льдом воду и нейтрализовали путем добавления карбоната натрия (твердый). Полученный в результате осадок собирали путем фильтрования, промывали водой и сушили в вакууме при 80°C. Выход: 12.9 г (78 % с чистотой 80 %).

МС (ЭРИ - положит.): m/z = 233.0.

**Промежуточное соединение 152**

***трет*-бутил 4-[5-(2-оксопирролидин-1-ил)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат**



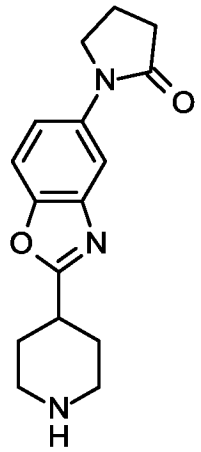
300 мг *трет*-бутил 4-(5-бром-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (0.79 ммоль), 18 мг Ir[dF($CF_3$)(ppy)]$_2$(dtbbpy)$PF_6$ (16 мкмоль), 167 мг карбоната натрия (157 ммоль) и 47 мг 4,4'-диметоксибензофенона (39

мкмоль, CAS 72914-19-3) растворяли в 13 мл пирролидинона. В отдельной пробирке, Ni-катализатор получали путем растворения 11.4 мг гексагидрата нитрата никеля(II) (39 мкмоль, CAS 13478-00-7) и 10.6 мг 4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-бипиридина (39 мкмоль, CAS 72914-19-3) в 1 мл пирролидинона с последующим нагреванием (50 °C) в течение 10 мин. Раствор катализатора (1 мл) с помощью шприца вводили в закупоренную реакционную пробирку с последующим барботированием Ar в течение 10 мин. МВ пробирку помещали на водяную баню (для того, чтобы поддерживать температуру ниже 35 °C) и вслед за этим облучали двумя 40 Вт светодиодными лампами для аквариума Kessil. Сырой продукт очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ, и получали 81 мг указанного в заголовке соединения.

$^1$H ЯМР (600 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.38 - 1.45 (m, 10 H), 1.63 - 1.71 (m, 2 H), 2.05 - 2.11 (m, 4 H), 2.52 (dd, 2 H), 2.88 - 3.10 (m, 2 H), 3.20 - 3.27 (m, 1 H), 3.87 - 3.91 (m, 2 H), 3.91 - 3.99 (m, 2 H), 7.67 (dd, 2 H), 7.92 (dd, 1 H).

**Промежуточное соединение 153**

**1-[2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]пирролидин-2-он**

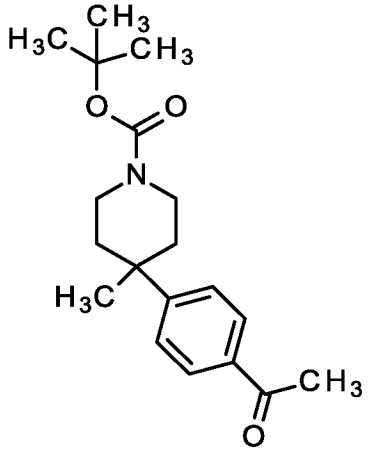


Раствор 70 мг *трет*-бутил 4-[5-(2-оксопирролидин-1-ил)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 152, 182 мкмоль) обрабатывали 0.28 мл ТФУ (3.6 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Растворители удаляли путем ротационного упаривания и реакционную смесь упаривали совместно с толуолом для удаления оставшейся ТФУ. Указанное в заголовке соединение получали в виде ТФУ соли (90 мг) и непосредственно использовали на следующей стадии.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.91 - 2.03 (m, 2 H), 2.04 - 2.13 (m, 2 H), 2.22 - 2.31 (m, 2 H), 3.03 - 3.16 (m, 2 H), 3.32 - 3.45 (m, 3 H), 3.86 - 3.91 (m, 2 H), 7.65 - 7.72 (m, 2 H), 7.95 - 7.98 (m, 1 H).

**Промежуточное соединение 154**

***трет*-бутил 4-(4-ацетилфенил)-4-метилпиперидин-1-карбоксилат**



Получение этого соединения описано в литературе: *J. Am. Chem. Soc.* 2018 140,11317.

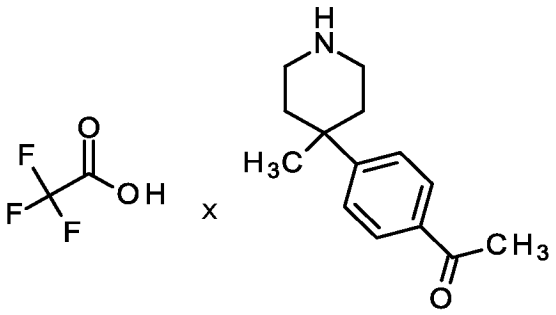
281 мг 1-(4-йодфенил)этан-1-она (1.14 ммоль), 152 мг $Fe(dmp)_3$ (0.25 ммоль), 42 мг Mn (0.76 ммоль) и 27 мг $NiBr_2$(диглима) (76.0 мкмоль, CAS 312696-09-6) помещали в высушенную колбу, вакуумировали и заполняли азотом (3x). Добавляли 3.6 мл 1,2-дихлорэтана с последующим добавлением 280 мг *трет*-бутил 4-метилиденпиперидин-1-карбоксилата (0.76 ммоль) и 3.6 мл 1-метил-2-пирролидинона, и раствор перемешивали при максимальной скорости перемешивания в атмосфере азота в течение 1.5 ч при к.т. Добавляли 132 мг диоксида марганца (1.52 ммоль) и 0.14 мл фенил[(пропан-2-ил)окси]силана (0.76 ммоль) и воздух, и смесь перемешивали при комнатной температуре. Спустя 1 час добавляли второй экв. фенил[(пропан-2-ил)окси]силана (0.14 мл, 0.76 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре.

Реакционную смесь фильтровали через целит, промывали этилацетатом и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Очистку выполняли с помощью колоночной хроматографии (гексан 100 --> гексан:этилацетат 70:30). Продукт получали с выходом 29% (71 мг).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.21 (s, 3 H), 1.35 - 1.40 (m, 10 H), 1.53 - 1.73 (m, 2 H), 1.91 - 2.03 (m, 2 H), 2.56 (s, 3 H), 3.19 - 3.30 (m, 2 H), 3.35 - 3.48 (m, 2 H), 7.51 - 7.56 (m, 2 H), 7.91 (d, 1 H), 7.89 - 7.94 (m, 1 H).

**Промежуточное соединение 155**

**1-[4-(4-метилпиперидин-4-ил)фенил]этан-1-он, соль с трифторуксусной кислотой**

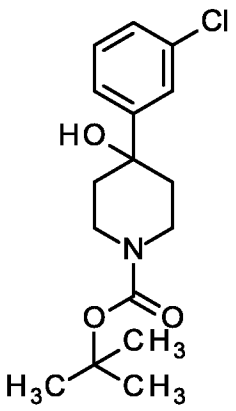


Раствор 65 мг *трет*-бутил 4-(4-ацетилфенил)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 154, 205 мкмоль) в 1.1 мл дихлорметана обрабатывали 0.39 мл ТФУ (5.1 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении и сырой продукт (90 мг) непосредственно использовали на следующей стадии.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.84 - 1.95 (m, 2 H), 2.17 - 2.28 (m, 2 H), 2.55 - 2.59 (m, 3 H), 2.85 - 2.98 (m, 2 H), 3.14 - 3.27 (m, 2 H), 7.53 - 7.58 (m, 2 H), 7.92 - 7.98 (m, 2 H).

**Промежуточное соединение 156**

***трет*-бутил 4-(3-хлорфенил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат**

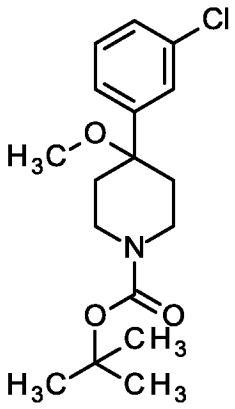


160 мг LiCl (3.76 ммоль) помещали в колбу и сушили в вакууме. Добавляли 7.5 мл бромида 3-хлорфенилмагния (7.5 мл, 0.50 М раствор в ТГФ, 3.8 ммоль) в атмосфере азота, и смесь перемешивали в течение 15 мин. Затем добавляли раствор 250 мг *трет*-бутил 4-оксопиперидин-1-карбоксилата (1.25 ммоль, CAS 79099-07-3) в 6.3 мл ТГФ, и смесь перемешивали в течение 2.5 ч при к.т. Реакционную смесь гасили насыщенным водн. раствором хлорида аммония и экстрагировали 3х этилацетатом. Объединенные орг. слои фильтровали через водоотталкивающий фильтр и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии, используя (дихлорметан 100 --> дихлорметан:этанол: 30). Продукт получали с выходом 59% (241 мг).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.41 (s, 9 H), 1.55 (br d, 2 H), 1.79 (br td, 2 H), 2.98 - 3.22 (m, 2 H), 3.85 (br d, 2 H), 7.26 - 7.30 (m, 1 H), 7.35 (t, 1 H), 7.39 - 7.43 (m, 1 H), 7.53 (t, 1 H).

**Промежуточное соединение 157**

***трет*-бутил 4-(3-хлорфенил)-4-метоксипиперидин-1-карбоксилат**

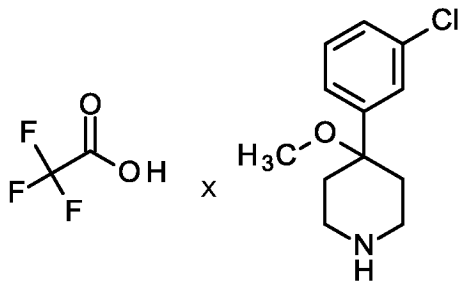



К раствору 240 мг *трет*-бутил 4-(3-хлорфенил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (0.770 ммоль, промежуточное соединение 156) в 4.9 мл ДМФА добавляли 46 мг гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 1.15 ммоль), и смесь перемешивали в течение 5 мин. К реакционной смеси добавляли 96 мкл йодметана (1.5 ммоль, CAS 74-88-4), и ее перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали 3х этилацетатом. Орг. слой фильтровали через WA-фильтр и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии, используя (гексаны / этилацетат с градиентом 0-50%). Продукт получали с выходом 82% (210 мг).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.40 (s, 9 H), 1.75 (td, 2 H), 1.95 (br d, 2 H), 2.90 (s, 3 H), 2.93 - 3.14 (m, 2 H), 3.83 (br d, 2 H), 7.34 - 7.45 (m, 4 H).

**Промежуточное соединение 158**

**4-(3-хлорфенил)-4-метоксипиперидин, соль с трифторуксусной кислотой**

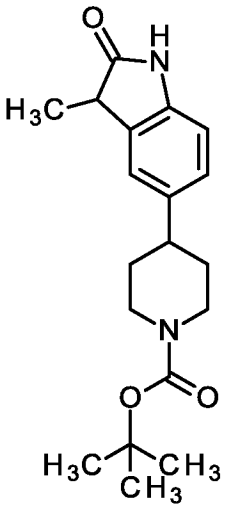


1.2 мл ТФУ добавляли к раствору 210 мг *трет*-бутил 4-(3-хлорфенил)-4-метоксипиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 160, 0.64 ммоль) в 3.3 мл дихлорметана и перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Смесь концентрировали при пониженном давлении и сырой продукт (353 мг) непосредственно использовали на следующей стадии.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.94 - 2.06 (m, 2 H), 2.13 - 2.23 (m, 2 H), 2.87 - 2.94 (m, 3 H), 3.02 - 3.15 (m, 2 H), 3.19 - 3.29 (m, 2 H), 7.33 - 7.38 (m, 1 H), 7.38 - 7.44 (m, 2 H), 7.44 - 7.50 (m, 1 H).

**Промежуточное соединение 159**

***трет*-бутил 4-[3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил]пиперидин-1-карбоксилат**



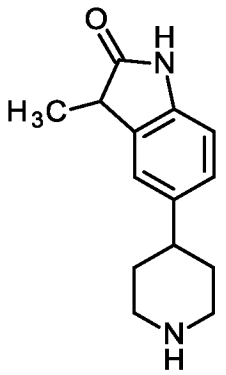
Раствор 150 мг *трет*-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (0.485 ммоль), 110 мг 5-бром-3-метил-1,3-дигидро-2H-индол-2-она (0.485 ммоль) и 0.31 мл воды дегазировали аргоном в течение 5 мин. Затем к раствору добавляли 3.8 мг хлор(2-дициклогексилфосфино-2′,4′,6′-триизопропил-1,1′-бифенил)[2-(2′-амино-1,1′-бифенил)]палладия(II) (4.85 мкмоль) и 309 мг трикалийфосфата (1.46 ммоль), и смесь перемешивали в течение 2 ч при 80°C и в течение 2 д при комнатной температуре. К смеси добавляли 62 мг палладия на угле (10% на угле, 0.058 ммоль) и раствор 305 мг формиата аммония (4.8 ммоль) в 3.9 мл метанола. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали (45 мк фильтр) и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ и объединенные фракции концентрировали при пониженном давлении. Продукт получали с выходом 61% (98 мг).

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]= 1.30 (d, 3H), 1.36 - 1.53 (m, 11H), 1.71 (br d, 2H), 2.55 - 2.92 (m, 4H), 3.97 - 4.17 (m, 2H), 6.72 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 10.23 (s, 1H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.18 мин; МС (ЭРИ - отрицат.): m/z = 329 $[M-H]^-$

**Промежуточное соединение 160**

**3-метил-5-(пиперидин-4-ил)-1,3-дигидро-2H-индол-2-он**



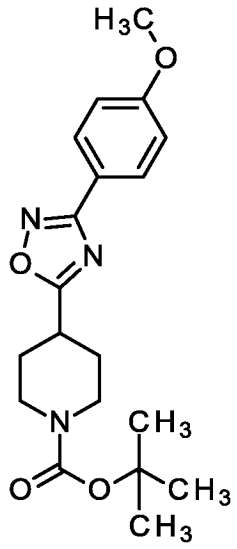
К суспензии 96 мг *трет*-бутил 4-[3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил]пиперидин-1-карбоксилата (0.29 ммоль, промежуточное соединение 159) в 0.42 мл метанола добавляли 0.36 мл 4 н. раствора хлористоводородной кислоты в диоксане (CAS 7647-01-0). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре до полного израсходования исходного вещества

(СВЭЖХ-МС). Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и сырой продукт непосредственно использовали на следующей стадии (87 мг).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 0.77 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 231 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 161**

***трет*-бутил 4-[3-(4-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-карбоксилат**

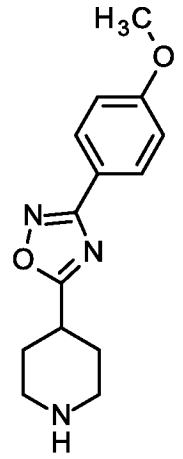


Раствор 1.66 г 1-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (7.22 ммоль), 800 мг N-гидрокси-4-метоксибензол-1-карбоксимидамида (4.81 ммоль), 4.3 мл раствора ангидрида 1-пропанфосфоновой кислоты (50 % в этилацетате, 7.2 ммоль; CAS 68957-94-8) и 2 мл триэтиламина (14 ммоль) в 33 мл этилацетата нагревали до 80°C в течение 6 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой и соляным раствором, сушили и растворители упаривали. Сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (дихлорметан/0% метанола – 2% метанола). Продукт получали с выходом 31% (840 мг).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.25 - 1.51 (m, 9 H), 1.54 - 1.77 (m, 2 H), 1.97 - 2.17 (m, 3 H), 2.82 - 3.17 (m, 2 H), 3.78 - 3.87 (m, 3 H), 3.89 - 4.07 (m, 2 H), 6.98 - 7.22 (m, 2 H), 7.79 - 8.03 (m, 2 H).

**Промежуточное соединение 162**

**4-[3-(4-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин**

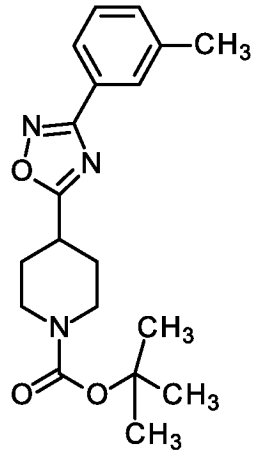


Раствор 830 мг *трет*-бутил 4-[3-(4-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 161, 2.31 ммоль) в 15 мл дихлорметана обрабатывали 1.8 мл трифторуксусной кислоты (23 ммоль) и перемешивали при к.т. до полного превращения исходного вещества. Растворители упаривали и сырой продукт непосредственно использовали на следующей стадии.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.90 - 2.03 (m, 2 H), 2.21 - 2.31 (m, 2 H), 3.02 - 3.15 (m, 2 H), 3.32 - 3.42 (m, 2 H), 3.48 (tt, 1 H), 3.81 - 3.86 (m, 3 H), 7.07 - 7.15 (m, 2 H), 7.90 - 8.00 (m, 2 H).

**Промежуточное соединение 163**

***трет*-бутил 4-[3-(3-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-карбоксилат**

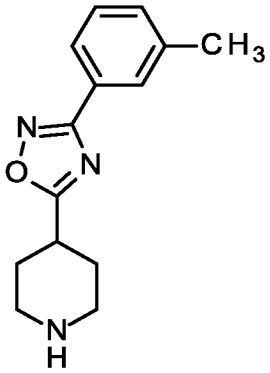


Реакцию проводили по аналогии с реакцией получения промежуточного соединения 161, используя 1.66 г 1-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (7.22 ммоль, CAS 84358-13-4) и 723 мг N-гидрокси-3-метилбензол-1-карбоксимидамида (4.81 ммоль, CAS 40067-82-1). Продукт получали с выходом 23% (600 мг).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.34 - 1.45 (m, 9 H), 1.60 - 1.77 (m, 2 H), 2.02 - 2.14 (m, 2 H), 2.36 - 2.42 (m, 3 H), 2.89 - 3.09 (m, 2 H), 3.89 - 4.00 (m, 2 H), 7.37 - 7.48 (m, 2 H), 7.75 - 7.85 (m, 2 H).

**Промежуточное соединение 164**

**4-[3-(3-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин**

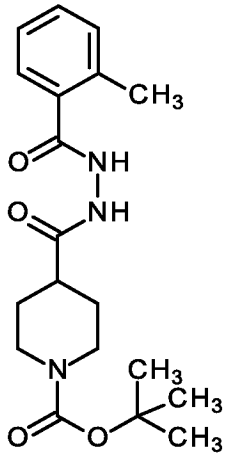


Реакцию проводили по аналогии с реакцией получения промежуточного соединения 162 с использованием 600 мг *трет*-бутил 4-[3-(3-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-карбоксилата (1.75 ммоль, промежуточное соединение 163).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.84 - 2.10 (m, 2 H), 2.14 - 2.34 (m, 2 H), 2.35 - 2.44 (m, 3 H), 2.95 - 3.19 (m, 2 H), 3.33 - 3.43 (m, 2 H), 3.43 - 3.65 (m, 1 H), 7.30 - 7.60 (m, 2 H), 7.74 - 7.91 (m, 2 H).

**Промежуточное соединение 165**

***трет*-бутил 4-[2-(2-метилбензоил)гидразинкарбонил]пиперидин-1-карбоксилат**

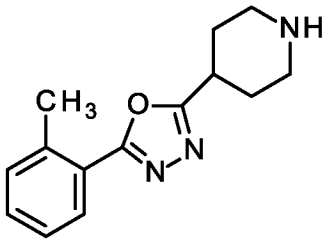


К раствору 2 г 1-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (2.00 г, 8.72 ммоль) в 50 мл ДМФА добавляли 4.6 мл диизопропилэтиламина (26 ммоль), 4.98 г HATU (13.1 ммоль, CAS 148893-10-1) и 1.44 г 2-метилбензогидразида (9.60 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водой, слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2x). Объединенные органические слои упаривали и сырой продукт непосредственно использовали на следующей стадии (включая оставшиеся реагенты и побочные продукты).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.38 - 1.43 (m, 10 H), 1.43 - 1.53 (m, 2 H), 1.72 (br dd, 2 H), 2.34 - 2.38 (m, 3 H), 2.43 (tt, 1 H), 2.70 - 2.89 (m, 2 H), 3.95 (br d, 2 H), 7.20 - 7.30 (m, 2 H), 7.31 - 7.41 (m, 2 H), 9.89 (d, 1 H), 9.97 (d, 1 H).

**Промежуточное соединение 166**

**4-[5-(2-метилфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин**

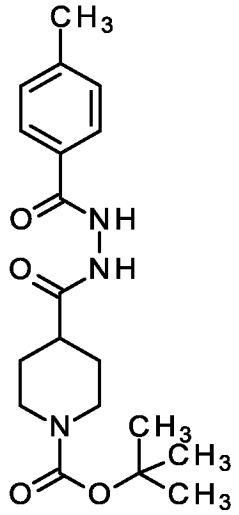


К раствору 2.2 г *трет*-бутил 4-[2-(2-метилбензоил)гидразинкарбонил]пиперидин-1-карбоксилата (6.09 ммоль, промежуточное соединение 165) в 60 мл ацетонитрила добавляли 5.7 мл фосфорилхлорида (61 ммоль, 10025-87-3). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 7 ч. Реакционную смесь выливали на воду и обрабатывали твердым карбонатом натрия до pH>7. Смесь экстрагировали этилацетатом (3x) и объединенные органические слои промывали соляным раствором и водой. Органический слой сушили и растворители удаляли в вакууме. Получали 1.6 г указанного в заголовке соединения.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.59 - 1.72 (m, 2 H), 1.93 - 2.01 (m, 2 H), 2.55 - 2.65 (m, 5 H), 2.89 - 3.07 (m, 2 H), 3.11 (s, 1 H), 7.37 - 7.52 (m, 3 H), 7.88 (dd, 1 H).

**Промежуточное соединение 167**

***трет*-бутил 4-[2-(4-метилбензоил)гидразинкарбонил]пиперидин-1-карбоксилат**

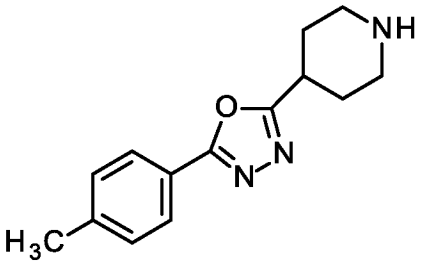


Реакцию проводили по аналогии с реакцией получения промежуточного соединения 165 с использованием 2 г 1-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (8.72 ммоль) и 1.44 г 4-метилбензогидразида (9.60 ммоль). Получали 3 г указанного в заголовке соединения.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.37 - 1.52 (m, 11 H), 1.67 - 1.76 (m, 2 H), 2.36 (s, 3 H), 2.40 - 2.48 (m, 1 H), 2.68 - 2.90 (m, 2 H), 3.96 (br d, 2 H), 7.29 (d, 2 H), 7.75 - 7.79 (m, 2 H), 9.87 (br s, 1 H), 10.23 (br s, 1 H).

**Промежуточное соединение 168**

**4-[5-(4-метилфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин**

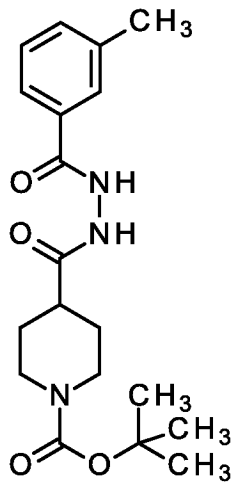


К раствору 2.8 г *трет*-бутил 4-[2-(4-метилбензоил)гидразинкарбонил]пиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 167) в 60 мл ацетонитрила добавляли 10.8 мл фосфорилхлорида. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 10 ч. Реакционную смесь выливали в воду и обрабатывали твердым карбонатом натрия до pH>7. Смесь экстрагировали этилацетатом (3x) и объединенные органические слои промывали соляным раствором и водой. Органический слой сушили и растворители удаляли в вакууме. Получали 1.7 г указанного в заголовке соединения.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.56 - 1.75 (m, 2 H), 1.88 - 2.01 (m, 2 H), 2.37 - 2.42 (m, 3 H), 2.55 - 2.65 (m, 2 H), 2.91 - 3.03 (m, 2 H), 3.03 - 3.15 (m, 1 H), 7.34 - 7.45 (m, 2 H), 7.82 - 7.91 (m, 2 H).

**Промежуточное соединение 169**

***трет*-бутил 4-[2-(3-метилбензоил)гидразинкарбонил]пиперидин-1-карбоксилат**

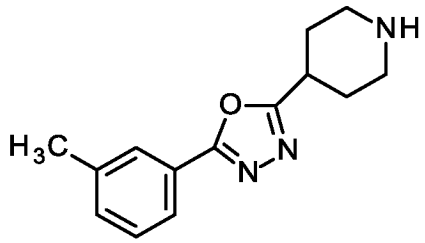


Реакцию проводили по аналогии с реакцией получения промежуточного соединения 165 с использованием 2 г 1-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (2.00 г, 8.72 ммоль) и 1.44 г 4-метилбензогидразида (9.60 ммоль). Получали 3 г указанного в заголовке соединения.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.37 - 1.53 (m, 11 H), 1.68 - 1.75 (m, 2 H), 2.35 - 2.38 (m, 3 H), 2.41 - 2.47 (m, 1 H), 2.70 - 2.89 (m, 2 H), 3.94 (br s, 2 H), 7.34 - 7.40 (m, 2 H), 7.61 - 7.67 (m, 1 H), 7.67 - 7.73 (m, 1 H), 9.84 - 9.95 (m, 1 H), 10.19 - 10.33 (m, 1 H).

**Промежуточное соединение 170**

**4-[5-(3-метилфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин**

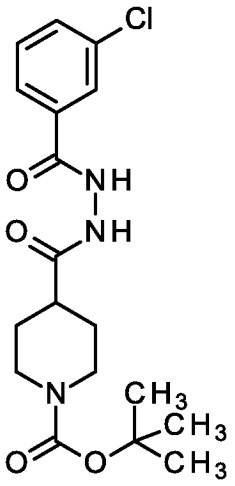



К раствору 3 г *трет*-бутил 4-[2-(3-метилбензоил)гидразинкарбонил]пиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 169) в 83 мл ацетонитрила добавляли 7.7 мл фосфорилхлорида. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 30 ч. Реакционную смесь выливали в воду и обрабатывали твердым карбонатом натрия до pH>7. Смесь экстрагировали этилацетатом (3x) и объединенные органические слои промывали соляным раствором и водой. Органический слой сушили и растворители удаляли в вакууме. Получали 350 мг указанного в заголовке соединения.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.58 - 1.71 (m, 2 H), 1.92 - 2.01 (m, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 2.55 - 2.64 (m, 2 H), 2.90 - 3.05 (m, 2 H), 3.09 (s, 1 H), 7.40 - 7.45 (m, 1 H), 7.45 - 7.51 (m, 1 H), 7.76 - 7.80 (m, 1 H), 7.80 - 7.84 (m, 1 H).

**Промежуточное соединение 171**

***трет*-бутил 4-[2-(3-хлорбензоил)гидразинкарбонил]пиперидин-1-карбоксилат**

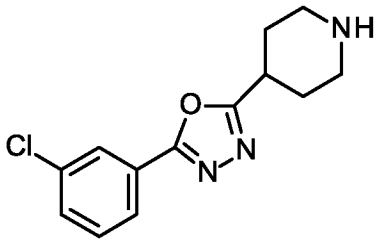


Реакцию проводили по аналогии с реакцией получения промежуточного соединения 165 с использованием 2 г 1-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (8.72 ммоль) и 1.64 г 3-хлорбензогидразида (9.6 ммоль). Получали 2.8 г указанного в заголовке соединения.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.35 - 1.42 (m, 10 H), 1.42 - 1.54 (m, 2 H), 1.67 - 1.77 (m, 2 H), 2.41 - 2.48 (m, 1 H), 3.90 - 4.01 (m, 2 H), 7.51 - 7.57 (m, 1 H), 7.62 - 7.68 (m, 1 H), 7.80 - 7.85 (m, 1 H), 7.88 - 7.91 (m, 1 H).

**Промежуточное соединение 172**

**4-[5-(3-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин**



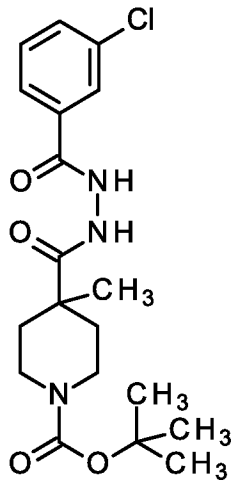
К раствору 2.5 г *трет*-бутил 4-[2-(3-хлорбензоил)гидразинкарбонил]пиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 171) в 25 мл ацетонитрила добавляли 6.1 мл фосфорилхлорида. Реакционную смесь перемешивали при 105°C в течение 10 ч. Реакционную смесь выливали в воду и обрабатывали твердым карбонатом натрия до pH>7. Смесь экстрагировали этилацетатом (3x) и объединенные органические слои

промывали соляным раствором и водой. Органический слой сушили и растворители удаляли в вакууме. Получали 700 мг указанного в заголовке соединения.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.88 - 1.99 (m, 3 H), 2.12 - 2.22 (m, 2 H), 2.89 - 3.00 (m, 2 H), 3.20 - 3.26 (m, 3 H), 3.34 - 3.37 (m, 1 H), 7.61 - 7.68 (m, 1 H), 7.69 - 7.75 (m, 1 H), 7.91 - 8.02 (m, 2 H).

**Промежуточное соединение 173**

***трет*-бутил 4-[2-(3-хлорбензоил)гидразинкарбонил]-4-метилпиперидин-1-карбоксилат**

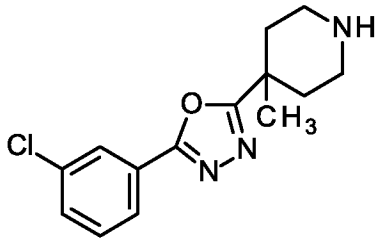


Реакцию проводили по аналогии с реакцией получения промежуточного соединения 165 с использованием 2 г 1-(*трет*-бутоксикарбонил)-4-метилпиперидин-4-карбоновой кислоты (8.22 ммоль) и 1.54 г 3-хлорбензогидразида (9.04 ммоль). Получали 3.5 г указанного в заголовке соединения.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.18 - 1.23 (m, 3 H), 1.37 - 1.51 (m, 10 H), 2.00 - 2.12 (m, 2 H), 3.00 - 3.20 (m, 3 H), 3.53 - 3.68 (m, 2 H), 7.49 - 7.60 (m, 1 H), 7.63 - 7.72 (m, 1 H), 7.80 - 7.95 (m, 2 H), 9.61 - 9.85 (m, 1 H), 10.35 - 10.49 (m, 1 H).

**Промежуточное соединение 174**

**4-[5-(3-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-4-метилпиперидин**

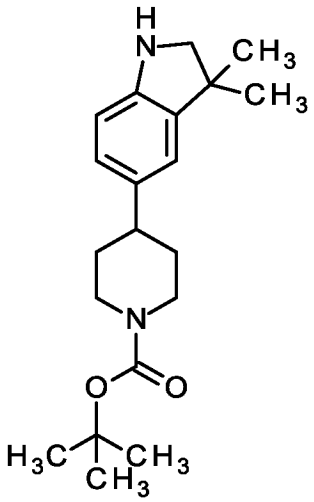


К раствору 3.5 г *трет*-бутил 4-[2-(3-хлорбензоил)гидразинкарбонил]-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 173) в 34 мл ацетонитрила добавляли 8.2 мл фосфорилхлорида. Реакционную смесь перемешивали при 105°C в течение 10 ч. Реакционную смесь выливали в воду и обрабатывали твердым карбонатом натрия до pH>7. Смесь экстрагировали дихлорметаном (3x) и объединенные органические слои промывали соляным раствором и водой. Органический слой сушили и растворители удаляли в вакууме. Получали 150 мг указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.01 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 277 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 175**

***трет*-бутил 4-(3,3-диметил-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат**



Реакцию проводили по аналогии с реакцией получения промежуточного соединения 159 с использованием 150 мг *трет*-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (485 мкмоль) и 110 мг 5-бром-3,3-диметил-2,3-дигидро-1H-индола (485 мкмоль).

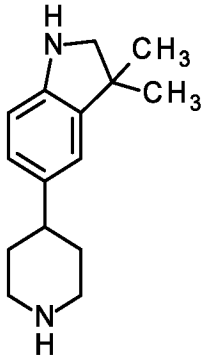
Продукт очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ, и получали целевое соединение с выходом 28% (53 мг).

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]= 1.18 (s, 6H), 1.32 - 1.47 (m, 11H), 1.68 (br d, 2H), 2.63 - 2.89 (m, 2H), 3.14 (d, 2H), 4.03 (br d, 2H), 5.34 (s, 1H), 6.33 (d, 1H), 6.41 (dd, 1H), 6.86 (d, 1H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.45 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 331 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 176**

**3,3-диметил-5-(пиперидин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-индол**

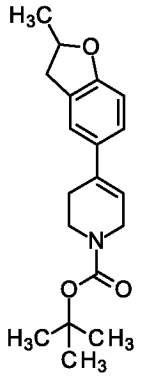


К раствору 50 мг *трет*-бутил 4-(3,3-диметил-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (151 мкмоль, промежуточное соединение 175) в 1.5 мл дихлорметана добавляли 0.12 мл трифторуксусной кислоты (1.5 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре до достижения полного превращения исходного вещества. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и непосредственно использовали на следующей стадии.

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.15 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 231 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 177**

***трет*-бутил 4-[2-метил-2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил]пиперидин-1-карбоксилат**



100 мг *трет*-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (0.323 ммоль), 69 мг 5-бром-2-метил-2,3-дигидро-1-бензофурана (0.323 ммоль), 69 мг карбоната натрия (0.65 ммоль) и 24 мг (1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен)-дихлорпалладия(II) (32.3 мкмоль; CAS 72287-26-4) помещали в MB пробирку и продували газообразным азотом. Добавляли 1.4 мл 1,4-диоксана и 0.26 мл воды, и смесь перемешивали в течение 2 ч при 80°C.

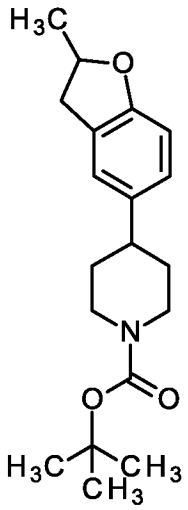
Реакционную смесь упаривали, к остатку добавляли 1 мл воды и дихлорметан, и водный слой экстрагировали дихлорметаном (3x).

Объединенные органические слои промывали соляным раствором, фильтровали через водоотталкивающий фильтр и упаривали. Продукт очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ и использовали с небольшим количеством загрязнений на следующей стадии.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.33 - 1.41 (m, 6 H), 1.42 (s, 9 H), 2.40 (br d, 2 H), 2.76 (dd, 1 H), 3.24 - 3.31 (m, 1 H), 3.50 (br t, 2 H), 3.91 - 4.00 (m, 2 H), 4.84 - 4.95 (m, 1 H), 5.97 (br s, 1 H), 6.67 (d, 1 H), 7.14 (dd, 1 H), 7.27 (d, 1 H).

**Промежуточное соединение 178**

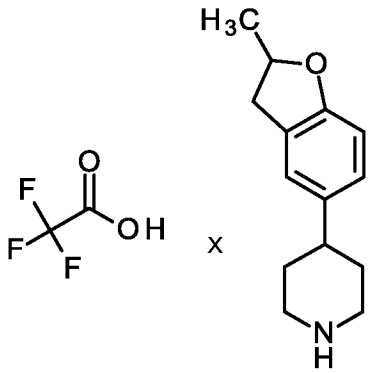
***трет*-бутил 4-[2-метил-2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил]пиперидин-1-карбоксилат**



К раствору 100 мг *трет*-бутил 4-[2-метил-2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил]-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (317 мкмоль, промежуточное соединение 177) в 6.5 мл метанола добавляли 34 мг 10% Pd/C (32 мкмоль) под аргоном. Атмосферу заменяли водородом и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4.5 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали этанолом. Растворитель упаривали и сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии, используя смеси дихлорметан : этанол 100:0 – дихлорметан: этанол 90:10. Продукт использовали на следующей стадии.

**Промежуточное соединение 179**

**4-[2-метил-2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил]пиперидин, соль с трифторуксусной кислотой**

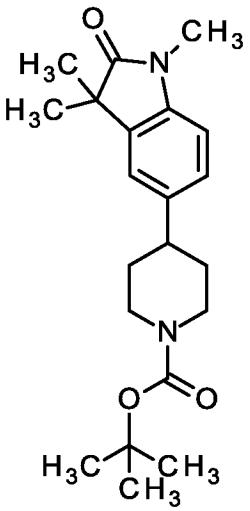


0.3 мл ТФУ добавляли к раствору *трет*-бутил 4-[2-метил-2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил]пиперидин-1-карбоксилата (50.0 мг, включая загрязнения, промежуточное соединение 178) в 0.81 мл дихлорметана, и смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и сырой продукт непосредственно использовали на следующей стадии.

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.23 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 218 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 180**

***трет*-бутил 4-(1,3,3-триметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат**



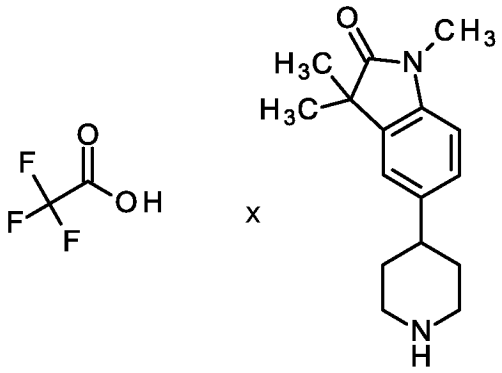
Получали по аналогии с промежуточным соединением 159 с использованием 100 мг *трет*-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (0.32 ммоль) и 82 мг 5-бром-1,3,3-триметил-1,3-дигидро-2H-индол-2-она (0.32 ммоль, CAS 72451-22-0).

Продукт получали с выходом 84% (109 мг).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.24 (s, 6 H), 1.41 (s, 9 H), 1.45 - 1.55 (m, 2 H), 1.72 (br d, 2 H), 2.58 - 2.69 (m, 1 H), 2.78 (br s, 2 H), 3.10 (s, 3 H), 4.02 - 4.13 (m, 2 H), 6.90 (d, 1 H), 7.12 (dd, 1 H), 7.26 (d, 1 H).

**Промежуточное соединение 181**

**1,3,3-триметил-5-(пиперидин-4-ил)-1,3-дигидро-2H-индол-2-он, соль с трифторуксусной кислотой**

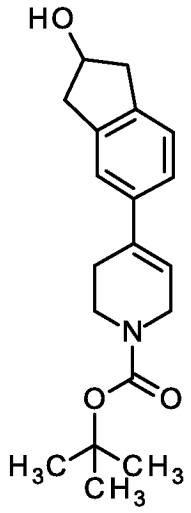


К раствору 105 мг *трет*-бутил 4-(1,3,3-триметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (0.3 ммоль, промежуточное соединение 180) в 1.5 мл дихлорметана добавляли ТФУ, и смесь перемешивали в течение 1.5 ч при комнатной температуре.

Смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный в результате сырой продукт непосредственно использовали на следующей стадии.

**Промежуточное соединение 182**

***трет*-бутил 4-(2-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат**



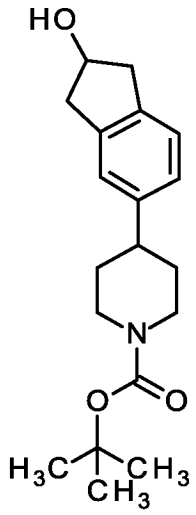
Получали по аналогии с промежуточным соединением 159 с использованием 100 мг *трет*-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (0.323 ммоль) и 69 мг 5-бром-2,3-

дигидро-1H-инден-2-ола (0.323 ммоль). Двойная связь не была восстановлена в данной реакции, ее восстановление выполняли на следующей стадии.

Очищали с помощью колоночной хроматографии (дихлорметан 100 --> дихлорметан : EtOH 90:10). Продукт получали с выходом 75% (72 мг).

**Промежуточное соединение 183**

***трет*-бутил 4-(2-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат**



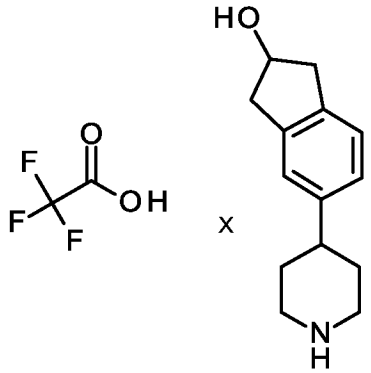
Pd/C добавляли в атмосфере азота к 85 мг *трет*-бутил 4-(2-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (269 мкмоль, промежуточное соединение 182) в 5 мл метанола. Смесь вакуумировали и заполняли водородом и перемешивали в течение 3.5 ч в атмосфере водорода при к.т.

Снова в атмосфере азота добавляли Pd/C, и смесь перемешивали в течение 4 ч в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали через целит, промывали с помощью MeOH и упаривали. Продукт получали с выходом 76% (72 мг).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.37 - 1.52 (m, 11 H), 1.70 (br d, 2 H), 2.56 - 2.72 (m, 3 H), 2.72 - 2.88 (m, 2 H), 2.94 - 3.05 (m, 2 H), 3.99 - 4.11 (m, 2 H), 4.43 - 4.52 (m, 1 H), 4.82 (br d, 1 H), 6.97 (d, 1 H), 7.04 - 7.08 (m, 1 H), 7.08 - 7.13 (m, 1 H).

**Промежуточное соединение 184**

**5-(пиперидин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ол, соль с трифторуксусной кислотой**

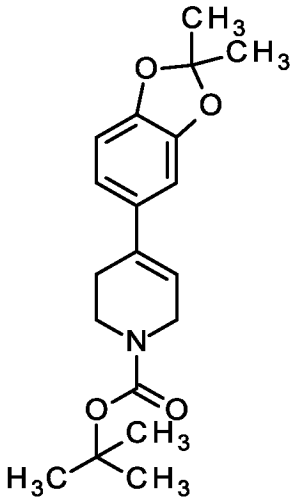


0.42 мл ТФУ добавляли к раствору 70 мг *трет*-бутил 4-(2-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (221 мкмоль, промежуточное соединение 183) в 1.1 мл дихлорметана, и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После полного израсходования исходного вещества реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и сырой продукт (166 мг) непосредственно использовали на следующей стадии.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.68 - 1.84 (m, 2 H), 1.90 (br s, 2 H), 2.76 - 2.87 (m, 1 H), 2.94 - 3.15 (m, 4 H), 3.30 - 3.44 (m, 4 H), 5.74 (s, 1 H), 7.03 - 7.09 (m, 1 H), 7.12 - 7.17 (m, 1 H), 7.21 - 7.29 (m, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 8.24 - 8.44 (m, 1 H).

**Промежуточное соединение 185**

***трет*-бутил 4-(2,2-диметил-2H-1,3-бензодиоксол-5-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат**

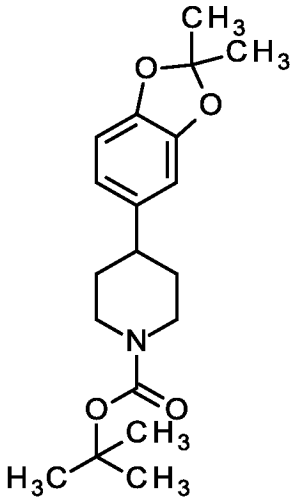


Получали по аналогии с промежуточным соединением 159 с использованием 285 мг *трет*-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (0.92 ммоль) и 201 мг 5-бром-2,2-диметил-2H-1,3-бензодиоксола (0.88 ммоль). Гидрирование двойной связи не имело места в данной реакции, его выполняли с сырым продуктом (198 мг) на следующей стадии.

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.52 мин; МС (ЭРИ - отрицат.): m/z = 331 [M].

**Промежуточное соединение 186**

***трет*-бутил 4-(2,2-диметил-2H-1,3-бензодиоксол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат**

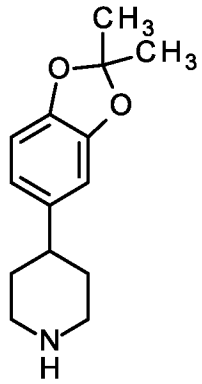


Получали по аналогии с промежуточным соединением 188 с использованием 198 мг *трет*-бутил 4-(2,2-диметил-2H-1,3-бензодиоксол-5-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (0.6 ммоль, промежуточное соединение 185). Сырой продукт (183 мг) непосредственно использовали на следующей стадии.

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.50 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 334 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 187**

**4-(2,2-диметил-2H-1,3-бензодиоксол-5-ил)пиперидин**



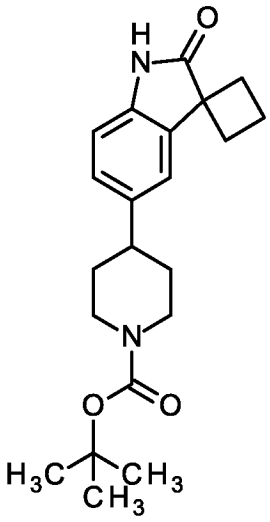
К раствору 183 мг *трет*-бутил 4-(2,2-диметил-2H-1,3-бензодиоксол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (0.55 ммоль) в 0.8 мл метанола добавляли хлортриметилсилан (350 мкл, 2.7 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и сушили в течение ночи в высоком вакууме.

Сырой продукт очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ. Продукт получали с выходом 49% (90 мг, чистота 70%).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.22 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 234 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 188**

***трет*-бутил 4-(2'-оксо-1',2'-дигидроспиро[циклобутан-1,3'-индол]-5'-ил)пиперидин-1-карбоксилат**



Получали по аналогии с промежуточным соединением 159 с использованием 150 мг *трет*-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (0.49 ммоль) и 122 мг 5'-бромспиро[циклобутан-1,3'-индол]-2'(1'H)-она (0.49 ммоль).

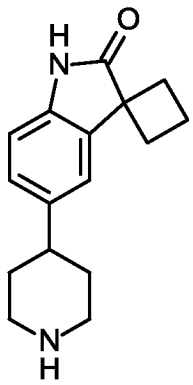
Продукт очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ, и получали 109 мг целевого соединения.

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]= 1.36 - 1.50 (m, 11H), 1.72 (br d, 2H), 2.10 - 2.29 (m, 4H), 2.34 - 2.43 (m, 2H), 2.59 - 2.69 (m, 1H), 2.78 (br s, 2H), 4.05 (br d, 2H), 6.62 (d, 1H), 6.86 (dd, 1H), 7.44 (d, 1H), 10.17 (s, 1H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.31 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 357 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 189**

**5'-(пиперидин-4-ил)спиро[циклобутан-1,3'-индол]-2'(1'H)-он**

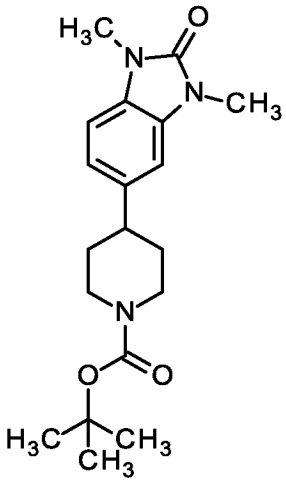


Получали по аналогии с промежуточным соединением 187 с использованием промежуточного соединения 188. Сырой продукт (75 мг) непосредственно использовали на следующей стадии.

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 0.96 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 257 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 190**

***трет*-бутил 4-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат**

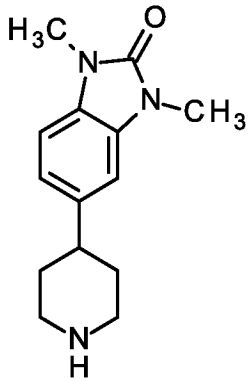


Получали по аналогии с промежуточным соединением 159 с использованием 80 мг *трет*-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (0.49 ммоль) и 50 мг 5-бром-1,3-диметил-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-она (207 мкмоль).

Сырой продукт непосредственно использовали на следующей стадии (88 мг).

**Промежуточное соединение 191**

**1,3-диметил-5-(пиперидин-4-ил)-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-он**



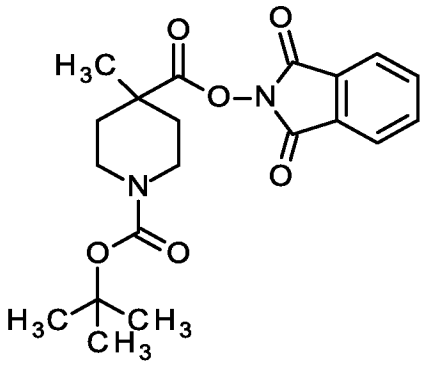
К раствору 86 мг *трет*-бутил 4-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (0.25 ммоль) в 0.26 мл метанола добавляли 0.31 мл 4 н. HCl в диоксане. Смесь перемешивали в течение 2 дней при комнатной температуре. После полного израсходования исходного вещества смесь концентрировали при пониженном давлении. Продукт очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ и целевой продукт получали с выходом 65% (44 мг).

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]= 1.66 - 1.90 (m, 4H), 2.73 - 2.92 (m, 3H), 3.26 (br d, 2H), 3.32 (s, 3H), 6.93 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 8.35 (s, 1H).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 0.49 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 246 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 192**

***трет*-бутил 4-{[(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)окси]карбонил}-4-метилпиперидин-1-карбоксилат**

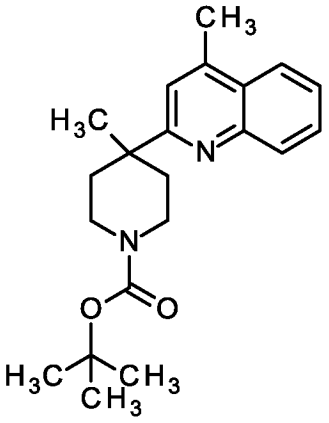


К энергично перемешиваемой суспензии 500 мг 1-(*трет*-бутоксикарбонил)-4-метилпиперидин-4-карбоновой кислоты (2.06 ммоль), 369 мг 2-гидрокси-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-диона (2.26 ммоль) и 25 мг 4-диметиламинопиридина (0.2 ммоль) в 15 мл дихлорметана по каплям добавляли 0.35 мл DIC (2.3 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре (контроль с помощью ТСХ, гексан / этилацетат 4:1). Суспензию фильтровали и промывали дихлорметаном. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии. Продукт получали в виде белого твердого вещества с выходом 97% (808 мг).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.38 - 1.47 (m, 12 H), 1.55 (ddd, 2 H), 2.07 (br d, 2 H), 3.01 (br s, 2 H), 3.71 - 3.84 (m, 2 H), 7.91 - 8.05 (m, 4 H).

**Промежуточное соединение 193**

***трет*-бутил 4-метил-4-(4-метилхинолин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат**



В МВ пробирку загружали 100 мг *трет*-бутил 4-{[(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)окси]карбонил}-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (257 мкмоль), 9 мг трифенилфосфина (34 мкмоль) и 2.6 мг йодида натрия (17.2 мкмоль). Атмосферу заменяли аргоном. Добавляли растворители, и смесь барботировали аргоном в течение 5 мин.

После этого добавляли 23 мкл 4-метилхинолина (170 мкмоль) и 13 мкл ТФУ (170 мкмоль).

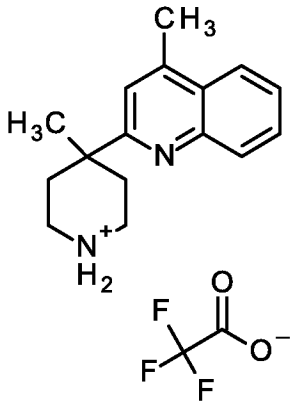
МВ пробирку помещали в реактор Hepatochem, где смесь облучали 40 Вт светодиодной лампой Kessil Blue в течение 16 ч. Добавляли воду, и смесь три раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои фильтровали через гидрофобный фильтр и растворитель упаривали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии, и целевой продукт получали в виде бесцветного масла (50 мг, выход 56%).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.28 (s, 3 H), 1.38 (s, 9 H), 1.64 (ddd, 2 H), 2.29 - 2.38 (m, 2 H), 2.68 (d, 3 H), 3.14 (br s, 2 H), 3.55 (ddd, 2 H), 7.53 (d, 1 H), 7.57 (ddd, 1 H), 7.71 (ddd, 1 H), 7.93 (dd, 1 H), 8.04 (dd, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.35 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 341 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 194**

**трифторацетат 4-метил-4-(4-метилхинолин-2-ил)пиперидин-1-ия**

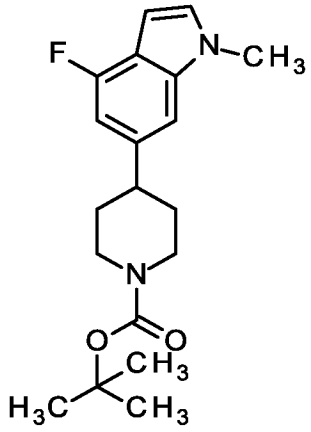


50 мг *трет*-бутил 4-метил-4-(4-метилхинолин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (147 мкмоль) растворяли в 0.94 мл дихлорметана и добавляли 0.34 мл ТФУ (4.4 ммоль). Смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Растворитель упаривали при пониженном давлении и сырой продукт непосредственно использовали на следующей стадии.

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.34 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 241 [M].

**Промежуточное соединение 195**

***трет*-бутил 4-(4-фтор-1-метил-1H-индол-6-ил)пиперидин-1-карбоксилат**



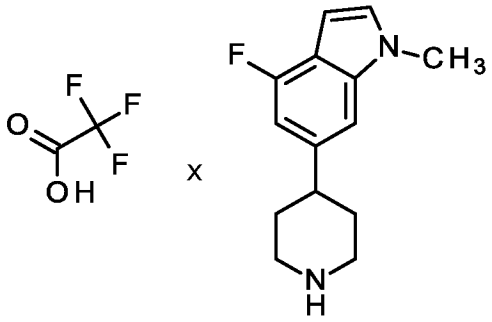
Получали по аналогии с промежуточным соединением 159 с использованием 200 мг *трет*-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (0.65 ммоль) и 140 мг 6-бром-4-фтор-1-метил-1H-индола (0.61 ммоль). Сырой продукт (270 мг) непосредственно использовали на следующей стадии.

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]= 1.42 (s, 9H), 1.57 (qd, 2H), 1.80 (br d, 2H), 2.71 - 2.94 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.04 - 4.17 (m, 2H), 6.40 (dd, 1H), 6.73 (dd, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.30 (d, 1H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.49 мин; МС (ЭРИ - отрицат.): m/z = 331 $[M-H]^-$.

**Промежуточное соединение 196**

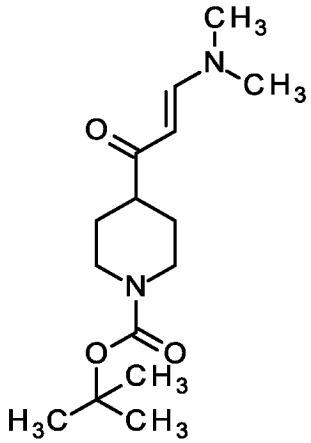
**4-фтор-1-метил-6-(пиперидин-4-ил)-1H-индол, соль с трифторуксусной кислотой**



К раствору 270 мг *трет*-бутил 4-(4-фтор-1-метил-1H-индол-6-ил)пиперидин-1-карбоксилата (0.81 ммоль) в 5.2 мл дихлорметана добавляли 0.63 мл ТФУ (8.1 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь концентрировали при пониженном давлении и упаривали 3x с толуолом. Сырой продукт (346 мг) непосредственно использовали на следующей стадии без очистки.

**Промежуточное соединение 197**

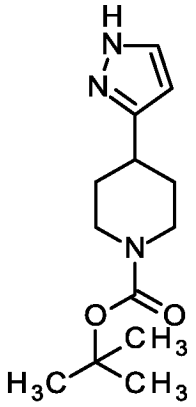
***трет*-бутил 4-[(2E)-3-(диметиламино)проп-2-еноил]пиперидин-1-карбоксилат**



Раствор 700 мг *трет*-бутил 4-ацетилпиперидин-1-карбоксилата (3.08 ммоль) в 10 мл 1,1-диметокси-N,N-диметилметанамина перемешивали при 110°C в течение 2 дней. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и сырой продукт (1 г) непосредственно использовали на следующей стадии.

**Промежуточное соединение 198**

***трет*-бутил 4-(1H-пиразол-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат**

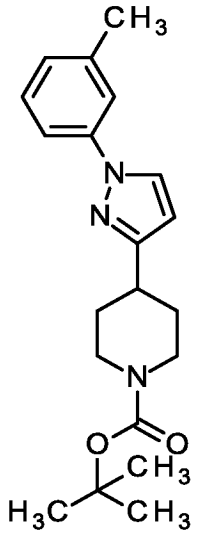


0.23 мл моногидрата гидразина (4.8 ммоль, CAS 7803-57-8) добавляли к раствору 900 мг *трет*-бутил 4-[(2E)-3-(диметиламино)проп-2-еноил]пиперидин-1-карбоксилата (3.19 ммоль, промежуточное соединение 197) в 18 мл этанола при 15°C. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 85°C, а за ходом реакции следили с помощью ТСХ (дихлорметан:этанол 9:1; окрашивание перманганатом калия). Реакционную смесь упаривали и сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (дихлорметан 100 --> дихлорметан:этанол 90:10). Продукт получали с выходом 78% (624 мг).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.40 (s, 9 H), 1.44 (dd, 2 H), 1.84 (br d, 2 H), 2.72 - 2.96 (m, 3 H), 3.96 (br d, 2 H), 6.05 (br d, 1 H), 7.22 - 7.68 (m, 1 H), 12.50 (br d, 1 H).

**Промежуточное соединение 199**

***трет*-бутил 4-[1-(3-метилфенил)-1H-пиразол-3-ил]пиперидин-1-карбоксилат**

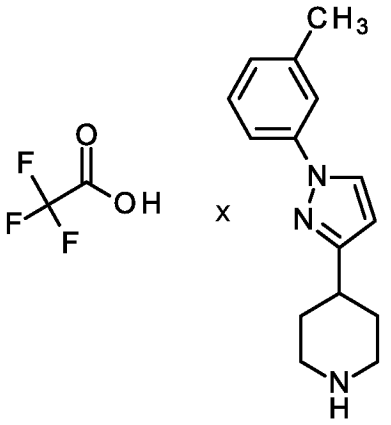


50 мг *трет*-бутил 4-(1H-пиразол-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата (0.2 ммоль, промежуточное соединение 198), 54 мг (3-метилфенил)бороновой кислоты (0.4 ммоль), 54 мг ацетата Cu(II) (298 мкмоль; CAS 142-71-2) и 150 мг активированных молекулярных сит помещали в колбу. Добавляли раствор 32 мкл пиридина (400 мкмоль) в 2.4 мл дихлорметана, и смесь перемешивали в течение 2 дней в атмосфере кислорода. Смесь фильтровали через целит и его промывали с помощью MeOH и небольшим количеством дихлорметана. Фильтрат упаривали и сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (гексан 100 --> гексан:этилацетат 50:50). Продукт получали с выходом 88% (63 мг).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.41 (s, 9 H), 1.45 - 1.58 (m, 2 H), 1.90 (br dd, 2 H), 2.36 (s, 3 H), 2.84 (m, 3 H), 3.95 - 4.01 (m, 2 H), 6.40 (d, 1 H), 7.07 (d, 1 H), 7.33 (t, 1 H), 7.54 - 7.60 (m, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 8.35 (d, 1 H).

**Промежуточное соединение 200**

**4-[1-(3-метилфенил)-1H-пиразол-3-ил]пиперидин, соль с трифторуксусной кислотой**

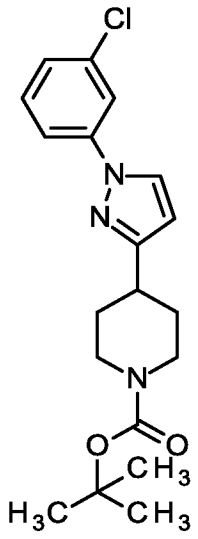


К раствору 60 мг *трет*-бутил 4-[1-(3-метилфенил)-1H-пиразол-3-ил]пиперидин-1-карбоксилата (176 мкмоль, промежуточное соединение 199) в 0.9 мл дихлорметана добавляли 0.34 мл ТФУ. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до полного израсходования исходного вещества. Сырой продукт (99 мг) непосредственно использовали на следующей стадии.

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.45 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 342 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 201**

***трет*-бутил 4-[1-(3-хлорфенил)-1H-пиразол-3-ил]пиперидин-1-карбоксилат**



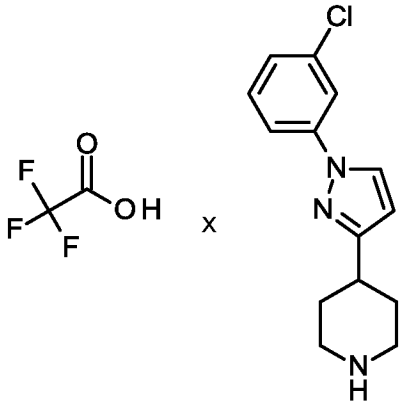
Получали по аналогии с промежуточным соединением 199 с использованием 70 мг *трет*-бутил 4-(1H-пиразол-3-ил)пиперидин-1-

карбоксилата (279 мкмоль, промежуточное соединение 198) и 87 мг (3-хлорфенил)бороновой кислоты (0.56 ммоль). Продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (гексан 100 --> гексан:этилацетат 50:50), и целевой продукт получали с выходом 92% (95 мг).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.41 (s, 9 H), 1.45 - 1.59 (m, 2 H), 1.90 (br dd, 2 H), 2.79 - 2.97 (m, 3 H), 4.00 (br d, 2 H), 6.46 (d, 1 H), 7.31 (ddd, 1 H), 7.49 (t, 1 H), 7.79 (ddd, 1 H), 7.89 (t, 1 H), 8.47 (d, 1 H).

**Промежуточное соединение 202**

**4-[1-(3-хлорфенил)-1H-пиразол-3-ил]пиперидин, соль с трифторуксусной кислотой**

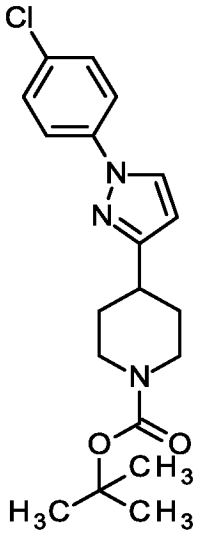



Получали по аналогии с промежуточным соединением 200 с использованием 90 мг *трет*-бутил 4-[1-(3-хлорфенил)-1H-пиразол-3-ил]пиперидин-1-карбоксилата (249 мкмоль, промежуточное соединение 201). Сырой продукт (170 мг) непосредственно использовали на следующей стадии.

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.52 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 362 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 203**

***трет*-бутил 4-[1-(4-хлорфенил)-1H-пиразол-3-ил]пиперидин-1-карбоксилат**

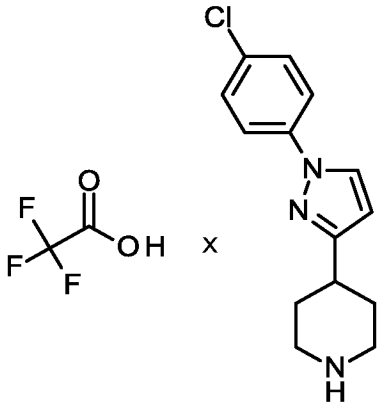


Получали по аналогии с промежуточным соединением 199 с использованием 70 мг *трет*-бутил 4-(1H-пиразол-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата (279 мкмоль, промежуточное соединение 198) и 87 мг (4-хлорфенил)бороновой кислоты (0.56 ммоль). Продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (гексан 100 --> гексан:этилацетат 50:50), и целевой продукт получали с выходом 55% (62 мг).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.41 (s, 9 H), 1.45 - 1.59 (m, 2 H), 1.90 (br dd, 2 H), 2.78 - 2.96 (m, 3 H), 3.99 (br d, 2 H), 6.45 (d, 1 H), 7.50 - 7.55 (m, 2 H), 7.80 - 7.84 (m, 2 H), 8.41 (d, 1 H).

**Промежуточное соединение 204**

**4-[1-(4-хлорфенил)-1H-пиразол-3-ил]пиперидин, соль с трифторуксусной кислотой**

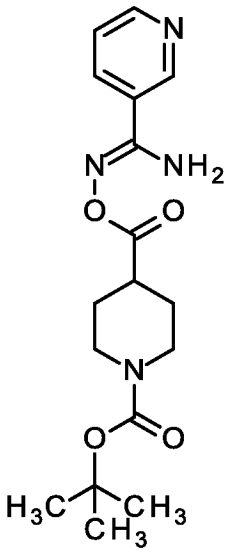


Получали по аналогии с промежуточным соединением 200 с использованием 60 мг *трет*-бутил 4-[1-(4-хлорфенил)-1H-пиразол-3-ил]пиперидин-1-карбоксилата (166 мкмоль, промежуточное соединение 203). Сырой продукт (105 мг) непосредственно использовали на следующей стадии.

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.50 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 362 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 205**

***трет*-бутил 4-[({(Z)-[амино(пиридин-3-ил)метилиден]амино}окси)карбонил]пиперидин-1-карбоксилат**



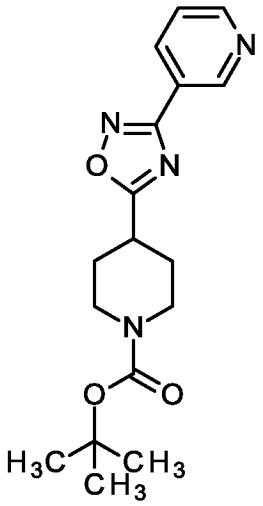
К суспензии 500 мг N'-гидроксипиридин-3-карбоксимидамида (3.65 ммоль) и 820 мг 1-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (3.57 ммоль) в 10 мл дихлорметана по каплям добавляли 0.86 мл N-(3-

диметиламинопропил)-N′-этилкарбодиимида (3.9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь промывали соляным раствором и органический слой отделяли, сушили (водоотталкивающий фильтр) и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт (2.2 г) использовали на следующей стадии.

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 0.95 мин; МС (ЭРИ - отрицат.): m/z = 347 $[M-H]^-$.

**Промежуточное соединение 206**

***трет*-бутил 4-[3-(пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-карбоксилат**



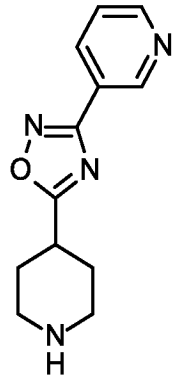
К раствору 2.2 г *трет*-бутил 4-[({(Z)-[амино(пиридин-3-ил)метилиден]амино}окси)карбонил]пиперидин-1-карбоксилата (6.31 ммоль, промежуточное соединение 205) в толуоле добавляли 10 мкл серной кислоты (190 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при нагревании с обратным холодильником. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток распределяли между дихлорметаном и соляным раствором. Водный слой экстрагировали 2x дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили (водоотталкивающий фильтр) и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (гексан / этилацетат 9:1 --> гексан / этилацетат 3:7) и объединенные фракции концентрировали при пониженном давлении. Продукт получали с выходом 23% (539 мг).

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]= 1.41 (s, 9H), 1.61 - 1.75 (m, 2H), 2.09 (br dd, 2H), 2.99 (br s, 2H), 3.38 (tt, 1H), 3.95 (br d, 2H), 7.61 (ddd, 1H), 8.35 (dt, 1H), 8.78 (dd, 1H), 9.16 (dd, 1H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.22 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 331 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 207**

**3-[5-(пиперидин-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]пиридин**



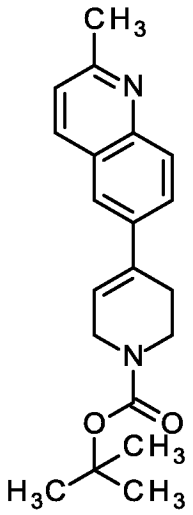
К раствору 539 мг *трет*-бутил 4-[3-(пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-карбоксилата (1.63 ммоль) в 10 мл дихлорметана при 0°C добавляли 1.3 мл ТФУ (16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. В связи с тем, что наблюдалось неполное превращение, добавляли дополнительные 10 экв. ТФУ, и смесь перемешивали в течение еще 2 ч. Реакционную смесь сначала нейтрализовали насыщ. водным раствором бикарбоната натрия и затем подщелачивали 1 н. раствором гидроксида натрия. Слои разделяли и водный слой экстрагировали 2x дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали водой и соляным раствором, сушили (водоотталкивающий фильтр) и концентрировали при пониженном давлении. Продукт (356 мг, выход 94%) был достаточной чистым, чтобы его можно было использовать на следующей стадии без дополнительной очистки.

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]= 1.61 - 1.75 (m, 2H), 1.98 (br dd, 2H), 2.17 (br s, 1H), 2.60 (td, 2H), 2.99 (dt, 2H), 3.22 (tt, 1H), 7.61 (ddd, 1H), 8.35 (dt, 1H), 8.78 (dd, 1H), 9.13 - 9.18 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 0.70 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 231 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 208**

***трет*-бутил 4-(2-метилхинолин-6-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат**

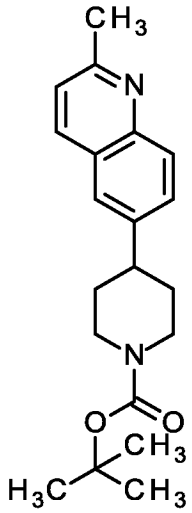


Смесь 812 мг 6-бром-2-метилхинолина, 41 мг Xphos Pd G2 (CAS 1310584-14-5), 1.17 г тетрагидроксидибора и 1.28 г ацетата калия в 73 мл этанола нагревали в течение 3 часов при 80°C в атмосфере аргона. К этой смеси добавляли смесь 6.5 мл раствора карбоната калия (водный, 2M) и 1.1 г *трет*-бутил 4-[(1,1,2,2,3,3,4,4,4-нонафторбутан-1-сульфонил)окси]-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата в 5 мл этанола, и реакционную смесь перемешивали в течение еще 2 часов при 80°C и в течение еще 145 часов при к.т. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой промывали соляным раствором и водой и сушили сульфатом натрия. Получали 880 мг сырого указанного в заголовке соединения, и его непосредственно использовали на следующей стадии.

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.29 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 324 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 209**

***трет*-бутил 4-(2-метилхинолин-6-ил)пиперидин-1-карбоксилат**

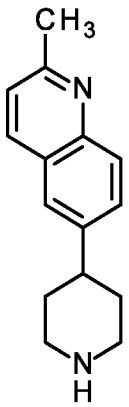


Смесь 190 мг *трет*-бутил 4-(2-метилхинолин-6-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (промежуточное соединение 208), 740 мг формиата аммония и 80 мг палладия на древесном угле (10%) в 71 мл диоксана и 8 мл метанола перемешивали в течение 3 часов при 60°C. Реакционную смесь фильтровали и разбавляли дихлорметаном. Органический слой промывали водой и упаривали в вакууме. Получали 180 мг указанного в заголовке соединения.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.42 (s, 9 H), 1.50 - 1.64 (m, 2 H), 1.79 - 1.89 (m, 2 H), 2.63 (s, 3 H), 2.78 - 2.93 (m, 3 H), 3.53 - 3.59 (m, 1 H), 4.04 - 4.17 (m, 2 H), 7.34 - 7.41 (m, 1 H), 7.56 - 7.65 (m, 1 H), 7.72 - 7.76 (m, 1 H), 7.80 - 7.87 (m, 1 H), 8.10 - 8.21 (m, 1 H).

**Промежуточное соединение 210**

**2-метил-6-(пиперидин-4-ил)хинолин**

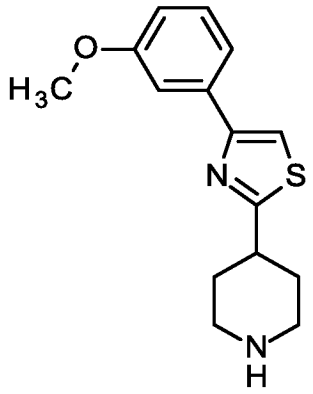


Раствор 190 мг *трет*-бутил 4-(2-метилхинолин-6-ил)пиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 209) и 1.1 мл трифторуксусной кислоты в 6.3 мл дихлорметана перемешивали в течение 2 часов при к.т. Растворитель упаривали в вакууме и 2 раза добавляли толуол с последующим его упариванием в вакууме. Получали 165 мг указанного в заголовке соединения.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.78 - 1.97 (m, 2 H), 2.03 - 2.13 (m, 2 H), 2.88 (s, 3 H), 3.01 - 3.20 (m, 3 H), 3.39 - 3.50 (m, 2 H), 7.79 - 7.88 (m, 1 H), 7.91 - 7.98 (m, 1 H), 8.02 - 8.07 (m, 1 H), 8.11 - 8.17 (m, 1 H), 8.83 - 8.92 (m, 1 H).

**Промежуточное соединение 211**

***трет*-бутил 4-[4-(3-метоксифенил)-1,3-тиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат**

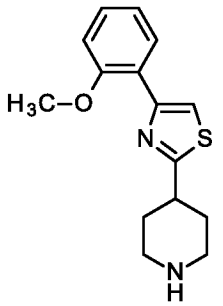


Смесь 150 мг 2-бром-1-(3-метоксифенил)этан-1-она (655 мкмоль) и 160 мг *трет*-бутил 4-карбамотиоилпиперидин-1-карбоксилата (655 мкмоль) в 2 мл этанола перемешивали в течение 2 ч при 90°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и полученную в результате суспензию фильтровали и промывали этанолом. Твердое вещество сушили и сырой продукт (203 мг) непосредственно использовали на следующей стадии.

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]= 1.85 - 2.01 (m, 2H), 2.25 (br dd, 2H), 3.08 (br t, 2H), 3.36 - 3.50 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 6.93 (ddd, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.46 - 7.57 (m, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.24 - 8.46 (m, 1H), 8.62 (br s, 1H).

**Промежуточное соединение 212**

***трет*-бутил 4-[4-(2-метоксифенил)-1,3-тиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат**

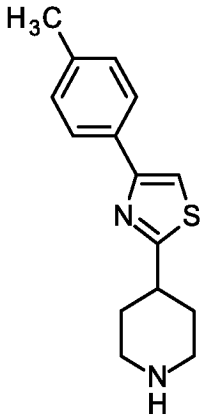


Смесь 150 мг 2-бром-1-(2-метоксифенил)этан-1-она (655 мкмоль) и 160 мг *трет*-бутил 4-карбамотиоилпиперидин-1-карбоксилата (655 мкмоль) в 2 мл этанола перемешивали в течение 2 ч при 90°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, растворитель упаривали и сырой продукт очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ. Продукт получали с выходом 92% (197 мг).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.81 - 1.97 (m, 2 H), 2.22 (br dd, 2 H), 3.02 (td, 2 H), 3.29 - 3.45 (m, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 7.04 (td, 1 H), 7.14 (dd, 1 H), 7.34 (ddd, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 8.13 (dd, 1 H).

**Промежуточное соединение 213**

***трет*-бутил 4-[4-(4-метилфенил)-1,3-тиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат**



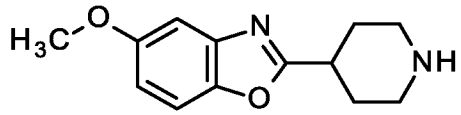
Смесь 150 мг 2-бром-1-(4-метилфенил)этан-1-она (704 мкмоль) и 172 мг *трет*-бутил 4-карбамотиоилпиперидин-1-карбоксилата (704 мкмоль) в 2 мл этанола перемешивали в течение 2 ч при 90°C. Реакционную смесь охлаждали до

комнатной температуры и растворитель упаривали. Сырой продукт очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ, и целевой продукт получали с выходом 96% (210 мг).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.80 - 1.95 (m, 2 H), 2.20 (br dd, 2 H), 2.33 (s, 3 H), 2.99 (td, 2 H), 3.27 - 3.41 (m, 4 H), 7.25 (d, 2 H), 7.83 (d, 2 H), 7.95 (s, 1 H).

**Промежуточное соединение 214**

**5-метокси-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазол**

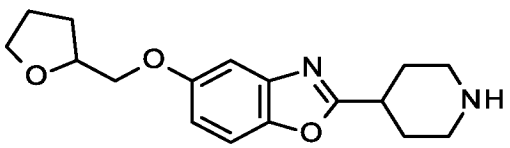


В MB пробирку загружали 150 мг 5-бром-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазола, 12 мг лиганда RockPhos, 22 мг RockPhos Pd G3 и 243 мг карбоната цезия, и смесь продували азотом. Добавляли 2 мл дегазированного толуола и 216 мкл метанола, и смесь перемешивали в течение 14 ч при 60°C в атмосфере азота. Смесь разбавляли дихлорметаном, фильтровали через целит, промывали дихлорметаном и фильтрат упаривали. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.2 об.% аммиака 32 %) с градиентом) с получением 23 мг указанного в заголовке соединения.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.58 - 1.86 (m, 2 H), 2.02 - 2.18 (m, 3 H), 2.57 - 2.66 (m, 1 H), 2.86 - 3.10 (m, 4 H), 3.79 (d, 3 H), 6.92 (dd, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.52 - 7.58 (m, 1 H).

**Промежуточное соединение 215**

**5-[(оксолан-2-ил)метокси]-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазол**



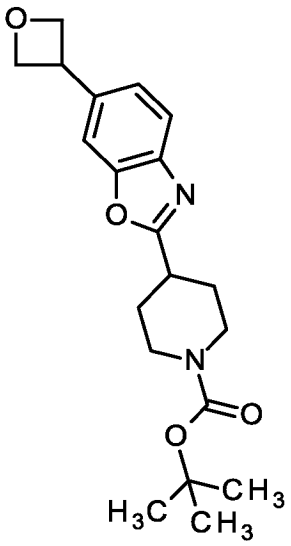
В MB пробирку загружали 100 мг 5-бром-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазола, 8 мг лиганда RockPhos, 15 мг RockPhos Pd G3 и 162 мг карбоната цезия, и смесь продували азотом. Добавляли 1.5 мл дегазированного толуола и 340 мкл тетрагидрофуранилового спирта, и смесь перемешивали в течение 14 ч

при 80°C в атмосфере азота. Смесь разбавляли дихлорметаном, фильтровали через целит, промывали дихлорметаном и фильтрат упаривали. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.2 об.% аммиака 32 %) с градиентом) с получением 30 мг указанного в заголовке соединения.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.57 - 1.74 (m, 3 H), 1.75 - 1.92 (m, 2 H), 1.77 - 1.91 (m, 2 H), 1.92 - 2.06 (m, 3 H), 2.54 - 2.65 (m, 2 H), 2.93 - 3.08 (m, 3 H), 3.62 - 3.72 (m, 1 H), 3.74 - 3.83 (m, 1 H), 3.89 - 4.02 (m, 2 H), 4.11 - 4.21 (m, 1 H), 6.84 - 6.96 (m, 1 H), 7.25 (d, 1 H), 7.54 (d, 1 H).

**Промежуточное соединение 216**

***трет*-бутил 4-[6-(оксетан-3-ил)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат**



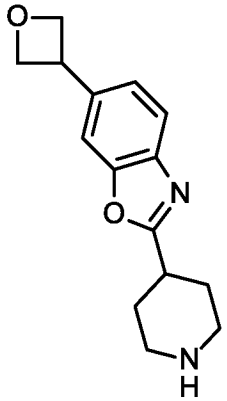
Смесь 150 3-бромоксетана (1.8 ммоль), 150 мг *трет*-бутил 4-(6-бром-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (0.4 ммоль), 120 мкл 1,1,1,3,3,3-гексаметил-2-(триметилсилил)трисилана (0.4 ммоль), 9 мг гексафторфосфата бис{3,5-дифтор-2-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]фенил}иридия(I) (8 мкмоль), 5.3 мг 4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-бипиридина (20 мкмоль), 57 мг гидроксида лития и 4.3 мг 1,2-диметоксиэтандихлорникеля (1:1) (6.97 мкмоль) перемешивали в 6.8 мл 1,2-диметоксиэтана и дегазировали аргоном. Реакционную смесь перемешивали и облучали двумя 455 нм светодиодными светильниками для аквариума Kessil (каждый 40 Вт) в течение 12 ч при 35°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении, добавляли воду, и водную фазу два

раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали водным раствором бикарбоната натрия и водой, сушили над сульфатом натрия и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Очистка: Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.2 об.% аммиака 32 %) с градиентом) с получением 95 мг указанного в заголовке соединения.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.41 (s, 10 H), 1.60 - 1.75 (m, 2 H), 2.02 - 2.12 (m, 2 H), 3.19 - 3.28 (m, 1 H), 3.89 - 4.00 (m, 2 H), 4.33 - 4.44 (m, 1 H), 4.65 (dd, 2 H), 4.96 (dd, 2 H), 7.37 (dd, 1 H), 7.67 (d, 1 H), 7.74 - 7.77 (m, 1 H).

**Промежуточное соединение 217**

**6-(оксетан-3-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазол**

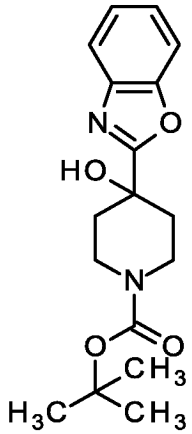


95 мг *трет*-бутил 4-[6-(оксетан-3-ил)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 216) и 0.41 мл трифторуксусной кислоты в 3 мл дихлорметана перемешивали в течение 4 часов при к.т. Растворитель упаривали в вакууме и 2 раза добавляли толуол с последующим его упариванием в вакууме. Получали 130 мг указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 0.79 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 258 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 218**

***трет*-бутил 4-(1,3-бензоксазол-2-ил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат**



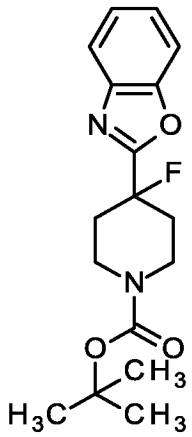
К раствору 179 мг 1,3-бензоксазола (12 ммоль) в 8 мл ТГФ при -78°C добавляли 8.8 мл *н*-бутиллития (2.5 М в гексане, 12 ммоль), и смесь перемешивали в течение 30 мин. Затем добавляли 3.1 г комплекса бромид магния-диэтиловый простой эфир (12 ммоль, CAS 29858-07-9) в 3 мл ТГФ, и смесь перемешивали в течение 30 мин при -78°C.

Добавляли 800 мг *трет*-бутил 4-оксопиперидин-1-карбоксилата (4 ммоль), и раствору давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 3.5 ч. Смесь осторожно гасили водой и экстрагировали 3x этилацетатом. Орг. слой фильтровали через водоотталкивающий фильтр и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии, используя гексаны -> гексаны:этилацетат 60:40. Продукт получали с выходом 30% (433 мг).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.40 (s, 9 H), 1.89 - 1.96 (m, 2 H), 1.99 - 2.09 (m, 2 H), 3.23 - 3.33 (m, 2 H), 3.58 - 3.67 (m, 2 H), 6.01 (s, 1 H), 7.39 (quind, 2 H), 7.71 - 7.77 (m, 2 H).

**Промежуточное соединение 219**

***трет*-бутил 4-(1,3-бензоксазол-2-ил)-4-фторпиперидин-1-карбоксилат**



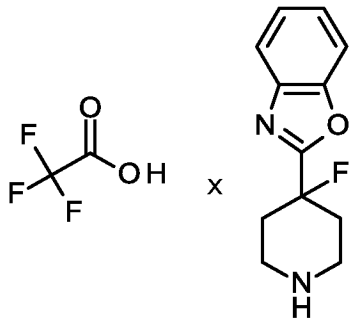
Раствор 520 мкл 2-метокси-N-(2-метоксиэтил)-N-(трифтор-лямбда$^4$-сульфанил)этан-1-амина (50 % в ТГФ, 1.4 ммоль) в 1.5 мл дихлорметана охлаждали до -15°C. Затем по каплям добавляли раствор 150 мг *трет*-бутил 4-(1,3-бензоксазол-2-ил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (471 мкмоль, промежуточное соединение 218) в 3 мл дихлорметана, и смесь перемешивали в течение 3.5 ч при -15°C. В связи с тем, что наблюдалось неполное превращение, добавляли другие 3 эквивалента 2-метокси-N-(2-метоксиэтил)-N-(трифтор-лямбда$^4$-сульфанил)этан-1-амина при -15°C, и смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой, подщелачивали насыщ. водн. раствором бикарбоната натрия и экстрагировали 3x дихлорметаном.

Орг. слой фильтровали через водоотталкивающий фильтр и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии, используя гексан 100 --> гексан:этилацетат 60:40. Продукт получали с выходом 78% (122 мг).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.42 (s, 9 H), 2.14 - 2.25 (m, 1 H), 2.26 - 2.35 (m, 3 H), 3.21 - 3.32 (m, 2 H), 3.74 - 3.83 (m, 2 H), 7.41 - 7.53 (m, 2 H), 7.79 - 7.87 (m, 2 H).

**Промежуточное соединение 220**

**2-(4-фторпиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазол, соль с трифторуксусной кислотой**

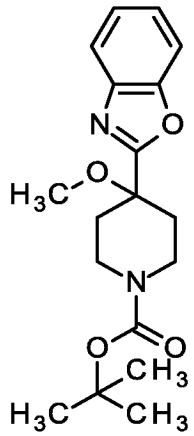


К раствору 155 мг *трет*-бутил 4-(1,3-бензоксазол-2-ил)-4-фторпиперидин-1-карбоксилата (484 мкмоль, промежуточное соединение 219) в 2.5 мл дихлорметана добавляли 0.93 мл ТФУ, и смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Смесь концентрировали при пониженном давлении и сырой продукт (225 мг) непосредственно использовали на следующей стадии.

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 0.61 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 220 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 221**

***трет*-бутил 4-(1,3-бензоксазол-2-ил)-4-метоксипиперидин-1-карбоксилат**



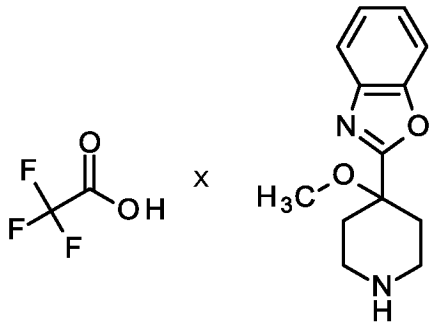
28 мг гидрида натрия (60 % суспензия в минеральном масле, 707 мкмоль, CAS 7646-69-7) добавляли к раствору 150 мг *трет*-бутил 4-(1,3-бензоксазол-2-ил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (471 мкмоль) в 3 мл ДМФА, и смесь перемешивали в течение 5 мин. Затем к реакционной смеси добавляли 59 мкл йодметана (940 мкмоль), и смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной

температуре. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали 3х этилацетатом. Орг. слой фильтровали через водоотталкивающий фильтр и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии, используя гексаны 100 --> гексаны:этилацетат 70:30. Продукт получали с количественным выходом (182 мг).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.40 (s, 9 H), 2.02 - 2.17 (m, 4 H), 3.07 (s, 3 H), 3.21 - 3.32 (m, 2 H), 3.58 (br dt, 2 H), 7.37 - 7.47 (m, 2 H), 7.75 - 7.83 (m, 2 H).

**Промежуточное соединение 222**

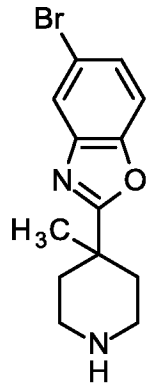
**2-(4-метоксипиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазол, соль с трифторуксусной кислотой**



1 мл ТФУ добавляли к раствору 180 мг *трет*-бутил 4-(1,3-бензоксазол-2-ил)-4-метоксипиперидин-1-карбоксилата (542 мкмоль, промежуточное соединение 221) в 2.8 мл дихлорметана, и смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. После полного израсходования исходного вещества смесь концентрировали при пониженном давлении и сырой продукт непосредственно использовали на следующей стадии. ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 0.61 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 233 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 223**

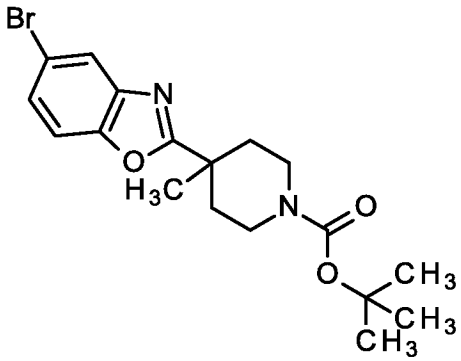
**5-бром-2-(4-метилпиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазол**



Полифосфорную кислоту нагревали до 180°C и перемешивали. После этого добавляли 1 г 4-метилпиперидин-4-карбоновой кислоты (6.98 ммоль) и 1.3 г 2-амино-4-бромфенола (6.98 ммоль), и черную смесь перемешивали в течение 45 мин при 180°C. Горячую смесь выливали на лед и подщелачивали твердым гидроксидом калия. Смесь три раза экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои промывали соляным раствором, фильтровали через гидрофобный фильтр и растворитель упаривали при пониженном давлении. Продукт (950 мг) использовали в сыром виде на следующей стадии.

**Промежуточное соединение 224**

***трет*-бутил 4-(5-бром-1,3-бензоксазол-2-ил)-4-метилпиперидин-1-карбоксилат**



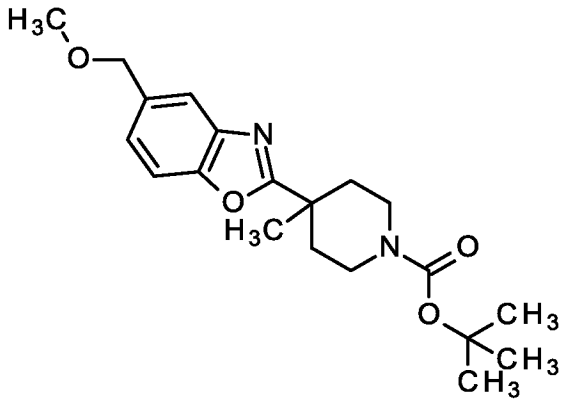
1.58 г 5-бром-2-(4-метилпиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазола (5.35 ммоль, промежуточное соединение 223) растворяли в 24 мл дихлорметана и 4.7 мл диизопропилэтиламина (27 ммоль) и добавляли каталитические количества 4-диметиламинопиридина. 2.3 г ди-*трет*-бутилдикарбоната (11 ммоль) растворяли в 3 мл дихлорметана и медленно добавляли к смеси.

Смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Добавляли воду, и смесь экстрагировали дихлорметаном 3x. Объединенные органические слои фильтровали через гидрофобный фильтр и растворитель упаривали при пониженном давлении. Продукт очищали с помощью колоночной хроматографии, и получали целевой продукт с выходом 37% (848 мг).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.39 (s, 12 H), 1.64 (ddd, 2 H), 2.15 - 2.23 (m, 2 H), 3.09 (br s, 2 H), 3.65 (br dt, 2 H), 7.54 (dd, 1 H), 7.70 (d, 1 H), 7.98 (dd, 1 H).

**Промежуточное соединение 225**

***трет*-бутил 4-[5-(метоксиметил)-1,3-бензоксазол-2-ил]-4-метилпиперидин-1-карбоксилат**



Реакцию проводили в трех отдельных MB пробирках. 300 мг *трет*-бутил 4-(5-бром-1,3-бензоксазол-2-ил)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (759 мкмоль, промежуточное соединение 224), 231 мг трифторидо(метоксиметил)бората(1-) калия (1.52 ммоль), затем 161 мг карбоната натрия (1.52 ммоль) и 17 мг $[Ir(dF(CF_3)ppy_2)_2(dtbbpy)]PF_6$ (15 мкмоль, CAS 870987-63-6) растворяли в 12 мл 1,4-диоксана и разделяли на 3 реакционные пробирки. В отдельной пробирке, 5 мг димера хлорид никеля(II) - этиленгликоль (22.8 мкмоль, CAS 29046-78-4) и 4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-бипиридин (6.11 мг, 22.8 мкмоль; CAS 72914-19-3) растворяли в 3 мл N,N-диметилацетамида с последующим перемешиванием в течение 5 мин. Раствор катализатора с помощью шприца вводили и распределяли в закупоренные реакционные пробирки, и дегазировали в течение 5 минут аргоном. После этого добавляли 230 мкл трис(триметилсилил)силана (760 мкмоль; CAS 1873-77-4) путем распределения между тремя пробирками.

МВ пробирки помещали на водяную баню, где вслед за этим их облучали двумя 40 Вт светодиодными лампами для аквариума Kessil.

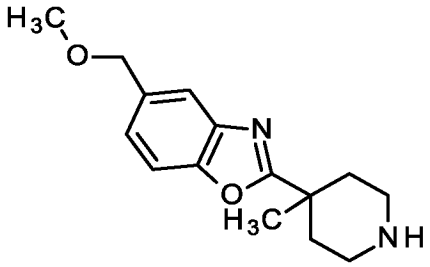
Добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом 3х. Объединенные органические слои фильтровали через гидрофобный фильтр и растворитель упаривали при пониженном давлении. Продукт очищали с помощью колоночной хроматографии, и целевой продукт получали в виде желтого масла с выходом 52% (158 мг).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.36 - 1.42 (m, 12 H), 1.64 (ddd, 2 H), 2.21 (br dt, 2 H), 3.08 (br s, 2 H), 3.28 (s, 3 H), 3.66 (dt, 2 H), 4.50 (s, 2 H), 7.33 (dd, 1 H), 7.63 - 7.68 (m, 2 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.37 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 361 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 226**

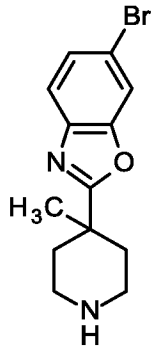
**5-(метоксиметил)-2-(4-метилпиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазол**



Раствор 150 мг *трет*-бутил 4-[5-(метоксиметил)-1,3-бензоксазол-2-ил]-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (416 мкмоль, промежуточное соединение 225) в 5 мл дихлорметана обрабатывали 0.64 мл ТФУ и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь упаривали и затем совместно упаривали с толуолом 2х. Сырой продукт (135 мг) непосредственно использовали на следующей стадии. $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.43 (s, 3 H), 1.82 - 1.97 (m, 2 H), 2.35 - 2.46 (m, 2 H), 2.91 - 3.11 (m, 2 H), 3.29 (s, 5 H), 4.51 (s, 2 H), 7.29 - 7.40 (m, 1 H), 7.68 (s, 2 H), 8.33 - 8.56 (m, 2 H).

**Промежуточное соединение 227**

**6-бром-2-(4-метилпиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазол**

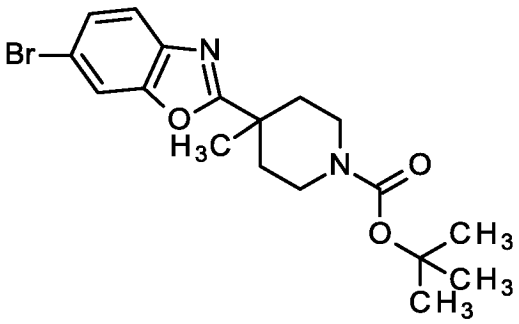


6 мл полифосфорной кислоты (CAS 8017-16-1) нагревали до 180°C и перемешивали. После этого добавляли 1 г 4-метилпиперидин-4-карбоновой кислоты (6.98 ммоль) и 1.3 г 2-амино-5-бромфенола (6.98 ммоль), и черную смесь перемешивали в течение 30 мин при 180°C. Горячую смесь выливали на лед и подщелачивали твердым гидроксидом калия. Смесь экстрагировали этилацетатом 3x. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, фильтровали через гидрофобный фильтр и растворитель упаривали при пониженном давлении. Сырой продукт получали в виде коричневого твердого вещества и непосредственно использовали на следующей стадии.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.35 (s, 3 H), 1.51 - 1.63 (m, 2 H), 2.17 (br dt, 2 H), 2.53 - 2.61 (m, 2 H), 2.77 - 2.84 (m, 2 H), 7.52 (dd, 1 H), 7.66 - 7.70 (m, 1 H), 8.03 (dd, 1 H).

**Промежуточное соединение 228**

***трет*-бутил 4-(6-бром-1,3-бензоксазол-2-ил)-4-метилпиперидин-1-карбоксилат**



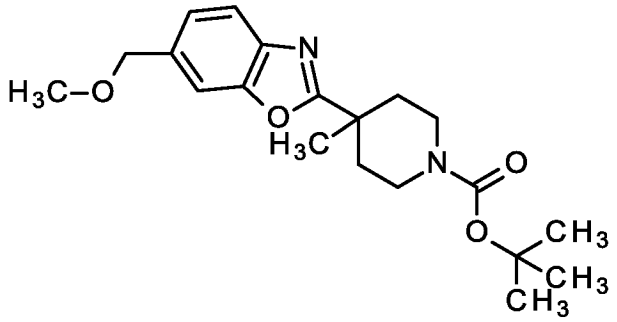
К раствору 660 мг 6-бром-2-(4-метилпиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазола (2.24 ммоль) в 9.8 мл дихлорметана добавляли 1.9 мл диизопропилэтиламина (11

ммоль) и каталитические количества 4-диметиламинопиридина. К смеси медленно добавляли раствор 0.98 г ди-*трет*-бутилдикарбоната (4.5 ммоль) в 2 мл дихлорметана, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Добавляли воду, и смесь экстрагировали дихлорметаном 3х. Объединенные органические слои фильтровали через водоотталкивающий фильтр и растворитель упаривали при пониженном давлении. Продукт очищали с помощью колоночной хроматографии, и целевой продукт получали в виде коричневого масла (260 мг, выход 28%).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.56 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 339 [M+H – *трет*-бутил]$^+$.

**Промежуточное соединение 229**

***трет*-бутил 4-[6-(метоксиметил)-1,3-бензоксазол-2-ил]-4-метилпиперидин-1-карбоксилат**

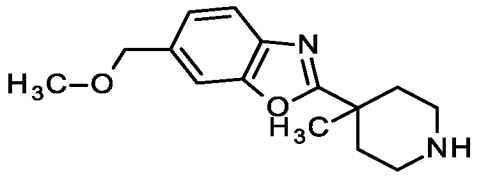


Получали в соответствии с методикой получения промежуточного соединения 225 с использованием 300 мг *трет*-бутил 4-(6-бром-1,3-бензоксазол-2-ил)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (0.76 ммоль, промежуточное соединение 228) и карбоната лития (112 мг, 1.52 ммоль) в качестве основания взамен карбоната натрия. Продукт получали в виде коричневого масла с выходом 62% (173 мг).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.18 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 361 [M+H]$^+$.

**Промежуточное соединение 230**

**6-(метоксиметил)-2-(4-метилпиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазол**

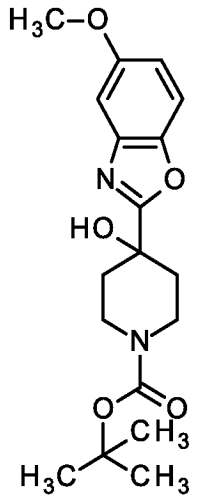


Раствор 170 мг *трет*-бутил 4-[6-(метоксиметил)-1,3-бензоксазол-2-ил]-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (472 мкмоль, промежуточное соединение 229) в 5 мл дихлорметана обрабатывали 730 мкл ТФУ (9.4 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. После израсходования исходного вещества, реакционную смесь упаривали и продукт получали в виде ТФУ соли (180 мг).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.43 (s, 3 H), 1.89 (s, 2 H), 2.34 - 2.45 (m, 2 H), 2.92 - 3.08 (m, 2 H), 3.29 (s, 5 H), 4.52 (s, 2 H), 7.30 - 7.38 (m, 1 H), 7.61 - 7.67 (m, 1 H), 7.69 (s, 1 H).

**Промежуточное соединение 231**

***трет*-бутил 4-гидрокси-4-(5-метокси-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат**



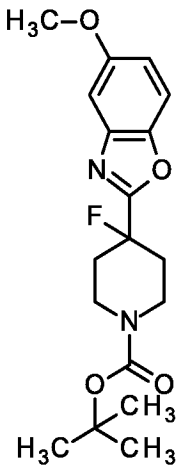
В сухую колбу загружали 852 мг *трет*-бутил 4-оксопиперидин-1-карбоксилата (4.3 ммоль) в 1.8 мл ТГФ и продували азотом. По каплям добавляли 10.2 мл раствора соединения дийодид магния—бис(5-метокси-1,3-бензоксазол-2-ил)цинк (2/1) (0.42 М, 4.3 ммоль, получали в соответствии с A. Metzger и др. *Angew. Chem., междунар. изд.*, 2010, *49*, 4665-4668), и

реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Добавляли второй эквивалент *трет*-бутил 4-оксопиперидин-1-карбоксилата, и перемешивание продолжали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили водн. раствором хлорида аммония и экстрагировали 3х этилацетатом. Органические слои фильтровали через водоотталкивающий фильтр и растворители упаривали. Сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (гексаны 100%->этилацетат 100%) и с помощью ОФ-ВЭЖХ. Продукт получали с выходом 7% (109 мг).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.40 (s, 9 H), 1.86 - 1.96 (m, 2 H), 1.97 - 2.06 (m, 2 H), 3.23 - 3.32 (m, 2 H), 3.61 (dt, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 5.98 (s, 1 H), 6.98 (dd, 1 H), 7.30 (d, 1 H), 7.62 (d, 1 H).

**Промежуточное соединение 232**

***трет*-бутил 4-фтор-4-(5-метокси-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат**



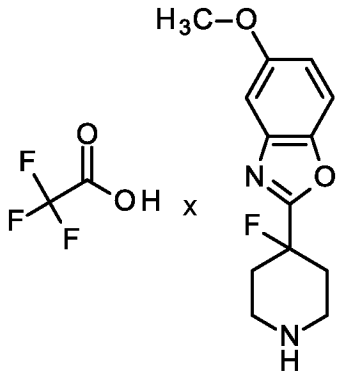
Раствор 0.33 мл 2-метокси-N-(2-метоксиэтил)-N-(трифтор-лямбда$^4$-сульфанил)этан-1-амина (2.7 М, 0.9 мкмоль) в 3 мл дихлорметана охлаждали до -15°C. По каплям добавляли раствор 105 мг *трет*-бутил 4-гидрокси-4-(5-метокси-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (301 мкмоль, промежуточное соединение 231) в 6 мл дихлорметана, и смесь перемешивали в течение 2 ч при -15°C. Смесь гасили небольшим количеством воды, подщелачивали водн. раствором бикарбоната натрия и водный слой экстрагировали 3х дихлорметаном.

Орг. слой фильтровали через водоотталкивающий фильтр и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии, используя гексан 100 --> гексан:этилацетат 60:40. Продукт получали с выходом 84% (91 мг).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.42 (s, 9 H), 2.13 - 2.31 (m, 4 H), 3.23 - 3.32 (m, 2 H), 3.77 (br dt, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 7.06 (dd, 1 H), 7.39 (d, 1 H), 7.70 (d, 1 H).

**Промежуточное соединение 233**

**2-(4-фторпиперидин-4-ил)-5-метокси-1,3-бензоксазол, соль с трифторуксусной кислотой**

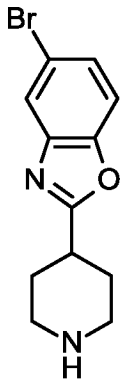



К раствору 90 мг *трет*-бутил 4-фтор-4-(5-метокси-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (257 мкмоль) в 1.3 мл дихлорметана добавляли ТФУ, и смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Смесь концентрировали при пониженном давлении и продукт получали в виде ТФУ соли (131 мг).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 0.64 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 251 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 234**

**5-бром-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазол**



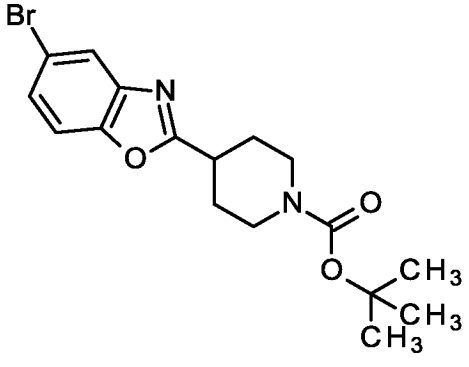
Полифосфорную кислоту (7.1 мл; CAS 8017-16-1) нагревали до 180°C с последующим добавлением пиперидин-4-карбоновой кислоты (1.06 г, 8.21 ммоль) и 2-амино-4-бромфенола (1.54 г, 8.21 ммоль), и смесь перемешивали в течение 30 мин при 180°C. Горячую смесь выливали на лед и подщелачивали твердым гидроксидом калия. Смесь три раза экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaCl, фильтровали через гидрофобный фильтр и растворитель упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединение в виде коричневого твердого вещества (2.08 г, чистота 95 %, выход 86 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.60 - 1.71 (m, 2 H), 1.94 - 2.01 (m, 3 H), 2.59 (td, 2 H), 2.95 - 3.02 (m, 2 H), 3.08 (s, 1 H), 7.52 (dd, 1 H), 7.67 (d, 1 H), 7.94 (d, 1 H)

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.02 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 281.1 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 235**

***трет*-бутил 4-(5-бром-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат**



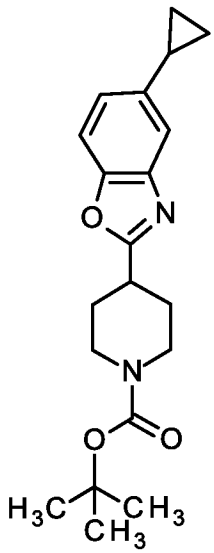
5-Бром-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазол (1.30 г, 4.62 ммоль, Промежуточное соединение 234) растворяли в дихлорметане (15 мл), добавляли N,N-диизопропилэтиламин (4.0 мл, 23 ммоль; CAS 7087-68-5) и небольшое количество 4-диметиламинопиридина с последующим добавлением ди-*трет*-бутилкарбоната (2.1 мл, 9.2 ммоль; CAS 24424-99-5) в дихлорметане (5 мл). Смесь перемешивали в течение ночи при к.т., после чего добавляли воду с последующим экстрагированием дихлорметаном, фазы разделяли, органическую фазу промывали водой и соляным раствором, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (25 г силикагеля, дихлорметан:метанол 0% - 3 %) приводила к получению указанного в заголовке соединения (1,3 г, чистота 95 %, выход 70%).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.41 (s, 9 H), 1.61 - 1.71 (m, 2 H), 2.07 (br dd, 2 H), 2.88 - 3.09 (m, 2 H), 3.25 (s, 1 H), 3.92 (br s, 2 H), 7.53 (dd, 1 H), 7.69 (d, 1 H), 7.96 (d, 1 H)

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.45 мин; МС (381.3): m/z = $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 236**

***трет*-бутил 4-(5-циклопропил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат**



Сосуд с *трет*-бутил 4-(5-бром-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилатом (100 мг, 262 мкмоль, Промежуточное соединение 235) и ди-μ-йодбис(три-*трет*-бутилфосфино)дипалладием(I) (22.9 мг, 26.2 мкмоль; CAS

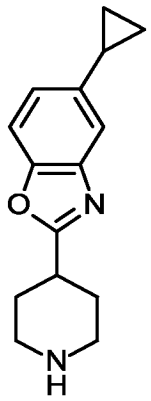
166445-62-1) закупоривали и продували Ar. Добавляли предварительно продутый аргоном толуол (500 мкл). По каплям добавляли бромид циклопропилцинка (0.5 М раствор в ТГФ, 2.6 мл, 1.3 ммоль; CAS 126403-68-7) под аргоном, и смесь перемешивали при к.т. в течение 1 часа. Смесь разбавляли растворителями дихлорметан/метанол (9:1) и фильтровали с последующей очисткой с помощью основной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединение (42.8 мг, чистота 98 %, выход 39 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 0.66 - 0.72 (m, 2 H), 0.92 - 0.98 (m, 2 H), 1.41 (s, 9 H), 1.56 - 1.70 (m, 2 H), 1.99 - 2.09 (m, 3 H), 2.52 - 2.54 (m, 1 H), 2.86 - 3.07 (m, 2 H), 3.09 - 3.31 m, 1 H), 3.93 (br d, J=13.18 Гц, 2 H), 7.10 (dd, J=8.36, 1.77 Гц, 1 H), 7.37 (d, 1 H), 7.52 (d, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.41 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 342.98 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 237**

**5-циклопропил-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазол**



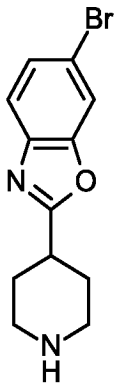
0.4 мл HCl в диоксане (1.6 ммоль) добавляли к 42 мг *трет*-бутил 4-(5-циклопропил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (123 мкмоль, промежуточное соединение 239), и смесь перемешивали в течение 2.5 ч при комнатной температуре.

Реакционную смесь упаривали и продукт получали в виде хлористоводородной соли (41 мг).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.11 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 243 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 238**

**6-бром-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазол**



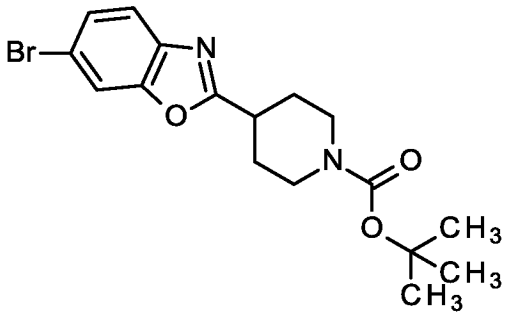
Полифосфорную кислоту (6.8 мл; CAS-RN:[8017-16-1]) нагревали до 180°C с последующим добавлением пиперидин-4-карбоновой кислоты (1.02 г, 7.9 ммоль) и 2-амино-5-бромфенола (1.48 г, 7.90 ммоль), и смесь перемешивали в течение 30 мин при 180°C. Горячую смесь выливали на лед и подщелачивали твердым гидроксидом калия. Смесь три раза экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, фильтровали через гидрофобный фильтр и растворитель упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединение в виде коричневого твердого вещества (1.88 г, чистота 85%, выход 85%).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.57 - 1.72 (m, 2 H), 1.93 - 2.03 (m, 2 H), 2.55 - 2.65 (m, 2 H), 2.93 - 3.04 (m, 2 H), 3.07 (s, 1 H), 7.51 (dd, 1 H), 7.64 - 7.68 (m, 1 H), 8.02 (d, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.03 мин; МС (281.1): m/z = $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 239**

***трет*-бутил 4-(6-бром-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат**



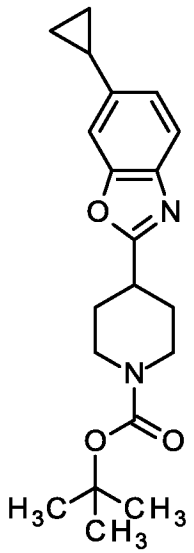
6-бром-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазол (1.78 г, 6.3 ммоль, Промежуточное соединение 238) растворяли в дихлорметане (2.7 мл), добавляли N,N-диизопропилэтиламин (310 мкл, 1.8 ммоль; CAS-RN:[7087-68-5]) и небольшое количество 4-диметиламинопиридина с последующим добавлением ди-*трет*-бутилкарбоната (0.16 г, 710 мкмоль; CAS-RN:[24424-99-5]). Смесь перемешивали в течение 16 часов при к.т., после чего добавляли воду с последующим экстрагированием дихлорметаном, фазы разделяли, органическую фазу промывали водой и соляным раствором, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (55 г NH-силикагель, гексан:этилацетат) приводила к получению указанного в заголовке соединения (1.41 г, чистота 95%, выход 56%).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.40 - 1.42 (m, 9 H), 1.60 - 1.73 (m, 2 H), 2.04 - 2.12 (m, 2 H), 2.90 - 3.08 (m, 2 H), 3.24 (s, 1 H), 3.89 - 3.99 (m, 2 H), 7.52 (dd, 1 H), 7.65 - 7.69 (m, 1 H), 8.03 (d, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.43 мин; МС (381.1): m/z = $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 240**

***трет*-бутил 4-(6-циклопропил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат**



Сосуд с *трет*-бутил 4-(6-бром-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилатом (75.0 мг, 197 мкмоль, Промежуточное соединение 239) и ди-μ-йодбис(три-*трет*-бутилфосфино)дипалладием(I) (17.1 мг, 19.7 мкмоль; CAS

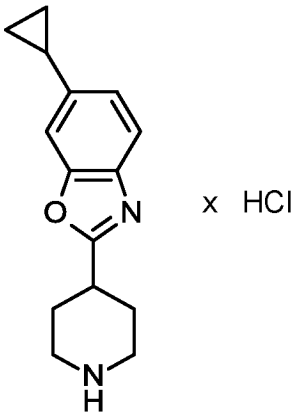
166445-62-1) закупоривали и продували Ar. Добавляли предварительно продутый аргоном толуол (500 мкл). По каплям добавляли бромид циклопропилцинка (2.0 мл, 0.50 М, 980 мкмоль; CAS 126403-68-7) под аргоном, и смесь перемешивали при к.т. в течение 1 часа. Смесь разбавляли растворителями дихлорметан/метанол (9:1) и фильтровали с последующей очисткой с помощью основной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединение (5.50 мг; чистота 99 %, выход 8 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 0.68 - 0.76 (m, 2 H), 0.93 - 1.02 (m, 2 H), 1.41 (s, 9 H), 1.58 - 1.71 (m, 2 H), 2.01 - 2.09 (m, 3 H), 2.88 - 3.08 (m, 2 H), 3.15 - 3.24 (m, 1 H), 3.93 (br d, 2 H), 7.10 (dd, 1 H), 7.35 (d, 1 H), 7.53 (d, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.41 мин; МС (343.0): m/z = $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 241**

**6-циклопропил-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазол, соль с хлористоводородной кислотой**



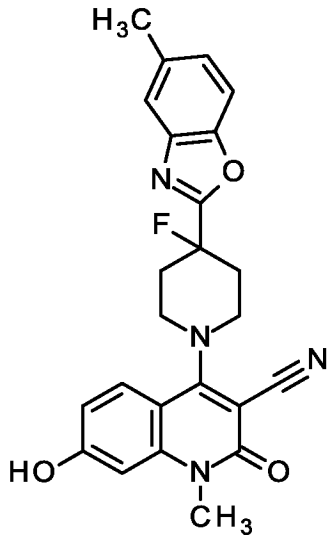

0.24 мл HCl в диоксане (4 М, 1 ммоль) добавляли к 9 мг *трет*-бутил 4-(5-циклопропил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (26 мкмоль, промежуточное соединение 240), и смесь перемешивали в течение 2.5 ч при комнатной температуре.

Реакционную смесь упаривали и продукт получали в виде хлористоводородной соли (9 мг).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.12 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 243 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 242**

**4-[4-фтор-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-7-гидрокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**

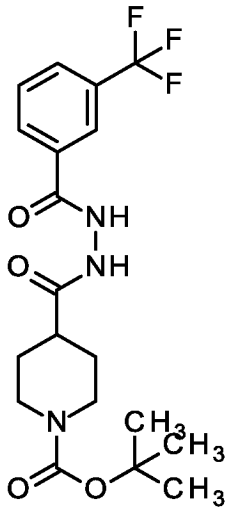


К раствору 100 мг 4-хлор-7-гидрокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (426 мкмоль, промежуточное соединение 136) и 148 мг соли трифторуксусной кислоты с 2-(4-фторпиперидин-4-ил)-5-метил-1,3-бензоксазолом (426 мкмоль) в 5 мл 2-пропанола добавляли 0.24 мл триэтиламина (1.7 ммоль), и смесь перемешивали в течение 4 ч при 90°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и продукт очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ. Продукт получали с выходом 18% (36 мг).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.15 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 433 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 243**

***трет*-бутил 4-{2-[3-(трифторметил)бензоил]гидразинкарбонил}пиперидин-1-карбоксилат**

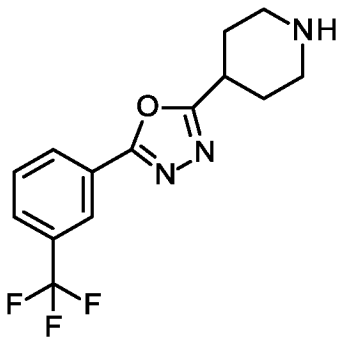


К раствору 1.5 г 1-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (6.54 ммоль) в 25 мл ДМФА добавляли 3.4 мл диизопропилэтиламина (20 ммоль), 3.73 г HATU (9.8 ммоль, CAS 148893-10-1) и 1.47 г 3-(трифторметил)бензогидразида (7.2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водой, слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2x). Объединенные органические слои упаривали, и получали 2.9 г сырого продукта (чистота 75%).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 0.84 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 415 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 244**

**4-{5-[3-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин**



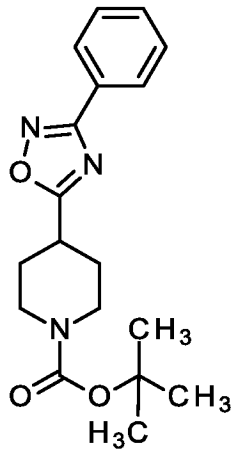
К раствору 2.9 г *трет*-бутил 4-{2-[3-(трифторметил)бензоил]гидразинкарбонил}пиперидин-1-карбоксилата (сырой,

чистота 75%, Промежуточное соединение 243) в 70 мл ацетонитрила добавляли 6.5 мл фосфорилхлорида (70 ммоль, 10025-87-3). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 7 ч. Реакционную смесь выливали на воду и обрабатывали твердым карбонатом натрия до pH>7. Смесь экстрагировали этилацетатом (3x) и объединенные органические слои промывали соляным раствором и водой. Органический слой сушили и растворители удаляли в вакууме. Получали 310 мг указанного в заголовке соединения.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.64 - 1.78 (m, 2 H), 1.95 - 2.07 (m, 2 H), 2.59 - 2.74 (m, 2 H), 2.98 - 3.08 (m, 2 H), 3.11 - 3.23 (m, 1 H), 7.80 - 7.90 (m, 1 H), 7.97 - 8.03 (m, 1 H), 8.20 - 8.25 (m, 1 H), 8.27 - 8.33 (m, 1 H).

**Промежуточное соединение 245**

***трет*-бутил 4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат**

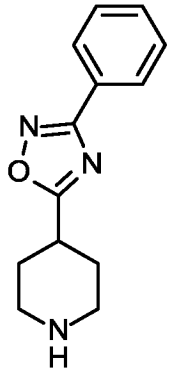


Смесь 2.0 г 1-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперидин-4-карбоновой кислоты, 792 мг N-гидроксибензолкарбоксимидамида, 2.4 мл триэтиламина и 2.6 мл T3P в 40 мл этилацетата перемешивали при 80°C в течение 7 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и экстрагировали соляным раствором и водой, сушили и упаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0-2 %). Получали 1 г указанного в заголовке соединения.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.36 - 1.47 (m, 9 H), 1.57 - 1.79 (m, 2 H), 2.02 - 2.20 (m, 2 H), 2.87 - 3.09 (m, 2 H), 3.28 - 3.41 (m, 5 H), 3.81 - 4.07 (m, 2 H), 7.40 - 7.72 (m, 3 H), 7.95 - 8.07 (m, 2 H).

**Промежуточное соединение 246**

**4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин**

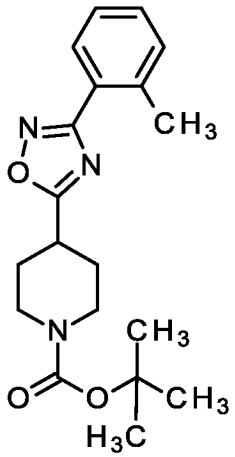


Раствор 1 г *трет*-бутил 4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (3 ммоль, Промежуточное соединение 245) в 20 мл дихлорметана обрабатывали 2.3 мл ТФУ, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь упаривали и затем совместно упаривали с толуолом 2х. Получали 1.1 г сырого указанного в заголовке соединения, и его непосредственно использовали на следующей стадии.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.91 - 2.08 (m, 2 H), 2.23 - 2.33 (m, 2 H), 2.98 - 3.19 (m, 2 H), 3.32 - 3.44 (m, 2 H), 3.46 - 3.66 (m, 1 H), 7.41 - 7.71 (m, 3 H), 7.89 - 8.11 (m, 2 H).

**Промежуточное соединение 247**

***трет*-бутил 4-[3-(2-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-карбоксилат**



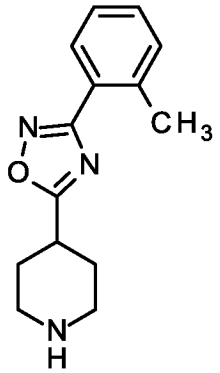
Смесь 1.66 г 1-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперидин-4-карбоновой кислоты, 723 мг N-гидрокси-2-метилбензол-1-карбоксимидамида, 2.0 мл триэтиламина и

4.3 мл T3P в 33 мл этилацетата перемешивали при 80°C в течение 5 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и экстрагировали соляным раствором и водой, сушили и упаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0-2 %). Получали 680 мг указанного в заголовке соединения.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.18 - 1.59 (m, 9 H), 1.62 - 1.93 (m, 2 H), 2.06 - 2.24 (m, 3 H), 2.93 - 3.22 (m, 3 H), 3.24 - 3.47 (m, 8 H), 3.81 - 4.23 (m, 2 H), 7.23 - 7.71 (m, 3 H), 7.76 - 8.14 (m, 1 H).

**Промежуточное соединение 248**

**4-[3-(2-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин**

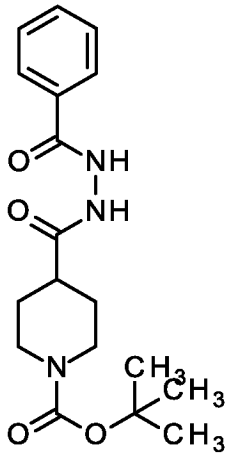


Раствор 650 мг *трет*-бутил 4-[3-(2-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-карбоксилата (1.89 ммоль, промежуточное соединение 247) в 12 мл дихлорметана обрабатывали 1.5 мл ТФУ и перемешивали при комнатной температуре в течение 14 часов. Реакционную смесь упаривали и затем совместно упаривали с толуолом 2x. Получали 560 мг сырого указанного в заголовке соединения, и его непосредственно использовали на следующей стадии.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.88 - 2.05 (m, 2 H), 2.19 - 2.32 (m, 2 H), 2.52 - 2.59 (m, 3 H), 3.00 - 3.19 (m, 2 H), 3.30 - 3.45 (m, 4 H), 7.31 - 7.54 (m, 3 H), 7.87 - 7.96 (m, 1 H), 8.38 - 8.58 (m, 1 H), 8.63 - 8.80 (m, 1 H).

**Промежуточное соединение 249**

***трет*-бутил 4-(2-бензоилгидразинкарбонил)пиперидин-1-карбоксилат**

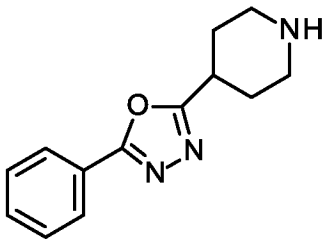


К раствору 3 г 1-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (13.1 ммоль) в 50 мл ДМФА добавляли 6.8 мл диизопропилэтиламина (39 ммоль), 7.46 г HATU (19.6 ммоль, CAS 148893-10-1) и 1.96 г бензогидразида (14.4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водой и экстрагировали соляным раствором и водой. Органический слой упаривали, и получали 6 г сырого продукта.

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 0.80 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 347 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 250**

**4-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин**



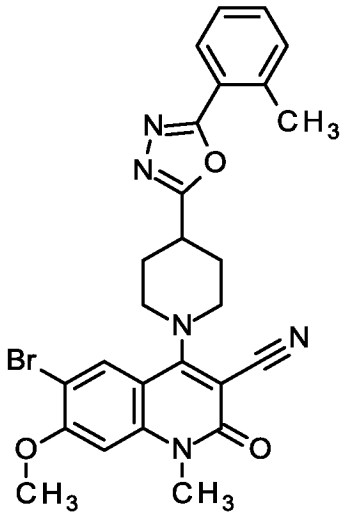
К раствору 5 г сырого *трет*-бутил 4-(2-бензоилгидразинкарбонил)пиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 249) в 140 мл ацетонитрила добавляли 10.3 мл фосфорилхлорида (70 ммоль, 10025-87-3). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 7 ч. Реакционную смесь выливали на воду и обрабатывали твердым карбонатом натрия до pH>7. Смесь экстрагировали этилацетатом (3x) и объединенные

органические слои промывали соляным раствором и водой. Органический слой сушили и растворители удаляли в вакууме. Получали 1.65 г указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 0.80 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 229 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 251**

**6-бром-7-метокси-1-метил-4-{4-[5-(2-метилфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**

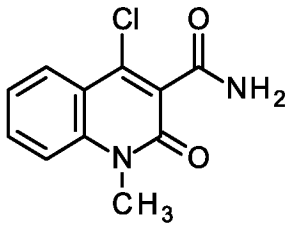


Раствор 300 мг 6-бром-4-хлор-7-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (промежуточное соединение 264), 446 мг 4-[5-(2-метилфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидина (промежуточное соединение 166) и 0.26 мл триэтиламина (1.8 ммоль) в 16 мл 2-пропанола перемешивали в течение 5 ч при 90°C. По прошествии этого времени добавляли воду, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали водой и соляным раствором, и сушили над сульфатом натрия. После упаривания растворителя остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0–3 %). Получали 350 мг указанного в заголовке соединения.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.02 - 2.15 (m, 2 H), 2.27 - 2.39 (m, 2 H), 2.61 - 2.65 (m, 3 H), 3.43 - 3.54 (m, 1 H), 3.55 - 3.67 (m, 5 H), 3.72 - 3.86 (m, 2 H), 3.99 - 4.10 (m, 3 H), 6.99 - 7.06 (m, 1 H), 7.37 - 7.57 (m, 4 H), 7.86 - 8.00 (m, 2 H).

**Промежуточное соединение 252**

**4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид**



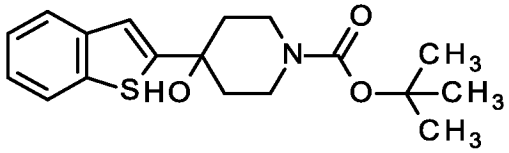
К суспензии 100 мг 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (457 мкмоль) добавляли 0.14 мл N-[(1E)-этилиден]гидроксиламина (2.3 ммоль, CAS 107-29-9) и 26 мг ацетата палладия(II) (114 мкмоль). Смесь нагревали в течение 4 ч при 80°C. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали смесью дихлорметан/этанол 1:1. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и сырой продукт очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ. Продукт получали с выходом 61% (69 мг).

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]= 3.62 - 3.67 (m, 3H), 7.43 (ddd, 1H), 7.62 - 7.71 (m, 2H), 7.77 (ddd, 1H), 7.87 (br s, 1H), 8.02 (dd, 1H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 0.65 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 237 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 253**

***трет*-бутил 4-(1-бензотиофен-2-ил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат**



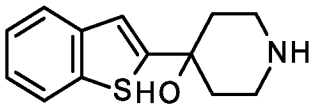
К раствору 500 мг 1-бензотиофена (3.73 ммоль) в 15 мл тетрагидрофурана при -78°C добавляли раствор 5.4 мл *н*-бутиллития (1.6 M в гексанах, 8.6 ммоль). Раствор нагревали до 0°C в течение одного часа и затем охлаждали до -78°C. По каплям добавляли раствор 817 мг *трет*-бутил 4-оксопиперидин-1-карбоксилата (4.10 ммоль, CAS 79099-07-3) в 4 мл тетрагидрофурана, и смесь нагревали до 20°C. После перемешивания в течение ночи при 20°C, смесь разбавляли соляным раствором и экстрагировали 3x этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, затем фильтровали и упаривали. Остаток очищали, используя хроматографию на силикагеле (элюент гексан -->

гексан/40% этилацетата с градиентом), объединенные фракции концентрировали при пониженном давлении.

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]= 1.38 (s, 9H), 1.81 - 1.91 (m, 4H), 3.55 - 3.65 (m, 2H), 3.76 - 3.89 (m, 2H), 7.25 - 7.37 (m, 3H), 7.75 (dd, 1H), 7.90 (dd, 1H).

**Промежуточное соединение 254**

**4-(1-бензотиофен-2-ил)пиперидин-4-ол**



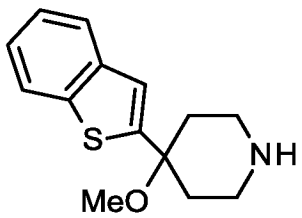

К раствору 690 мг *трет*-бутил 4-(1-бензотиофен-2-ил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (2.07 ммоль, промежуточное соединение 264) в 2.2 мл метанола добавляли раствор 2.6 мл 4 н. HCl в диоксане (10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем смесь охлаждали до 0°C с помощью ледяной/водяной бани и добавляли 4 н. водн. раствор гидроксида натрия (3.7 мл), и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали соляным раствором, сушили (водоотталкивающий фильтр) и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ, и получали смесь промежуточного соединения 254 (6%, 30 мг) и промежуточного соединения 255 (74 мг, выход 14%).

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]= 1.69 - 1.80 (m, 2H), 1.81 - 1.92 (m, 2H), 2.68 - 2.78 (m, 2H), 2.89 (td, 2H), 5.46 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.24 - 7.37 (m, 2H), 7.75 (dd, 1H), 7.88 (dd, 1H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 0.87 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 234 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 255**

**4-(1-бензотиофен-2-ил)-4-метоксипиперидин**

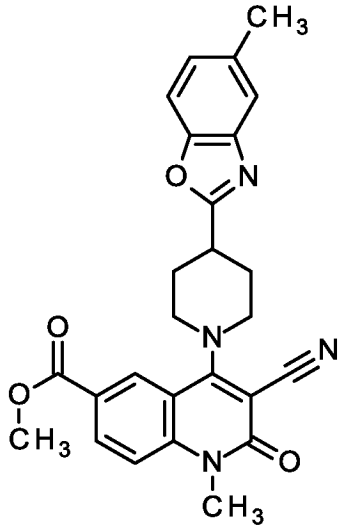


Продукт получали в качестве побочного продукта при синтезе промежуточного соединения 254.

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]= 1.84 - 2.05 (m, 4H), 2.68 - 2.87 (m, 4H), 2.99 (s, 3H), 7.30 - 7.38 (m, 3H), 7.78 - 7.82 (m, 1H), 7.90 - 7.94 (m, 1H).

**Промежуточное соединение 256**

**метил 3-циано-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-карбоксилат**

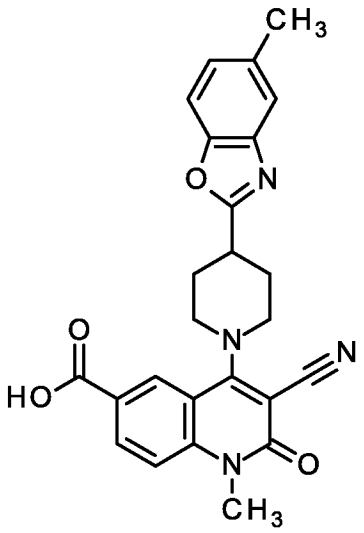


Раствор 1 г 6-бром-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (пример 396) и 171 мг комплекса дихлорид 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II) - дихлорметан (CAS 95464-05-4) в 33 мл метанола, 0.58 мл триэтиламина и 3.4 мл ТГФ перемешивали в течение 22 часов при 80°C в атмосфере монооксида углерода. Реакционную смесь упаривали в вакууме и остаток повторно суспендировали в этилацетате. Органический слой промывали водой и соляным раствором, сушили и упаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0–1 %). Получали 40 мг указанного в заголовке соединения.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.84 - 1.99 (m, 2 H), 2.19 - 2.30 (m, 2 H), 3.53 - 3.68 (m, 5 H), 3.75 - 3.86 (m, 2 H), 3.87 - 3.95 (m, 3 H), 4.76 - 4.94 (m, 1 H), 7.17 (d, 2 H), 7.31 (s, 2 H), 7.68 (d, 1 H), 8.13 - 8.27 (m, 1 H), 8.44 (s, 1 H).

**Промежуточное соединение 257**

**3-циано-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-карбоновая кислота**

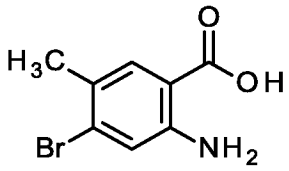


Раствор 35 мг метил 3-циано-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-карбоксилата (промежуточное соединение 256) и 9.2 мг гидроксида лития в 1 мл ТГФ и 0.1 мл воды перемешивали в течение 82 часов при к.т. Реакционную смесь выливали в воду, экстрагировали этилацетатом и органический слой отделяли. Водную фазу обрабатывали хлористоводородной кислотой (1 н.) с получением значения pH<2 и экстрагировали этилацетатом (2x). Этот органический слой промывали соляным раствором, сушили сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Получали 20 мг указанного в заголовке соединения.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.05 - 2.18 (m, 2 H), 2.32 - 2.38 (m, 2 H), 2.34 - 2.38 (m, 1 H), 2.39 - 2.46 (m, 3 H), 3.46 - 3.54 (m, 1 H), 3.58 - 3.72 (m, 5 H), 3.83 - 3.93 (m, 2 H), 7.16 - 7.22 (m, 1 H), 7.51 - 7.56 (m, 1 H), 7.57 - 7.62 (m, 1 H), 7.63 - 7.69 (m, 1 H), 7.70 - 7.72 (m, 1 H), 8.16 - 8.23 (m, 1 H), 8.44 - 8.49 (m, 1 H).

**Промежуточное соединение 258**

**2-амино-4-бром-5-метилбензойная кислота**

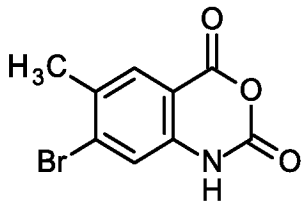


1 г 4-бром-5-метил-2-нитробензойной кислоты (3.85 ммоль) и 2.6 г дигидрата хлорида олова(II) (11-5 ммоль, CAS 10025-69-1) суспендировали в 7.6 мл воды, добавляли 7.6 мл хлористоводородной кислоты (35%), и смесь перемешивали в течение 1 ч при 90°C. Смесь охлаждали до комнатной температуры и осадок отфильтровывали и промывали водой. Продукт получали с выходом 54% (574 мг).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.18 (s, 3 H), 7.03 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H).

**Промежуточное соединение 259**

**7-бром-6-метил-2H-3,1-бензоксазин-2,4(1H)-дион**

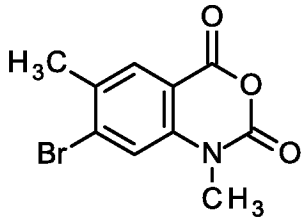


1,1'-Карбонилдиимидазол (343 мг, 2.12 ммоль) добавляли к суспензии соединения 2-амино-4-бром-5-метилбензойная кислота—хлороводород (1/1) (470 мг, 1.76 ммоль, промежуточное соединение 258) в 2.9 мл ТГФ, и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили водой, осадок отфильтровывали и сушили. Продукт получали с количественным выходом (457 мг).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.37 (s, 3 H), 7.34 (s, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 11.74 (br s, 1 H).

**Промежуточное соединение 260**

**7-бром-1,6-диметил-2H-3,1-бензоксазин-2,4(1H)-дион**

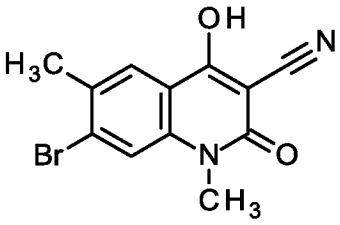


Метилйодид (1.15 мл, 18.5 ммоль; CAS 74-88-4) добавляли к раствору 1.6 г 7-бром-6-метил-2H-3,1-бензоксазин-2,4(1H)-диона (6.2 ммоль) и 2.2 мл диизопропилэтиламина (12.3 ммоль) в 42 мл ДМФА и перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили льдом и перемешивали до тех пор, пока лед не растаял. Осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили (1.4 г, 83%).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.40 (s, 3 H), 3.44 (s, 3 H), 7.72 (s, 1 H), 7.96 (d, 1 H).

**Промежуточное соединение 261**

**7-бром-4-гидрокси-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**

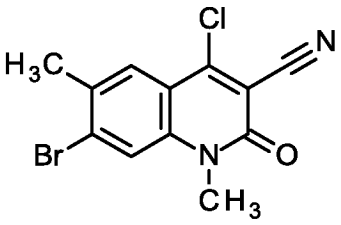


7-бром-1,6-диметил-2H-3,1-бензоксазин-2,4(1H)-дион (250 мг, 926 мкмоль, промежуточное соединение 260) растворяли в 1.9 мл ТГФ, добавляли 1 мл триэтиламина (7.4 ммоль) и 0.39 мл этилцианоацетата (3.7 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи при 70°C. Реакционную смесь упаривали. К остатку добавляли воду и раствор подкисляли 2 н. раствором хлористоводородной кислоты до pH=1. Осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили (232 мг, выход 86%).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.40 (s, 3 H), 3.47 (s, 3 H), 7.68 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H).

**Промежуточное соединение 262**

**7-бром-4-хлор-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**

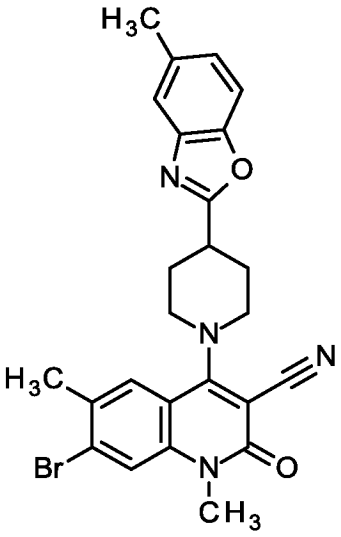


7-Бром-4-гидрокси-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил (1.2 г, 4.2 ммоль, промежуточное соединение 261) перемешивали в 7.8 мл фосфорилхлорида (84 ммоль) в течение 2 ч при 90°C. Смесь осторожно выливали в воду со льдом и перемешивали до тех пор, пока лед не растаял. Раствор добавляли к воде со льдом и подщелачивали карбонатом натрия (сильное выделение газа!). Осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили. Сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии и получали целевое соединение с выходом 87% (1.3 г).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.48 (s, 3 H), 3.64 (s, 3 H), 7.98 (s, 1 H), 8.01 (d, 1 H).

**Промежуточное соединение 263**

**7-бром-1,6-диметил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



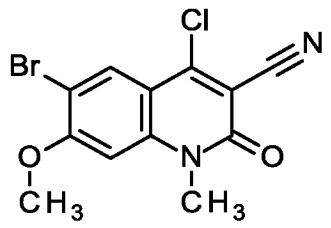
N,N-диизопропилэтиламин (130 мкл, 720 мкмоль) и 63 мг 5-метил-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазол (289 мкмоль) добавляли к суспензии 75 мг 7-

бром-4-хлор-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (241 мкмоль, промежуточное соединение 273) в 2.1 мл 2-пропанола, и смесь перемешивали в течение ночи при 90°C. Осадок отфильтровывали, промывали этанолом и сушили (78 мг, 64%).

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д.: 2.16 - 2.32 (m, 2 H), 2.38 - 2.47 (m, 3 H), 2.48 (d, 6 H), 3.29 (tt, 1 H), 3.58 - 3.69 (m, 6 H), 3.82 - 3.91 (m, 2 H), 7.15 (dd, 1 H), 7.40 (d, 1 H), 7.49 - 7.51 (m, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H).

**Промежуточное соединение 264**

**6-бром-4-хлор-7-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



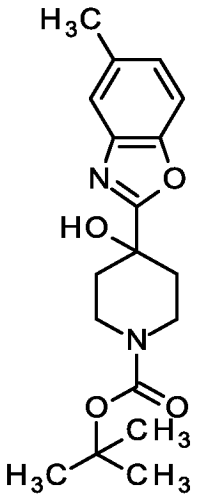

NBS (11.2 г, 62.8 ммоль) добавляли к раствору 6.25 г 4-хлор-7-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (25.1 ммоль, промежуточное соединение 135) в 55 мл ДМФА, и смесь перемешивали в течение 2 ч при 60°C.

Реакционную смесь выливали в воду со льдом и осадок отфильтровывали и сушили (7.5 г, выход 88%).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 3.69 (s, 3 H), 4.10 (s, 3 H), 7.12 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H).

**Промежуточное соединение 265**

***трет*-бутил 4-гидрокси-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат**

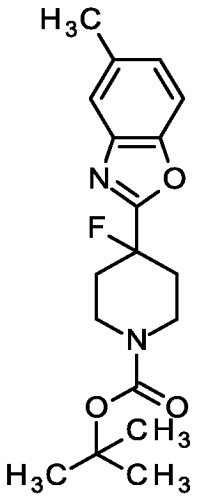


Хлорид церия(III) (1.36 г, 5.52 ммоль; CAS 7790-86-5) добавляли к *трет*-бутил 4-оксопиперидин-1-карбоксилату (1.00 г, 5.02 ммоль) в 1 мл ТГФ, и смесь перемешивали в течение 1 ч при к.т. в атмосфере азота. В отдельной колбе *н*-бутиллитий (9.4 мл, 1.6 М в гексанах, 15 ммоль) добавляли к раствору 5-метил-1,3-бензоксазола (1.34 г, 10.0 ммоль) в 10 мл ТГФ при -78°C, и смесь перемешивали в течение 30 мин. Затем добавляли комплекс бромид магния-диэтиловый простой эфир (3.89 г, 15.1 ммоль; CAS 29858-07-9) в 30 мл ТГФ, и смесь перемешивали в течение 30 мин при -78°C. Раствор кетона - хлорида церия(III) затем охлаждали до -78°C и добавляли к раствору бензоксазола. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и ее перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь осторожно гасили водой и экстрагировали 3x этилацетатом. Органический слой фильтровали через водоотталкивающий фильтр и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии и целевой продукт получали с выходом 9%.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.40 (s, 10 H), 1.87 - 1.95 (m, 2 H), 2.00 - 2.06 (m, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 3.57 - 3.66 (m, 2 H), 5.98 (s, 1 H), 7.19 - 7.23 (m, 1 H), 7.52 - 7.55 (m, 1 H), 7.59 (d, 1 H).

**Промежуточное соединение 266**

***трет*-бутил 4-фтор-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат**

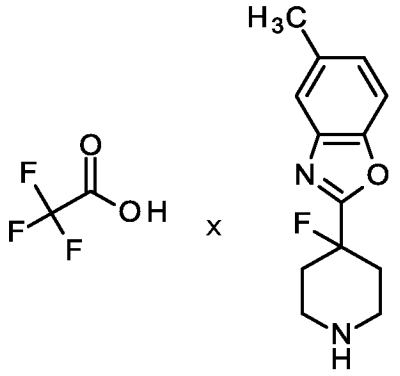


Deoxofluor® (530 мкл, 2.7 М раствор в ТГФ, 1.4 ммоль) добавляли к 3 мл дихлорметана и охлаждали до -15°C. Затем по каплям добавляли раствор *трет*-бутил 4-гидрокси-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (160 мг, 481 мкмоль, промежуточное соединение 265) в 6 мл дихлорметана, и смесь перемешивали в течение 3 ч при -15°C и в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили небольшим количеством воды, подщелачивали водн. раствором бикарбоната натрия и экстрагировали 3x дихлорметаном. Орг. слой фильтровали через водоотталкивающий фильтр и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (гексан 100 --> гексан:этилацетат 60:40) с получением продукта с выходом 54% (91 мг).

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]= 1.42 (s, 9H), 2.13 - 2.31 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 3.30 (br d, 2H), 3.72 - 3.82 (m, 2H), 7.30 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.67 (d, 1H).

**Промежуточное соединение 267**

**2-(4-фторпиперидин-4-ил)-5-метил-1,3-бензоксазол, соль с трифторуксусной кислотой**

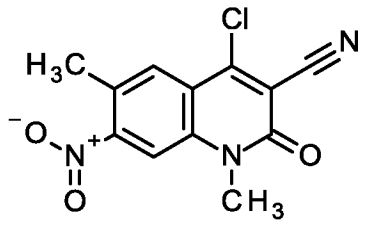


К раствору *трет*-бутил 4-фтор-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (190 мг, 568 мкмоль, промежуточное соединение 266) в 3 мл дихлорметана добавляли ТФУ, и смесь перемешивали в течение 1.5 ч при комнатной температуре. После полного израсходования исходного вещества смесь концентрировали при пониженном давлении и продукт использовали в сыром виде на следующей стадии.

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 0.69 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 235 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 268**

**4-хлор-1,6-диметил-7-нитро-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



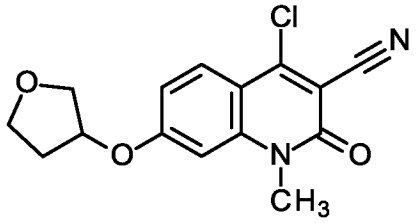
Раствор 500 мг 4-хлор-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (промежуточное соединение 92) в 10 мл концентрированной серной кислоты охлаждали до 0°C и обрабатывали 9.14 мл азотной кислоты (65%). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при 0°C и выливали в раствор бикарбоната натрия. Раствор экстрагировали этилацетатом (2x) и объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили и упаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии

(силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0–1 %). Получали 240 мг указанного в заголовке соединения.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 3.29 - 3.32 (m, 3 H), 8.20 - 8.24 (m, 1 H), 8.26 - 8.30 (m, 1 H).

**Промежуточное соединение 269**

**(*рац*)-4-хлор-1-метил-2-оксо-7-(тетрагидрофуран-3-илокси)-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



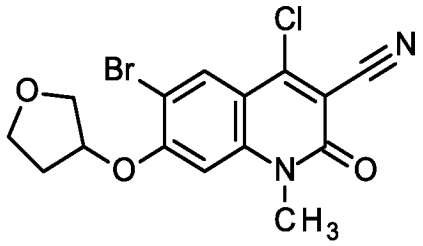

Диизопропил азодикарбоксилат (1.1 мл, 5.6 ммоль) добавляли к раствору 870 мг 4-хлор-7-гидрокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (3.71 ммоль, промежуточное соединение 136), 0.59 мл (3RS)-тетрагидрофуран-3-ола и 1.46 г трифенилфосфина (5.56 ммоль) в 21 мл дихлорметана при 0°C. Смесь перемешивали в течение 7 ч при 40°C. В связи с тем, что наблюдалось неполное превращение, добавляли другой набор реагентов, и перемешивание продолжали в течение ночи. Реакционную смесь упаривали и сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии, используя смесь гексан:этилацетат 50:50 --> этилацетат 100 --> этилацетат:этанол 80:20, и с помощью ОФ-ВЭЖХ.

Фракции, содержащие продукт, объединяли.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.97 - 2.07 (m, 1 H), 2.29 - 2.40 (m, 1 H), 3.64 (s, 3 H), 3.79 (br td, 1 H), 3.84 - 3.91 (m, 2 H), 3.92 - 3.98 (m, 1 H), 5.38 (br dd, 1 H), 7.05 (d, 1 H), 7.13 (dd, 1 H), 8.00 (d, 1 H).

**Промежуточное соединение 270**

**(*рац*)-6-бром-4-хлор-1-метил-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**

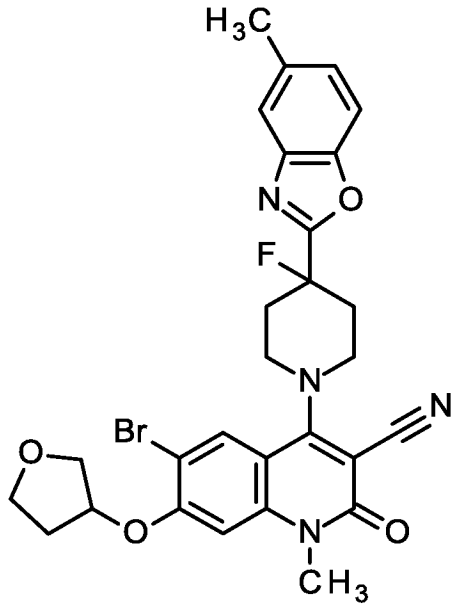


N-Бромсукцинимид добавляли к раствору 100 мг (*рац*)-4-хлор-1-метил-2-оксо-7-(тетрагидрофуран-3-илокси)-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (263 мкмоль, промежуточное соединение 269) в 0.62 мл ДМФА, и смесь перемешивали в течение ночи при 60°C. Реакционную смесь выливали в воду со льдом, осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили. Продукт получали с выходом 75% (101 мг).

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]= 2.01 - 2.12 (m, 1H), 2.33 - 2.42 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.77 - 3.94 (m, 3H), 3.96 - 4.02 (m, 1H), 5.55 (dd, 1H), 7.09 - 7.13 (m, 1H), 8.18 - 8.21 (m, 1H).

**Промежуточное соединение 271**

**(*рац*)-6-бром-4-[4-фтор-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**

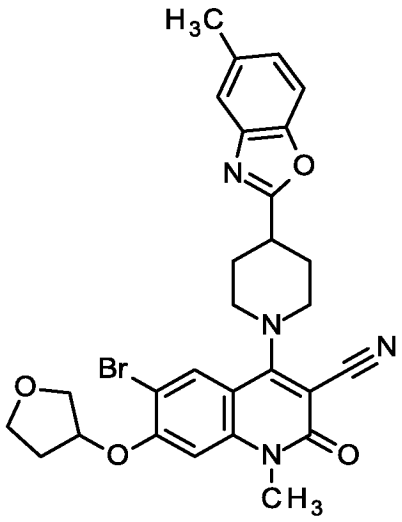


К суспензии 100 мг 2-(4-фторпиперидин-4-ил)-5-метил-1,3-бензоксазола (287 мкмоль, промежуточное соединение 267) и 147 мг (*рац*)-6-бром-4-хлор-1-метил-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (287 мкмоль, промежуточное соединение 270) в 2.3 мл 2-пропанола добавляли 0.2 мл диизопропилэтиламина (1.1 ммоль), и смесь перемешивали в течение 3 ч при 90°C. Реакционную смесь упаривали и сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (дихлорметан --> дихлорметан:этанол 90:10) и с помощью ОФ-ВЭЖХ. Продукт получали с выходом 33% (55 мг).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.37 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 581 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 272**

**(*рац*)-6-бром-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



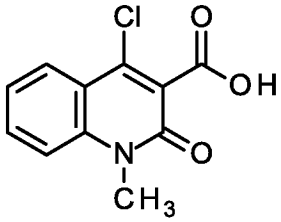
В колбу загружали 500 мг 6-бром-7-гидрокси-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (1.01 ммоль, пример 422) и 991 мг карбоната цезия (3.04 ммоль), атмосферу заменяли аргоном. Добавляли 15 мл безводного ДМФА и 190 мкл 3-бромоксолана (2.0 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 100°C под аргоном. Добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом 3 х. Объединенные органические слои промывали соляным раствором и фильтровали через гидрофобный фильтр. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли воду, и эту смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем фильтровали и промывали водой. Твердое вещество сушили и продукт получали с выходом 92% (558 мг).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.98 - 2.16 (m, 3 H), 2.27 - 2.37 (m, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 3.37 - 3.47 (m, 1 H), 3.54 - 3.64 (m, 5 H), 3.75 - 3.84 (m, 3 H), 3.85 - 3.93 (m, 2 H), 3.95 - 4.01 (m, 1 H), 5.46 (br dd, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 7.19 (dd, 1 H), 7.51 - 7.54 (m, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.96 (s, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.39 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 563 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 273**

**4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота**



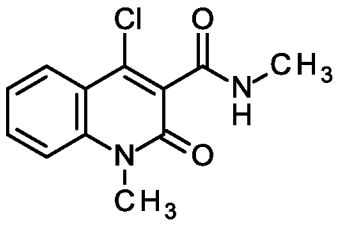
К раствору 100 мг этил 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксилата (376 мкмоль, CAS 75483-04-4) в 1.1 мл ТГФ добавляли 1 мл воды и 90 мг гидроксида лития (3.76 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали 3x дихлорметаном. Водный слой подкисляли 2 н. водн. раствором хлористоводородной кислоты и затем фильтровали. Твердое вещество промывали водой и сушили. Продукт получали с выходом 56% (66 мг).

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]= 3.67 (s, 3H), 7.46 (ddd, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.78 - 7.84 (m, 1H), 8.03 (dd, 1H), 13.78 (br s, 1H).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 0.74 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 238 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 274**

**4-хлор-N,1-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид**



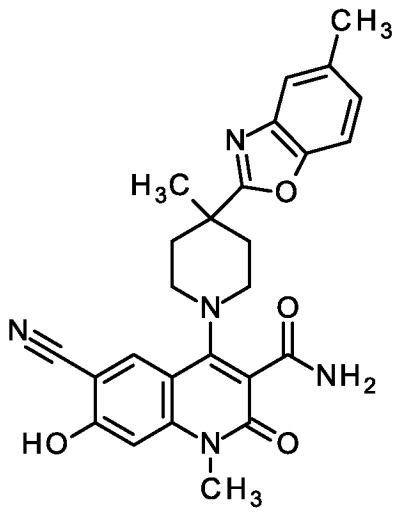
К раствору 384 мг 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (1.62 ммоль, промежуточное соединение 273) в 6 мл ДМФА при 0°C в атмосфере азота добавляли 800 мг HATU (2.10 ммоль), 340 мкл

диизопропилэтиламина (1.9 ммоль) и 890 мкл метиламина (2.0 M, 1.8 ммоль, CAS 74-89-5). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C, затем нагревали до комнатной температуры и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ. Продукт получали с выходом 35% (151 мг).

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]= 2.75 (d, 3H), 3.66 (s, 3H), 7.44 (ddd, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.74 - 7.82 (m, 1H), 8.02 (dd, 1H), 8.37 (br d, 1H).

**Промежуточное соединение 275**

**6-циано-7-гидрокси-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид**



В колбу загружали 120 мг 6-бром-7-гидрокси-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамида (228 мкмоль, пример 512), 11.8 мг $[Pd(циннамил)Cl]_2$ (22.8 мкмоль, CAS 12131-44-1), 12.7 мг 1,1'-бис(дифенилфосфанил)ферроцена (22.8 мкмоль; CAS 12150-46-8) и 40.2 мг цианида цинка (343 мкмоль; CAS 557-21-1), и содержимое продували аргоном. Вслед за этим добавляли 1 мл N,N-диметилацетамида (который предварительно продували Ar) и 80 мкл диизопропилэтиламина (460 мкмоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение ночи.

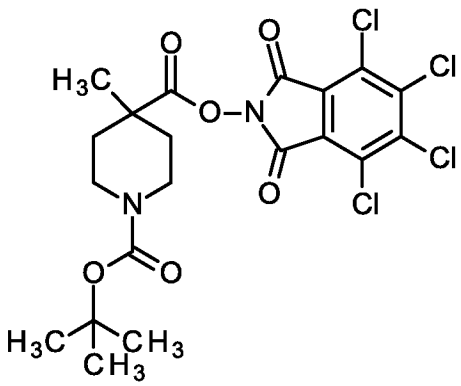
Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли дихлорметаном. Добавляли насыщ. раствор бикарбоната натрия, слои разделяли и водный слой два раза экстрагировали дихлорметаном.

Объединенные орг. слои отфильтровывали через водоотталкивающий фильтр и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии, получая целевой продукт с выходом 92% (104 мг).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.45 (s, 3 H), 1.95 - 2.05 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 2.44 - 2.48 (m, 2 H), 3.01 - 3.12 (m, 2 H), 3.20 - 3.30 (m, 2 H), 3.47 (s, 3 H), 6.89 (s, 1 H), 7.16 - 7.21 (m, 1 H), 7.41 (br s, 1 H), 7.51 - 7.61 (m, 3 H), 8.05 (s, 1 H).

**Промежуточное соединение 276**

***трет*-бутил 4-метил-4-{[(4,5,6,7-тетрахлор-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)окси]карбонил}пиперидин-1-карбоксилат**

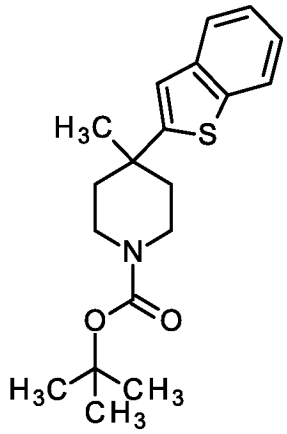


К энергично перемешиваемой суспензии 500 мг 1-(*трет*-бутоксикарбонил)-4-метилпиперидин-4-карбоновой кислоты, 680 мг 4,5,6,7-тетрахлор-2-гидрокси-1H-изоиндол-1,3(2H)-диона и 25 мг 4-диметиламинопиридина в 15 мл дихлорметана по каплям добавляли 0.35 мл N,N'-диизопропилкарбодиимида при к.т. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при к.т. Суспензию фильтровали и промывали дихлорметаном. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, гексаны / этилацетат с градиентом 0–20 %). Получали 1.06 г указанного в заголовке соединения.

$^1$H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ [м.д.]= 1.36 - 1.61 (m, 14H), 2.24 (br d, 2H), 3.09 (br s, 2H), 3.95 (br s, 2H).

**Промежуточное соединение 277**

***трет*-бутил 4-(1-бензотиофен-2-ил)-4-метилпиперидин-1-карбоксилат**



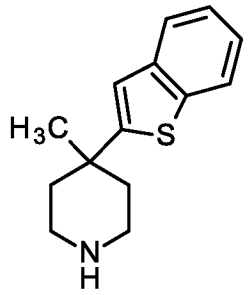
К раствору 1 г 2-йод-1-бензотиофена (CAS 36748-89-7) в 6 мл ТГФ в качестве растворителя при -20°C по каплям добавляли 2.96 мл раствора комплекса хлорид изопропилмагния - хлорид лития (1.3M р-р в ТГФ). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при -20°C и в течение 1 ч при 0°C. Колбу сушили в вакууме тепловым феном. После охлаждения колбу заполняли газообразным азотом, и добавляли 433 мг дибромида цинка. Колбу помещали в вакуум и снова нагревали тепловым феном. После охлаждения до к.т. колбу заполняли газообразным азотом и 1.5 мл ТГФ. Смесь энергично перемешивали до тех пор, пока почти весь дибромид цинка не растворится (молочный раствор). Раствор дибромида цинка добавляли к смеси Гриньяра при -20°C. Смесь перемешивали в течение 10 минут при -20°C и в течение 20 мин при 0°C с получением раствора бис(1-бензотиофен-2-ил)цинка (прибл. 0.21 М).

В колбу загружали дибромид цинка и нагревали тепловым феном в вакууме. После охлаждения до к.т. колбу продували газообразным азотом. Затем добавляли 440 мг *трет*-бутил 4-метил-4-{[(4,5,6,7-тетрахлор-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)окси]карбонил}пиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 276) и 178 мг бис(2,2,6,6-тетраметил-3,5-гептандионато)никеля(II) и 4 мл ТГФ. Затем добавляли 10 мл раствора бис(1-бензотиофен-2-ил)цинка при 0°C. Смесь перемешивали в течение еще 2 минут при 0°C, и затем ей давали нагреться до к.т. Смесь перемешивали в течение ночи при к.т. Смесь разбавляли этилацетатом. Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2x). Объединенные органические слои промывали насыщ. водн. раствором хлорида аммония, сушили (водоотталкивающий фильтр)

и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, гексаны / этилацетат с градиентом 0–20 %). Получали 117 мг сырого указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.61 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 332 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 278**

**4-(1-бензотиофен-2-ил)-4-метилпиперидин**

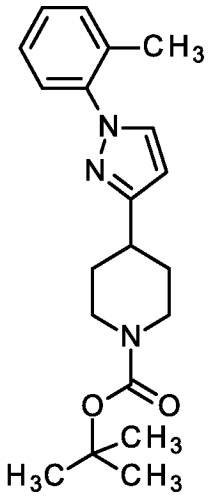


К раствору 117 мг сырого *трет*-бутил 4-(1-бензотиофен-2-ил)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 277) в 0.37 мл метанола добавляли 0.44 мл хлористоводородной кислоты (4 н. в диоксане). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 часов при к.т. и затем концентрировали в вакууме. Получали 97 мг сырого указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.24 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 232 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 279**

***трет*-бутил 4-[1-(2-метилфенил)-1H-пиразол-3-ил]пиперидин-1-карбоксилат**

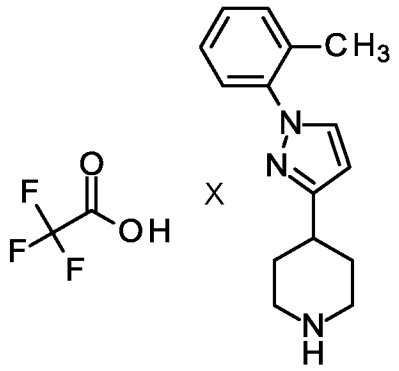


70 мг *трет*-бутил 4-(1H-пиразол-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 198), 76 мг (2-метилфенил)бороновой кислоты, 76 мг ацетата меди(II) (CAS 142-71-2), и 150 мг активированных молекулярных сит помещали в колбу. Добавляли раствор 45 мкл пиридина в 3.4 мл дихлорметана, и смесь перемешивали в течение 2 дней. Смесь фильтровали через целит и его промывали метанолом и небольшим количеством дихлорметана. Фильтрат упаривали и сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, гексаны / этилацетат с градиентом 0–50 %). Получали 83 мг указанного в заголовке соединения.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.37 - 1.44 (m, 10 H), 1.44 - 1.57 (m, 2 H), 1.91 (br dd, 2 H), 2.21 (s, 3 H), 2.78 - 2.99 (m, 3 H), 3.33 (s, 4 H), 3.97 (br d, 2 H), 6.35 (d, 1 H), 7.29 - 7.38 (m, 4 H), 7.90 (d, 1 H).

**Промежуточное соединение 280**

**4-[1-(2-метилфенил)-1H-пиразол-3-ил]пиперидин, соль с трифторуксусной кислотой**

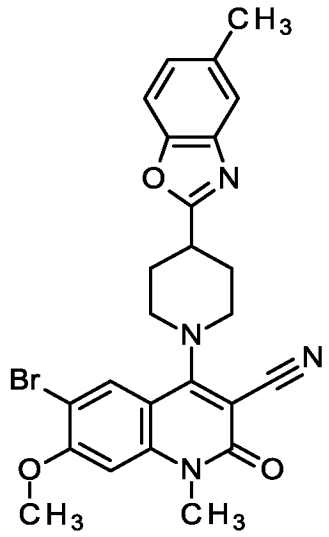


К раствору 80 мг *трет*-бутил 4-[1-(2-метилфенил)-1H-пиразол-3-ил]пиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 279) в 1.2 мл дихлорметана добавляли 0.45 мл трифторуксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до полного израсходования исходного вещества. Сырой продукт (160 мг) непосредственно использовали на следующей стадии.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.75 - 1.88 (m, 2 H), 2.08 - 2.16 (m, 2 H), 2.21 (s, 3 H), 2.96 - 3.09 (m, 3 H), 3.33 (br d, 2 H), 6.36 (d, 4 H), 7.30 - 7.39 (m, 7 H), 7.95 (d, 1 H).

**Промежуточное соединение 281**

**6-бром-7-метокси-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



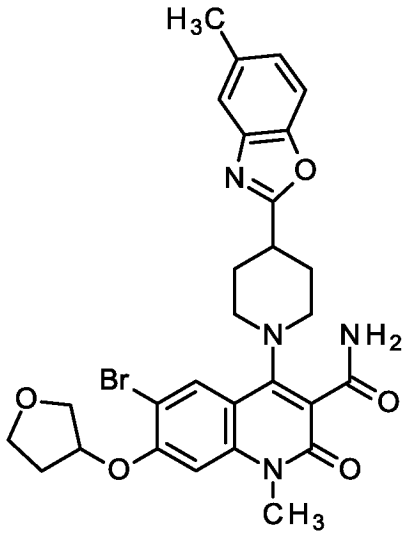
Раствор 1.51 г 6-бром-4-хлор-7-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (промежуточное соединение 264), 1.0 г 5-метил-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазола (CAS 199292-77-8) и 2.4 мл N,N-диизопропилэтиламина в 15 мл этанола перемешивали в течение 2 ч при 100°C. По прошествии этого времени, реакционную смесь охлаждали до к.т. и перемешивали в течение 1 ч. Полученную в результате суспензию фильтровали и твердый продукт промывали этанолом. Получали 1.86 г указанного в заголовке соединения.

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]= 2.00 - 2.15 (m, 2H), 2.25 - 2.34 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 3.38 - 3.48 (m, 1H), 3.53 - 3.64 (m, 5H), 3.79 (br d, 2H), 4.05 (s, 3H), 7.02 (s, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.50 - 7.55 (m, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.95 (s, 1H). Показывает незначительное количество примесей.

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.38 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 507 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 282**

**(*рац*)-6-бром-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид**



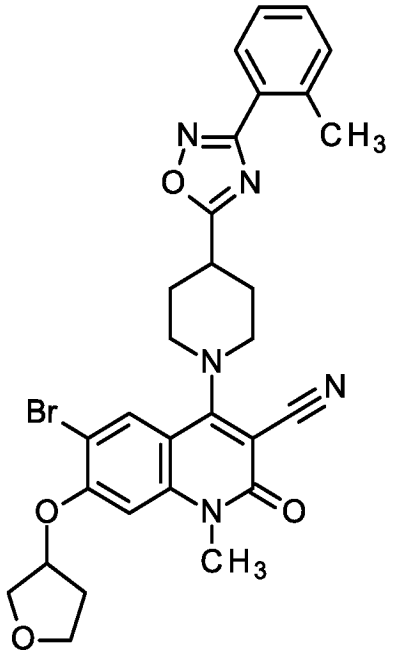
Раствор 540 мг (*рац*)-6-бром-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (пример 424) подвергали реакции с 1.06 г ацетальдоксима и 80 мг хлоридотрис(трифенилфосфин)родия(I) (CAS 14694-95-2) в 26 мл толуола в течение 15 часов при 110°C. Реакционную смесь упаривали в вакууме и остаток растворяли в дихлорметане и промывали водой. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (2x) и объединенные органические слои промывали соляным раствором и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / этанол с градиентом 0-10%) с получением 333 мг указанного в заголовке соединения.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.97 - 2.10 (m, 3 H), 2.19 - 2.27 (m, 2 H), 2.28 - 2.40 (m, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 3.12 - 3.26 (m, 3 H), 3.33 - 3.39 (m, 2 H), 3.59 (s, 3 H), 3.78 - 3.85 (m, 1 H), 3.85 - 3.92 (m, 2 H), 3.95 - 4.01 (m, 1 H), 5.38 - 5.44 (m, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 7.18 (dd, 1 H), 7.47 - 7.51 (m, 1 H), 7.51 - 7.54 (m, 1 H), 7.55 - 7.61 (m, 1 H), 7.65 - 7.70 (m, 1 H), 7.98 (s, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.21 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 583 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 283**

**(*рац*)-6-бром-1-метил-4-{4-[3-(2-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



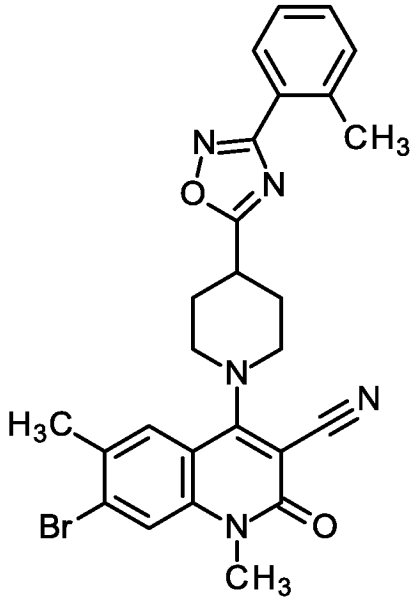
Раствор 150 мг (*рац*)-6-бром-4-хлор-1-метил-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (промежуточное соединение 270), 196 мг 4-[3-(2-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидина (промежуточное соединение 248) и 0.2 мл N,N-диизопропилэтиламина в 4 мл этанола перемешивали в течение 2 ч при 90°C. После охлаждения до к.т., смесь фильтровали и остаток промывали этанолом с получением 150 мг указанного в заголовке соединения.

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]= 2.00 - 2.17 (m, 3H), 2.29 - 2.37 (m, 3H), 2.57 (s, 3H), 3.53 - 3.64 (m, 6H), 3.76 - 3.84 (m, 3H), 3.85 - 3.93 (m, 2H), 3.95 - 4.02 (m, 1H), 5.47 (br t, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.36 - 7.44 (m, 2H), 7.45 - 7.51 (m, 1H), 7.91 - 7.99 (m, 2H).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.43 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 592 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 284**

**7-бром-1,6-диметил-4-{4-[3-(2-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



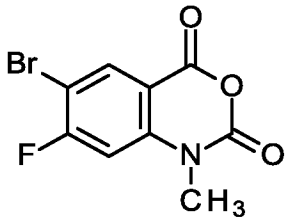
Раствор 1 г 7-бром-4-хлор-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (промежуточное соединение 262), 1.15 мг 4-[3-(2-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидина (промежуточное соединение 248) и 1.7 мл N,N-диизопропилэтиламина в 10 мл этанола перемешивали в течение 2 ч при 80°C. После охлаждения до к.т., смесь фильтровали и остаток промывали этанолом с получением 1.22 мг указанного в заголовке соединения.

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]= 2.11 - 2.24 (m, 2H), 2.29 - 2.38 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 3.51 - 3.65 (m, 6H), 3.83 (br d, 2H), 7.36 - 7.45 (m, 2H), 7.45 - 7.51 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.95 (dd, 1H).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.54 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 520 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 285**

**6-бром-7-фтор-1-метил-2H-3,1-бензоксазин-2,4(1H)-дион**

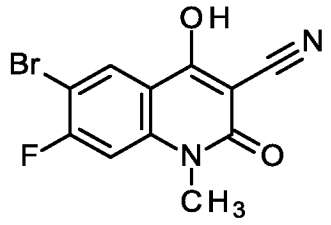


Метилйодид (7.2 мл, 120 ммоль; CAS 74-88-4) добавляли к раствору 10 г 6-бром-7-фтор-2H-3,1-бензоксазин-2,4(1H)-диона (38.5 ммоль) и 13 мл диизопропилэтиламина (77 ммоль) в 100 мл ДМФА, и смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили льдом и перемешивали до тех пор, пока лед не растаял. Осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили с получением 10 г указанного в заголовке соединения.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 3.43 (s, 3 H), 7.62 (d, 1 H), 8.26 (d, 1 H).

**Промежуточное соединение 286**

**6-бром-7-фтор-4-гидрокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**

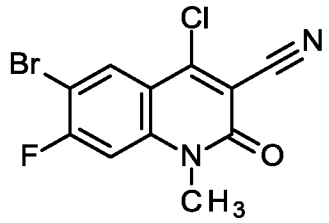



10 г 6-бром-7-фтор-1-метил-2H-3,1-бензоксазин-2,4(1H)-диона (36.5 ммоль, промежуточное соединение 285) растворяли в 100 мл диоксана, добавляли 61 мл триэтиламина (440 ммоль) и 31 мл этилцианоацетата (290 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи при 90°C. Реакционную смесь упаривали до небольшого объема. К остатку добавляли 300 мл воды, и раствор подкисляли 1 н. раствором хлористоводородной кислоты до pH=1. Осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили при 60°C с получением 11 г указанного в заголовке соединения.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 3.40 (s, 5 H), 7.41 (d, 1 H), 8.16 (d, 1 H).

**Промежуточное соединение 287**

**6-бром-4-хлор-7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**

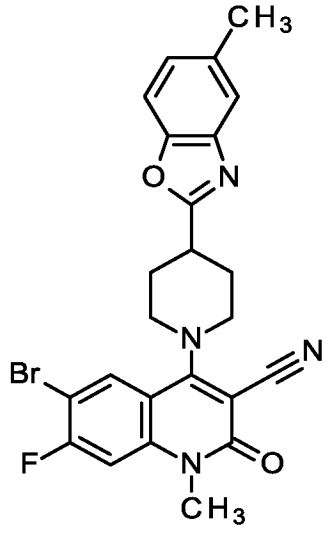


11 г 6-бром-7-фтор-4-гидрокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (31.8 ммоль, промежуточное соединение 286) перемешивали в 89 мл фосфорилхлорида (960 ммоль) в течение 26 ч при 90°C. Смесь осторожно выливали в воду со льдом и перемешивали до тех пор, пока лед не растаял. Раствор добавляли к воде со льдом и подщелачивали карбонатом натрия (сильное выделение газа!). Осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили. Продукт очищали с помощью колоночной хроматографии и получали 6.2 г указанного в заголовке соединения.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 3.62 (s, 4 H), 7.87 (d, 1 H), 8.34 (d, 1 H).

**Промежуточное соединение 288**

**6-бром-7-фтор-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



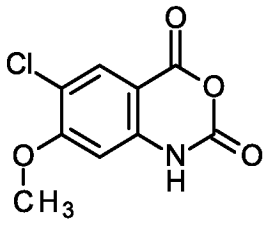
Раствор 2.19 г 6-бром-4-хлор-7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (6.9 ммоль, промежуточное соединение 287), 1.5 г 2-(4-

метилпиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазола (промежуточное соединение 1, 6.9 ммоль) и 2.9 мл триэтиламина (21 ммоль) в 40 мл 2-пропанола перемешивали в течение 4 ч при 90°C. По прошествии этого времени добавляли воду и этилацетат. Соответствующее твердое вещество отфильтровывали и промывали с получением 2.8 г указанного в заголовке соединения.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.04 - 2.15 (m, 2 H), 2.26 - 2.32 (m, 1 H), 2.41 (s, 3 H), 3.52 (s, 4 H), 3.56 - 3.64 (m, 3 H), 3.78 - 3.85 (m, 2 H), 7.16 - 7.21 (m, 1 H), 7.50 - 7.53 (m, 1 H), 7.55 - 7.59 (m, 1 H), 7.62 - 7.67 (m, 1 H), 8.01 - 8.06 (m, 1 H).

**Промежуточное соединение 289**

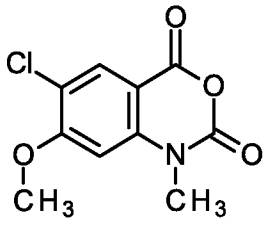
**6-хлор-7-метокси-2H-3,1-бензоксазин-2,4(1H)-дион**



Смесь 1.9 г 2-амино-5-хлор-4-метоксибензойной кислоты (9.42 ммоль; CAS-79025-82-4) и 3.06 г ди-(1H-имидазол-1-ил)метанона (18.8 ммоль; CAS-530-62-1) в 80 мл ТГФ перемешивали при к.т. в течение 14 часов. Добавляли воду и остаток отфильтровывали. Остаток промывали водой и сушили при 60°C с получением 2 г сырого продукта - указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки.

**Промежуточное соединение 290**

**6-хлор-7-метокси-1-метил-2H-3,1-бензоксазин-2,4(1H)-дион**



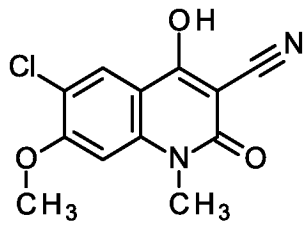
1.6 мл метилйодида (26 ммоль; CAS 74-88-4) добавляли к раствору 2 г сырого 6-хлор-7-метокси-2H-3,1-бензоксазин-2,4(1H)-диона (промежуточное соединение 289) и 3.1 мл диизопропилэтиламина в 70 мл ДМФА, и смесь

перемешивали в течение 2.5 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили льдом и перемешивали до тех пор, пока лед не растаял. Осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили с получением 1.4 г указанного в заголовке соединения.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 3.51 (s, 3 H), 4.07 (s, 3 H), 6.95 - 6.99 (m, 1 H), 7.95 (s, 1 H).

**Промежуточное соединение 291**

**6-хлор-4-гидрокси-7-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



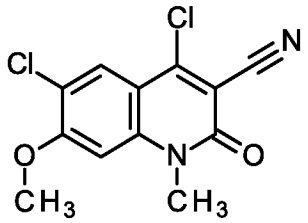
1.4 г 6-хлор-7-метокси-1-метил-2H-3,1-бензоксазин-2,4(1H)-диона (5.79 ммоль, промежуточное соединение 290) растворяли в 20 мл ТГФ, добавляли 6.5 мл триэтиламина (46 ммоль) и 2.5 мл этилцианоацетата (23 ммоль), и смесь перемешивали в течение 64 ч при 70°C. Реакционную смесь упаривали до небольшого объема. К остатку добавляли воду, и раствор подкисляли 1 н. раствором хлористоводородной кислоты до pH=1. Полученный в результате осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили при 60°C с получением 680 мг указанного в заголовке соединения.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 3.56 (s, 3 H), 4.03 (s, 3 H), 6.99 (s, 1 H), 8.06 (s, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 0.72 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 265 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 292**

**4,6-дихлор-7-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



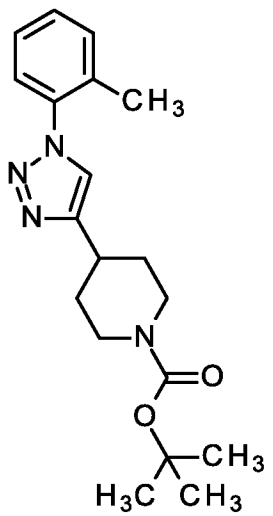
680 мг 6-хлор-4-гидрокси-7-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (2.57 ммоль, промежуточное соединение 291) перемешивали в 4.8 мл фосфорилхлорида (51 ммоль) в течение 14 ч при 90°C. Смесь осторожно выливали в воду со льдом и перемешивали до тех пор, пока лед не растаял. Раствор добавляли к воде со льдом и подщелачивали карбонатом натрия (сильное выделение газа!). Осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили. Продукт очищали с помощью колоночной хроматографии и получали 640 мг указанного в заголовке соединения.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 3.69 (s, 3 H), 4.11 (s, 3 H), 7.17 (s, 1 H), 8.04 (s, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.15 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 283 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 293**

***трет*-бутил 4-[1-(2-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]пиперидин-1-карбоксилат**

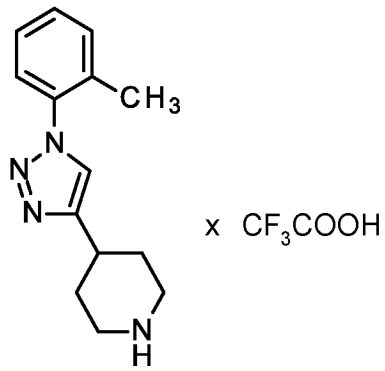


Смесь 78 мг азида натрия, 136 мг (2-метилфенил)бороновой кислоты и 16 мг сульфата меди(II) подвергали реакции в 3 мл метанола при к.т. в течение 5 ч. Добавляли 3 мл воды, 230 мг *трет*-бутил 4-этинилпиперидин-1-карбоксилата и 99 мг (2R)-2-[(1S)-1,2-дигидроксиэтил]-4-гидрокси-5-оксо-2,5-дигидрофуран-3-олата натрия (аскорбат натрия), и смесь перемешивали в течение 14 ч при к.т. Смесь упаривали для удаления метанола. Водный остаток экстрагировали 3х дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили (используя водоотталкивающий фильтр) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель; гексаны / этилацетат с градиентом 0-50%) с получением 240 мг указанного в заголовке соединения.

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]= 1.41 (s, 9H), 1.46 - 1.60 (m, 2H), 1.94 - 2.03 (m, 2H), 2.10 - 2.18 (m, 3H), 2.82 - 3.02 (m, 3H), 3.93 - 4.06 (m, 2H), 7.38 - 7.42 (m, 2H), 7.45 - 7.49 (m, 2H), 8.26 - 8.29 (m, 1H).

**Промежуточное соединение 294**

**4-[1-(2-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]пиперидин, соль с трифторуксусной кислотой**

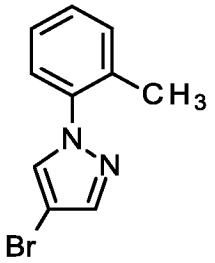



1.3 мл ТФУ добавляли к раствору 240 мг *трет*-бутил 4-[1-(2-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]пиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 293, 0.7 ммоль) в 4.5 мл дихлорметана и перемешивали в течение 14 ч при комнатной температуре. Смесь концентрировали при пониженном давлении и сырой продукт (342 мг) непосредственно использовали на следующей стадии.

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 0.98 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 244 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 295**

**4-бром-1-(2-метилфенил)-1H-пиразол**



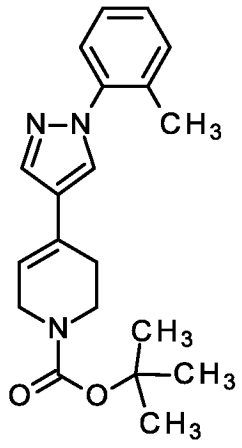
Смесь 1.0 г 4-бром-1H-пиразола, 1.3 мл 1-йод-2-метилбензола, 2.22 г карбоната цезия и 97 мг оксида меди(II) в 17 мл ДМФА перемешивали в течение 14 часов при 110°C. После охлаждения смеси, твердому веществу давали осесть. Жидкость отстоявшейся суспензии декантировали и концентрировали. Остаток разбавляли водой и экстрагировали 3x дихлорметаном. Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель; гексаны / дихлорметан с градиентом 0-100%) с получением 596 мг указанного в заголовке соединения.

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]= 2.19 (s, 3H), 7.33 - 7.42 (m, 4H), 7.82 - 7.86 (m, 1H), 8.33 - 8.36 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.24 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 239 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 296**

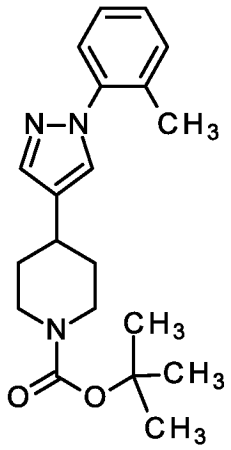
***трет*-бутил 4-[1-(2-метилфенил)-1H-пиразол-4-ил]-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат**



К раствору *трет*-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (CAS-286961-14-6) в 11 мл диоксана добавляли 590 мг 4-бром-1-(2-метилфенил)-1H-пиразола (промежуточное соединение 295). Смесь барботировали 5 мин аргоном. Затем добавляли 144 мг тертакис(трифенилфосфин)палладия(0), 1.03 г карбоната калия и 1.1 мл воды. Реакционную смесь перемешивали в течение 14 часов при 80°C. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали 3x этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой и соляным раствором, сушили и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель; гексаны / дихлорметан с градиентом 0-100%) с получением 705 мг указанного в заголовке соединения (чистота прибл. 35%), который использовали без дополнительной очистки.

**Промежуточное соединение 297**

***трет*-бутил 4-[1-(2-метилфенил)-1H-пиразол-4-ил]пиперидин-1-карбоксилат**

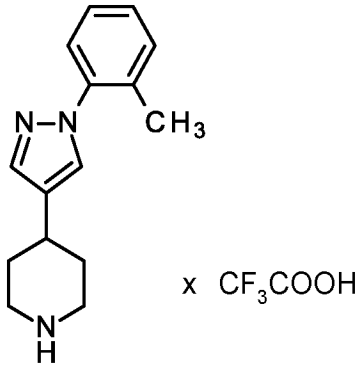


К раствору 700 мг *трет*-бутил 4-[1-(2-метилфенил)-1H-пиразол-4-ил]-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (промежуточное соединение 296, чистота прибл. 35%) в 5 мл дихлорметана и 5 мл метанола добавляли 66 мг палладия на угле (10%). Смесь продували водородом и перемешивали в течение 5 ч при к.т. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали дихлорметаном. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 680 мг указанного в заголовке соединения (чистота прибл. 30%).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.39 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 342 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 298**

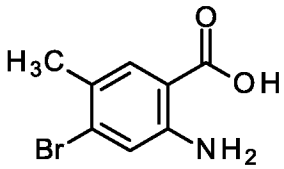
**4-[1-(2-метилфенил)-1H-пиразол-4-ил]пиперидин, соль с трифторуксусной кислотой**



0.92 мл ТФУ добавляли к раствору 680 мг *трет*-бутил 4-[1-(2-метилфенил)-1H-пиразол-4-ил]пиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 297, чистота прибл. 30%) в 5 мл дихлорметана и перемешивали в течение 14 ч при комнатной температуре. Смесь концентрировали при пониженном давлении и сырой продукт (933 мг) непосредственно использовали на следующей стадии.

**Промежуточное соединение 299**

**2-амино-4-бром-5-метилбензойная кислота**



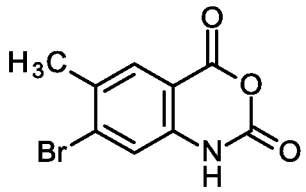
Смесь 20 г 4-бром-5-метил-2-нитробензойной кислоты и 51.1 г гидрата хлорида олова(II) в 150 мл воды обрабатывали 150 мл хлористоводородной кислоты (36%). После перемешивания в течение 1 часа при 90°C, нагревание удаляли и смесь охлаждали до к.т. Полученный в результате остаток собирали путем фильтрования и промывали водой. Остаток сушили при 50°C с получением 13.2 г указанного в заголовке соединения.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.18 (s, 3 H), 7.03 (s, 1 H), 7.59 - 7.63 (m, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.01 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 229 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 300**

**7-бром-6-метил-2H-3,1-бензоксазин-2,4(1H)-дион**

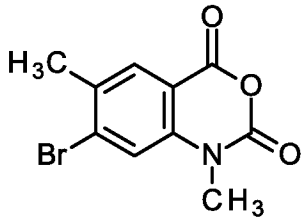


Смесь 13.2 г 2-амино-4-бром-5-метилбензойной кислоты (промежуточное соединение 299) и 16.1 г ди-(1H-имидазол-1-ил)метанона (99 ммоль; CAS-530-62-1) в 80 мл ТГФ перемешивали при к.т. в течение 2 часов. Добавляли воду и остаток отфильтровывали. Остаток промывали водой и сушили при 60°C с получением 13 г указанного в заголовке соединения.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.36 (s, 3 H), 3.33 (s, 6 H), 7.34 (s, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 11.68 - 11.81 (m, 1 H).

**Промежуточное соединение 301**

**7-бром-1,6-диметил-2H-3,1-бензоксазин-2,4(1H)-дион**



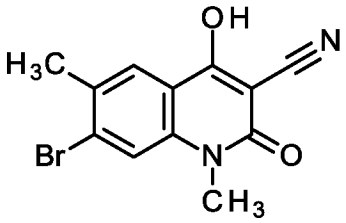
9.5 мл метилйодида (150 ммоль; CAS 74-88-4) добавляли к раствору 13 г 7-бром-6-метил-2H-3,1-бензоксазин-2,4(1H)-диона (промежуточное соединение 300) и 18 мл диизопропилэтиламина в 300 мл ДМФА и перемешивали в течение 2.5 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили льдом и перемешивали до тех пор, пока лед не растаял. Осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили с получением 11.4 г указанного в заголовке соединения.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.40 (s, 3 H), 3.44 (s, 3 H), 7.71 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.08 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 269 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 302**

**7-бром-4-гидрокси-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



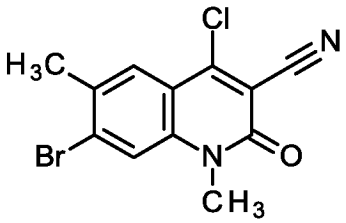
11.4 г 7-бром-1,6-диметил-2H-3,1-бензоксазин-2,4(1H)-диона (промежуточное соединение 301) растворяли в 96 мл ТГФ, добавляли 95 мл триэтиламина и 18 мл этилцианоацетата (170 ммоль), и смесь перемешивали в течение 5 дней при 70°C. Реакционную смесь упаривали до небольшого объема. К остатку добавляли воду и раствор подкисляли 1 н. раствором хлористоводородной кислоты до pH=1. Полученный в результате осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили при 60°C с получением 13.6 г указанного в заголовке соединения.

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]= 2.40 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 7.68 - 7.73 (m, 1H), 7.96 - 8.00 (m, 1H). Протонный обмен между группой OH и водой.

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 0.67 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 295 $[M+H]^+$.

**Промежуточное соединение 303**

**7-бром-4-хлор-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



13.6 г 7-бром-4-гидрокси-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (промежуточное соединение 302) перемешивали в 76 мл фосфорилхлорида в течение 14 ч при 90°C. Смесь осторожно выливали в воду со льдом и перемешивали до тех пор, пока лед не растаял. Раствор добавляли к воде со льдом и подщелачивали карбонатом натрия (сильное выделение газа!). Осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили. Продукт очищали с

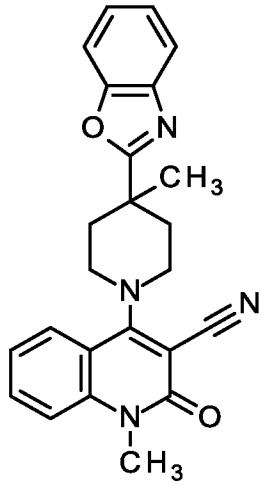
помощью колоночной хроматографии и получали 12.7 г указанного в заголовке соединения.

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]= 2.47 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 7.96 - 7.98 (s, 1H), 7.99 (s, 1H).

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ – ПРИМЕРЫ

**Пример 1**

**4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)-4-метилпиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



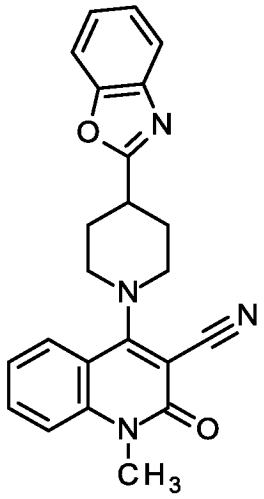
Раствор 116 мг 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (0.5 ммоль, CAS 150617-68-8, синтез описан в WO2012009649, пример 1 - соединение III), 230 мг 2-(4-метилпиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазола (промежуточное соединение 1, 1.0 ммоль) и 0.15 мл триэтиламина (1 ммоль) в 6 мл 2-пропанола перемешивали в течение 2 ч при 90°C. По прошествии этого времени добавляли воду, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали водой и соляным раствором, и сушили над сульфатом натрия. После упаривания растворителя остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0–3 %). Получали 100 мг указанного в заголовке соединения (чистота 98 %, выход 46 %).

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.51 (s, 3H); 2.04-2.12 (m, 2H); 2.5-2.57 (m, сигнал перекрывается с сигналом ДМСО); 3.47-3.57 (m+s, 5H); 3.72-3.77 (m, 2H); 7.31-7.42, (m, 3H); 7.56 (dd, 1H); 7.70-7.80 (m, 3H); 7.90 (dd, 1H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.26 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 399.3 $[M+H]^+$.

**Пример 2**

**4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



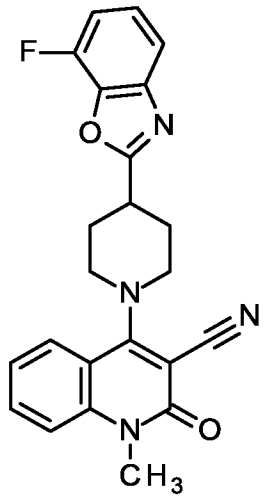
Раствор 180 мг 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (0.8 ммоль, CAS 150617-68-8), 500 мг 2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазола (2.5 ммоль, CAS 51784-03-3) и 0.34 мл триэтиламина (2.5 ммоль) в 4.6 мл 2-пропанола перемешивали в течение 3 ч при 90°C. По прошествии этого времени добавляли воду, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали водой и соляным раствором, и сушили над сульфатом натрия. После упаривания растворителя остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0–3%). Получали 250 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 75 %).

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.16 (dq, 2H); 2.28-2.37 (m, 2H); 3.48 (tt, 1H); 3.55-3.65 (s+m, 5H); 3.80-3.88 (m, 2H); 7.32-7.42 (m, 3H); 7.58 (d, 1H); 7.70-7.77 (m, 3H); 7.89 (dd, 1H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.18 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 385.6 $[M+H]^+$.

**Пример 3**

**4-[4-(7-фтор-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



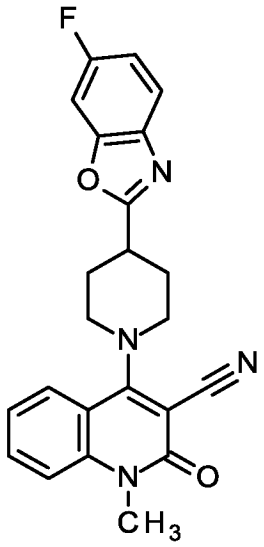
Раствор 70 мг 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (0.3 ммоль, CAS 150617-68-8), 210 мг 7-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазола (0.95 ммоль, промежуточное соединение 5) и 0.13 мл триэтиламина (0.95 ммоль) в 2.1 мл 2-пропанола перемешивали в течение 4 ч при 90°C. По прошествии этого времени добавляли воду, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали водой и соляным раствором, и сушили над сульфатом натрия. После упаривания растворителя остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.2 об.% аммиака 32 %) с градиентом). Получали 9 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 6 %).

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.12-2.23 (m, 2H); 2.30-2.39 (m, 2H); 3.48.3.66 (m+s, 6H); 3.80-3.89 (m, 2H); 7.30-7.42 (m, 3H); 7.57 (d, 1H); 7.60 (d, 1H); 7.71-7.77 (m, 1H); 7.89 (d, 1H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.23 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 403.6 $[M+H]^+$.

**Пример 4**

**4-[4-(6-фтор-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



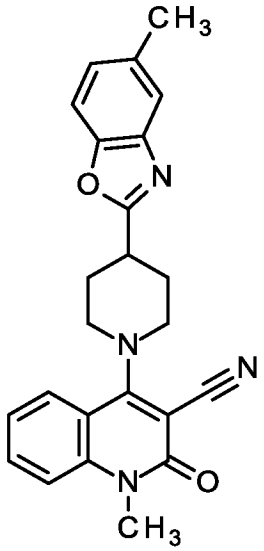
Раствор 14 мг 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (0.06 ммоль, CAS 150617-68-8), 42 мг 6-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазола (0.2 ммоль, промежуточное соединение 2) и 0.03 мл триэтиламина (0.2 ммоль) в 0.35 мл 2-пропанола перемешивали в течение 4 ч при 90°C. По прошествии этого времени добавляли воду, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали водой и соляным раствором, и сушили над сульфатом натрия. После упаривания растворителя остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0–3 %). Получали 15 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 56 %).

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.09-2.20 (m, 2H); 2.28-2.36 (m, 2H); 3.43-3.52 (m, 1H); 3.57-3.64 (m+s, 5H); 3.80-3.88 (m, 2H); 7.25 (ddd, 1H); 7.32-7.38 (m, 1H); 7.58 (dd, 1H); 7.71-7.79 (m, 3H); 7.88 (dd, 1H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.21 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 403.5 $[M+H]^+$.

**Пример 5**

**1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



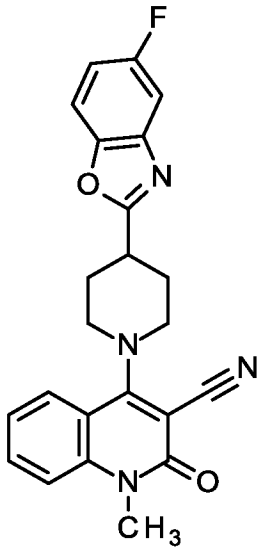
Раствор 162 мг 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (0.74 ммоль, CAS 150617-68-8), 480 мг 5-метил-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазола (2.2 ммоль, CAS 199292-77-8) и 0.31 мл триэтиламина (2.2 ммоль) в 4.1 мл 2-пропанола перемешивали в течение 4 ч при 90°C. По прошествии этого времени добавляли воду, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали водой и соляным раствором, и сушили над сульфатом натрия. После упаривания растворителя остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0–3 %). Получали 220 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 71 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.09 - 2.22 (m, 2 H), 2.27 - 2.33 (m, 2 H), 2.42 - 2.45 (m, 3 H), 3.40 - 3.50 (m, 1 H), 3.53 - 3.69 (m, 5 H), 3.78 - 3.89 (m, 2 H), 7.16 - 7.23 (m, 1 H), 7.30 - 7.40 (m, 1 H), 7.49 - 7.64 (m, 3 H), 7.70 - 7.79 (m, 1 H), 7.85 - 7.94 (m, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.26 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 399.7 $[M+H]^+$.

**Пример 6**

**4-[4-(5-фтор-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



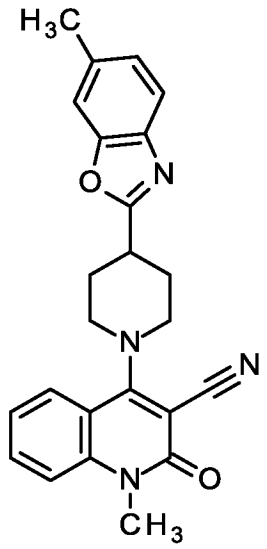
Раствор 100 мг 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (0.45 ммоль, CAS 150617-68-8), 302 мг 5-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазола (1.4 ммоль, промежуточное соединение 3) и 0.19 мл триэтиламина (1.4 ммоль) в 3 мл 2-пропанола перемешивали в течение 4 ч при 90°C. По прошествии этого времени добавляли воду, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали водой и соляным раствором, и сушили над сульфатом натрия. После упаривания растворителя, из раствора осаждался осадок, который отфильтровывали и сушили в токе воздуха. Получали 117 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 60 %).

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.09-2.21 (m, 2H); 2.27-2.36 (m, 2H); 3.44-3.53 (m, 1H); 3.55-3.65 (m+s, 5H); 3.79-3.88 (m, 2H); 7.22-7.29 (m, 1H); 7.32-7.38 (m, 1H); 7.58 (d, 1H); 7.63 (dd, 1H); 7.71-7.79 (m, 2H); 7.88 (dd, 1H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.21 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 403.7 $[M+H]^+$.

**Пример 7**

**1-метил-4-[4-(6-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



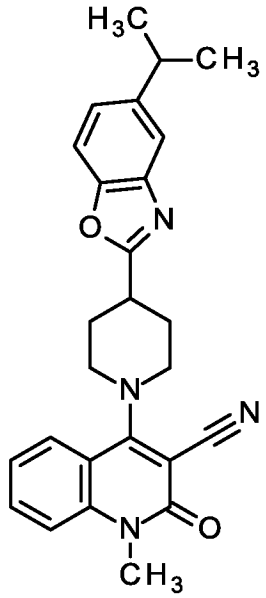
Раствор 100 мг 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (0.43 ммоль, CAS 150617-68-8), 99 мг 6-метил-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазола (0.43 ммоль, CAS 951921-15-6) и 0.12 мл триэтиламина (0.87 ммоль) в 3 мл 2-пропанола перемешивали в течение 2 ч при 90°C. По прошествии этого времени добавляли воду, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Осадок, который образовался при выполнении этой методики, собирали путем фильтрования и сушили в вакууме. Получали 100 мг указанного в заголовке соединения (чистота 93 %, выход 53 %).

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.13 (dq, 2H); 2.26-2.35 (m, 2H); 2.44 (s, 3H); 3.44 (tt, 1H); 3.54-3.65 (s+m, 5H); 3.78-3.88 (m, 2H); 7.16-7.20 (m, 1H); 7.32-7.38 (m, 1H); 7.51-7.54 (m, 1H); 7.55-7.61 (m, 2H); 7.71-7.77 (m, 1H); 7.88 (dd, 1H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.27 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 399.5 $[M+H]^+$.

**Пример 8**

**1-метил-2-оксо-4-{4-[5-(пропан-2-ил)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



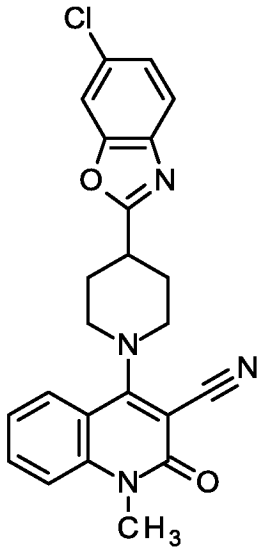
Раствор 90 мг 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (0.39 ммоль, CAS 150617-68-8), 100 мг 2-(пиперидин-4-ил)-5-(пропан-2-ил)-1,3-бензоксазола (0.39 ммоль, промежуточное соединение 6) и 0.11 мл триэтиламина (0.78 ммоль) в 5 мл 2-пропанола перемешивали в течение 2 ч при 90°C. По прошествии этого времени добавляли воду, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали водой и соляным раствором, и сушили над сульфатом натрия. После упаривания растворителя остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.2 об.% аммиака 32 %) с градиентом). Получали 105 мг указанного в заголовке соединения (чистота 98 %, выход 62 %).

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.25 (d, 6H); 2.14 (dq, 2H); 2.26-2.35 (m, 2H); 3.03 (spt, 1H); 3.55-3.65 (s+m, 5H); 3.79-3.88 (m, 2H); 7.26 (dd, 1H); 7.36 (dt, 1H); 7.56-7.63 (m, 3H); 7.74 (dt, 1H); 7.89 (dd, 1H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.41 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 427.6 $[M+H]^+$.

**Пример 9**

**4-[4-(6-хлор-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



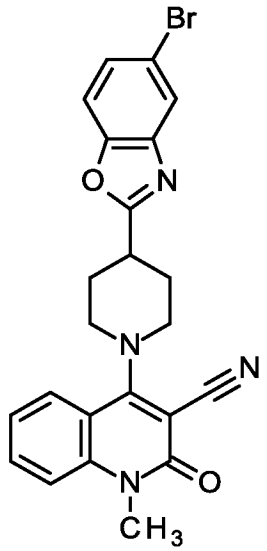
Раствор 111 мг 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (0.5 ммоль, CAS 150617-68-8), 120 мг 6-хлор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазола (0.5 ммоль, промежуточное соединение 7) и 0.14 мл триэтиламина (1.0 ммоль) в 8 мл 2-пропанола перемешивали в течение 2 ч при 90°C. По прошествии этого времени добавляли воду, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Осадок, который образовался при выполнении этой методики, собирали путем фильтрования и сушили в вакууме. Получали 165 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 74 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.15 (m, 2 H), 2.31 (m, 2 H), 3.49 (m, 1 H), 3.60 (m, 5 H), 3.84 (m, 2 H), 7.35 (m, 1 H), 7.43 (m, 1 H), 7.58 (m, 1 H), 7.75 (m, 2 H), 7.88 (dd, 1 H), 7.95 (d, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.31 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 419.3 $[M+H]^+$.

**Пример 10**

**4-[4-(5-бром-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



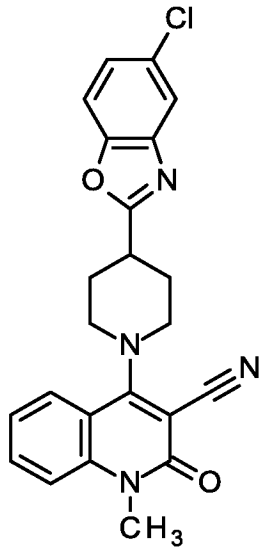

Раствор 78 мг 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (0.36 ммоль, CAS 150617-68-8), 100 мг 5-бром-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазола (0.36 ммоль, промежуточное соединение 8) и 0.2 мл триэтиламина (1.4 ммоль) в 7 мл 2-пропанола перемешивали в течение 3.5 ч при 90°C. По прошествии этого времени добавляли воду, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Осадок, который образовался при выполнении этой методики, собирали путем фильтрования и сушили в вакууме. Получали 160 мг указанного в заголовке соединения (чистота 85 %, выход 83 %).

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.08-2.21 (m, 2H); 2.26-2.37 (m, 2H); 3.49 (tt, 1H); 3.55-3.66 (s+m, 5H); 3.79-3.88 (m, 2H); 7.32-7.38 (m, 1H); 7.54-7.60 (m, 2H); 7.71-7.75 (m, 2H); 7.88 (dd, 1H); 7.99 (d, 1H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.33 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 464.4 $[M+H]^+$.

**Пример 11**

**4-[4-(5-хлор-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



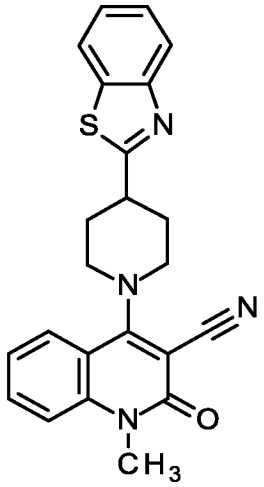
Суспензию 92 мг 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (0.42 ммоль, CAS 150617-68-8), 100 мг 5-хлор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазола (0.42 ммоль, промежуточное соединение 9) и 0.12 мл триэтиламина (0.85 ммоль) в 6 мл 2-пропанола перемешивали в течение 2 ч при 90°C. Добавляли небольшое количество этилацетата и реакционную смесь дополнительно перемешивали в течение 10 мин при 90°C. По прошествии этого времени добавляли воду, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Осадок, который образовался при выполнении этой методики, собирали путем фильтрования и сушили в вакууме. Получали 115 мг указанного в заголовке соединения (чистота 90 %, выход 58 %).

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.09-2.21 (m, 2H); 2.28-2.36 (m, 2H); 3.49 (tt, 1H); 3.55-5.66 (s+m, 5H); 3.80-3.88 (m, 2H); 7.32-7.38 (m, 1H); 7.44 (dd, 1H); 7.58 (dd, 1H); 7.71-7.80 (m, 2H); 7.86-7.91 (m, 2H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.30 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 419.3 $[M+H]^+$.

**Пример 12**

**4-[4-(1,3-бензотиазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



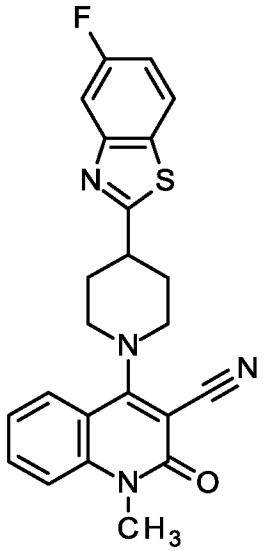
Суспензию 2 г 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (9.1 ммоль, CAS 150617-68-8), 3 г 2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазола (13.7 ммоль, CAS 51784-73-7) и 3.8 мл триэтиламина (27.4 ммоль) в 47 мл 2-пропанола перемешивали в течение 6 ч при 90°C. По прошествии этого времени добавляли воду и этилацетат, и реакционную смесь перемешивали. Осадок, который образовался при выполнении этой методики, собирали путем фильтрования и сушили в вакууме. Получали 2.6 г указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 67 %).

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.15 (dq, 2H); 2.28-2.38 (m, 2H); 3.52-3.66 (m, 6H); 3.82-3.92 (m, 2H); 7.33-7.39 (m, 1H); 7.40-7.46 (m, 1H); 7.49-7.55 (m, 1H); 7.56-7.60 (m, 1H); 7.71-7.78 (m, 1H); 7.90 (dd, 1H); 7.97-8.01 (m, 1H); 8.08-8.12 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.25 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 401.5 $[M+H]^+$.

**Пример 13**

**4-[4-(5-фтор-1,3-бензотиазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



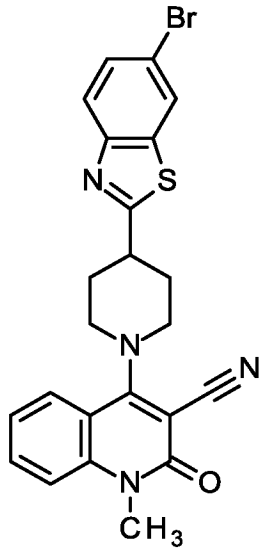
К 100 мг 1-(3-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (321 мкмоль, промежуточное соединение 16) и 46 мг 2-амино-4-фторбензол-1-тиола (321 мкмоль, CAS 131105-89-0) добавляли 84 мкл N,N-диизопропилэтиламина (480 мкмоль) и 190 мкл T3P (чистота 50 %, в этилацетате, 320 мкмоль), и смесь перемешивали в течение 20 мин при 100°C в микроволновой печи. Смесь охлаждали до к.т. и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (основной силикагель, дихлорметан / этанол с градиентом 0-9 %). Загрязненный продукт очищали с помощью препаративной ТСХ (дихлорметан / этанол; 95:5) с получением 61.5 мг указанного в заголовке соединения (выход 43 %, чистота 95 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.07 - 2.20 (m, 2 H), 2.26 - 2.36 (m, 2 H), 3.53 - 3.66 (m, 6 H), 3.82 - 3.93 (m, 2 H), 7.31 - 7.40 (m, 2 H), 7.54 - 7.61 (m, 1 H), 7.69 - 7.78 (m, 1 H), 7.81 - 7.92 (m, 2 H), 8.10 - 8.20 (m, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 3): $R_t$ = 1.24 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 419.1 $[M+H]^+$.

**Пример 14**

**4-[4-(6-бром-1,3-бензотиазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



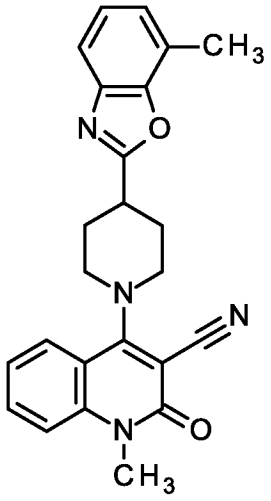

К 100 мг 1-(3-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (321 мкмоль, промежуточное соединение 16) и 92 мг 2-амино-5-бромбензол-1-тиола (450 мкмоль, CAS 23451-95-8) добавляли 140 мкл N,N-диизопропилэтиламина (800 мкмоль) и 380 мкл T3P (чистота 50 %, в этилацетате, 640 мкмоль), и смесь перемешивали в течение 20 мин при 100°C в микроволновой печи. Реакционную смесь охлаждали до к.т., добавляли воду, и смесь экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы промывали соляным раствором, фильтровали (используя водоотталкивающий фильтр) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, гексан / этилацетат с градиентом 0-100 %). Загрязненный продукт перемешивали в этаноле, осадок собирали путем фильтрования и сушили в вакууме. Получали 17 мг указанного в заголовке соединения (выход 10.5 %, чистота 95 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.14 (m, 2 H), 2.32 (m, 2 H), 3.61 (m, 6 H), 3.86 (m, 2 H), 7.36 (m, 1 H), 7.57 (m, 1 H), 7.66 (m, 1 H), 7.74 (m, 1 H), 7.90 (m, 2 H), 8.42 (m, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.42 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 479.3 $[M+H]^+$.

**Пример 15**

**1-метил-4-[4-(7-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



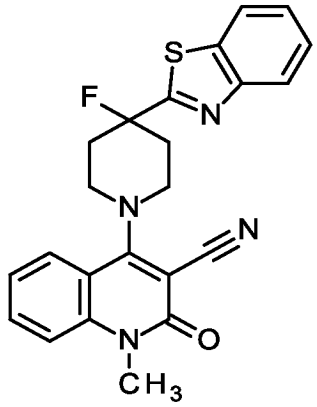
Раствор 100 мг 1-(3-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (321 мкмоль, промежуточное соединение 16), 51.3 мг 2-амино-6-метилфенола (321 мкмоль, CAS 17672-22-9), 190 мкл T3P (чистота 50 %, в этилацетате, 320 мкмоль) и 150 мкл N,N-диизопропилэтиламина (840 мкмоль) в 1.0 мл этилацетата перемешивали в течение 72 ч при 100°C. Смесь охлаждали до к.т. и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (основной силикагель, дихлорметан / этанол с градиентом 0-10 %). Загрязненный продукт очищали с помощью препаративной ТСХ (дихлорметан / этанол; 95:5) с получением 44.2 мг указанного в заголовке соединения (выход 33 %, чистота 95 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.08 - 2.22 (m, 2 H), 2.27 - 2.38 (m, 2 H), 3.41 - 3.54 (m, 1 H), 3.56 - 3.67 (m, 5 H), 3.85 (br d, 2 H), 7.16 - 7.30 (m, 2 H), 7.32 - 7.40 (m, 1 H), 7.50 - 7.60 (m, 2 H), 7.69 - 7.77 (m, 1 H), 7.86 - 7.92 (m, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 3): $R_t$ = 1.22 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 399.2 $[M+H]^+$.

**Пример 16**

**4-[4-(1,3-бензотиазол-2-ил)-4-фторпиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



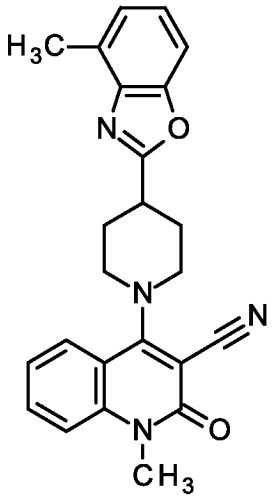
Раствор 150 мг 1-(3-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-ил)-4-фторпиперидин-4-карбоновой кислоты (455 мкмоль, промежуточное соединение 18), 58 мкл 2-аминобензол-1-тиола (550 мкмоль, CAS 137-07-5), 410 мкл T3P (чистота 50 %, в этилацетате, 680 мкмоль) и 240 мкл N,N-диизопропилэтиламина (1.4 ммоль) в 1.5 мл N,N-диметилацетамида перемешивали в течение 2 ч при 100°C в микроволновой печи. Смесь охлаждали до к.т. и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: Chromatorex 125x30 мм, 10 мкм, подвижная фаза: вода (0.1 об.% муравьиной кислоты) / ацетонитрил 40-80 %) с получением 82.5 мг указанного в заголовке соединения (выход 41 %, чистота 95 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.42 (m, 2 H), 2.67 (m, 2 H), 3.60 (s, 3 H), 3.81 (m, 4 H), 7.38 (m, 1 H), 7.57 (m, 3 H), 7.76 (m, 1 H), 7.97 (m, 1 H), 8.10 (m, 1 H), 8.22 (m, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.32 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 419 $[M+H]^+$.

**Пример 17**

**1-метил-4-[4-(4-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



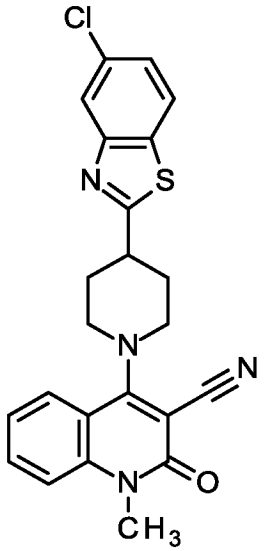
Раствор 100 мг 1-(3-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (321 мкмоль, промежуточное соединение 16), 39.6 мг 2-амино-3-метилфенола (321 мкмоль, CAS 2835-97-4), 191 мкл T3P (чистота 50 %, в этилацетате, 320 мкмоль) и 84 мкл N,N-диизопропилэтиламина (480 мкмоль) в 1 мл этилацетата перемешивали в течение 72 ч при 100°C. Смесь охлаждали до к.т. и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (основной силикагель, дихлорметан / этанол с градиентом 0-10 %). Загрязненный продукт очищали с помощью препаративной ТСХ (дихлорметан / этанол; 95:5) с получением 45.7 мг указанного в заголовке соединения (выход 34 %, чистота 95 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.07 - 2.21 (m, 2 H), 2.27 - 2.36 (m, 2 H), 2.53 - 2.55 (m, 3 H), 3.40 - 3.51 (m, 1 H), 3.55 - 3.67 (m, 5 H), 3.81 - 3.90 (m, 2 H), 7.15 - 7.20 (m, 1 H), 7.23 - 7.30 (m, 1 H), 7.32 - 7.41 (m, 1 H), 7.48 - 7.55 (m, 1 H), 7.56 - 7.61 (m, 1 H), 7.70 - 7.81 (m, 1 H), 7.86 - 7.95 (m, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 3): $R_t$ = 1.25 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 399.2 $[M+H]^+$.

**Пример 18**

**4-[4-(5-хлор-1,3-бензотиазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



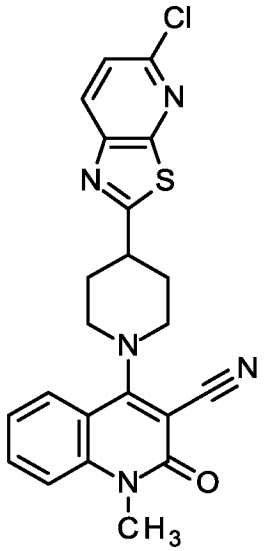
К 100 мг 1-(3-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (321 мкмоль, промежуточное соединение 16) и 51.3 мг 2-амино-4-хлорбензол-1-тиола (321 мкмоль, CAS 1004-00-8) добавляли 140 мкл N,N-диизопропилэтиламина (800 мкмоль) и 380 мкл T3P (чистота 50 %, в этилацетате, 640 мкмоль), и смесь перемешивали в течение 10 мин при 100°C в микроволновой печи. Смесь охлаждали до к.т., добавляли воду, и смесь экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы промывали соляным раствором, фильтровали (используя водоотталкивающий фильтр) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / этанол с градиентом 0-5 %). Загрязненный продукт перемешивали в этаноле, осадок собирали путем фильтрования и сушили в вакууме. Загрязненный продукт перемешивали в ДМСО, осадок собирали путем фильтрования и сушили в вакууме. Получали 39.0 мг указанного в заголовке соединения (выход 27 %, чистота 95 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.14 (m, 2 H), 2.33 (m, 2 H), 3.60 (m, 6 H), 3.89 (m, 2 H), 7.36 (m, 1 H), 7.53 (m, 2 H), 7.74 (m, 1 H), 7.91 (m, 1 H), 8.14 (m, 2 H).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.39 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 435 $[M+H]^+$.

**Пример 19**

**4-[4-(5-хлор[1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



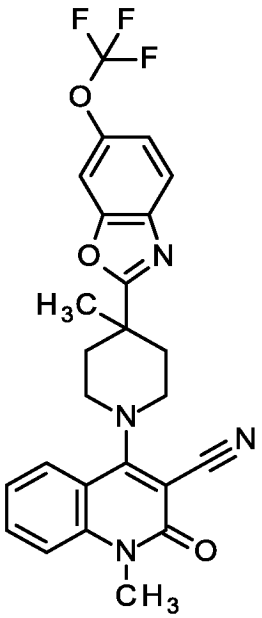
К 100 мг 1-(3-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (321 мкмоль, промежуточное соединение 16) и 51.6 мг 3-амино-6-хлорпиридин-2-тиола (321 мкмоль, CAS 27467-92-1) добавляли 140 мкл N,N-диизопропилэтиламина (800 мкмоль) и 380 мкл T3P (чистота 50 %, в этилацетате, 640 мкмоль), и смесь перемешивали в течение 10 мин при 100°C в микроволновой печи. Смесь охлаждали до к.т. и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мк, 150x50 мм; подвижная фаза: вода (0.1 об.% муравьиной кислоты) / ацетонитрил 50-95 %) с получением 10.0 мг указанного в заголовке соединения (выход 6 %, чистота 85 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.08 - 2.22 (m, 2 H), 2.29 - 2.34 (m, 2 H), 3.55 - 3.64 (m, 6 H), 3.81 - 3.94 (m, 2 H), 7.34 - 7.38 (m, 1 H), 7.56 - 7.61 (m, 1 H), 7.67 - 7.71 (m, 1 H), 7.72 - 7.76 (m, 1 H), 7.87 - 7.92 (m, 1 H), 8.42 - 8.50 (m, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 3): $R_t$ = 1.22 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 436.0 $[M+H]^+$.

**Пример 20**

**1-метил-4-{4-метил-4-[6-(трифторметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



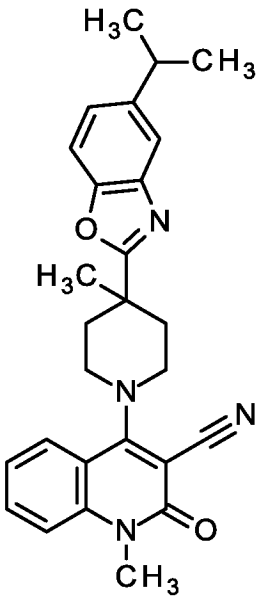
Раствор 100 мг 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (0.46 ммоль, CAS 150617-68-8), 137 мг 2-(4-метилпиперидин-4-ил)-6-(трифторметокси)-1,3-бензоксазола (0.46 ммоль, промежуточное соединение 10) и 0.25 мл триэтиламина (1.8 ммоль) в 6 мл 2-пропанола перемешивали в течение 3 ч при 90°C. По прошествии этого времени добавляли воду, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали водой и соляным раствором, и сушили над сульфатом натрия. После упаривания растворителя остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.2 об.% аммиака 32 %) с градиентом). Получали 112 мг указанного в заголовке соединения (выход 54 %, чистота 99 %).

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.52 (s, 3H); 2.03-2.13 (m, 2H); 2H, перекрывается с сигналом ДМСО; 3.49-3.59 (s+m, 5H); 3.74 (td, 2H); 7.30-7.36 (m, 1H); 7.40-7.45 (m, 1H); 7.56 (dd, 1H); 7.70-7.77 (m, 1H); 7.87-7.92 (m, 2H); 7.95-7.98 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.40 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 483.5 $[M+H]^+$.

**Пример 21**

**1-метил-4-{4-метил-4-[5-(пропан-2-ил)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



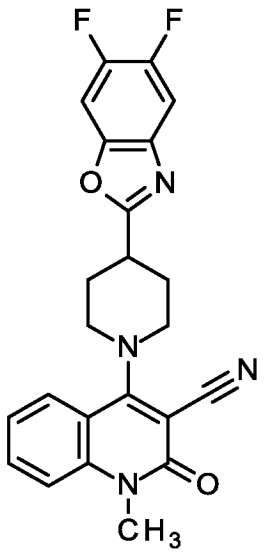
Раствор 173 мг 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (0.75 ммоль, CAS 150617-68-8), 204 мг 2-(4-метилпиперидин-4-ил)-5-(пропан-2-ил)-1,3-бензоксазола (0.75 ммоль, промежуточное соединение 11) и 0.21 мл триэтиламина (1.5 ммоль) в 4.9 мл 2-пропанола перемешивали в течение 2 ч при 90°C. По прошествии этого времени добавляли воду, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали водой и соляным раствором, и сушили над сульфатом натрия. После упаривания растворителя остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0–3 %). Загрязненный продукт очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.2 об.% аммиака 32 %) с градиентом) с получением 135 мг указанного в заголовке соединения (выход 40 %, чистота 99 %).

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.25 (d, 6H); 1.49 (s, 3H); 2.01-2.12 (m, 2H); 2 H, перекрывается с сигналом ДМСО; 3.03 (spt, 1H); 3.45-3.59 (m, s+m, 5H); 3.69-3.78 (m, 2H); 7.28 (dd, 1H); 7.30-7.36 (m, 1H); 7.56 (d, 1H); 7.60-7.65 (m, 2H); 7.70-7.77 (m, 1H); 7.89 (dd, 1H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.46 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 441.6 $[M+H]^+$.

**Пример 22**

**4-[4-(5,6-дифтор-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



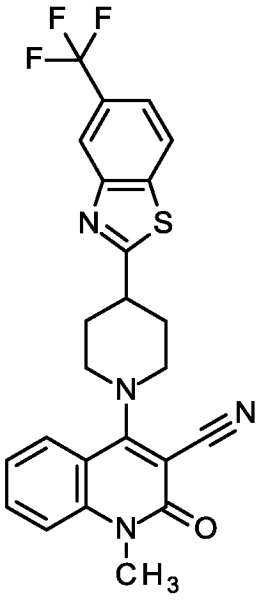
Суспензию 100 мг 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (0.46 ммоль, CAS 150617-68-8), 109 мг 5,6-дифтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазола (0.46 ммоль, промежуточное соединение 12) и 0.25 мл триэтиламина (1.8 ммоль) в 6 мл 2-пропанола перемешивали в течение 3.5 ч при 90°C. По прошествии этого времени добавляли воду и этилацетат, и реакционную смесь перемешивали. Осадок, который образовался при выполнении этой методики, собирали путем фильтрования и сушили в вакууме. Получали 180 мг указанного в заголовке соединения (выход 84 %, чистота 90 %).

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.07-2.20 (m, 2H); 2.27-2.36 (m, 2H); 3.49 (tt, 1H); 3.55-3.66 (s+m, 5H); 3.79-3.88 (m, 2H); 7.32-7.38 (m, 1H); 7.58 (d, 1H); 7.71-7.77 (m, 1H); 7.88 (dd, 1H); 7.93 (dd, 1H); 8.05 (dd, 1H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.25 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 421.5 $[M+H]^+$.

**Пример 23**

**1-метил-2-оксо-4-{4-[5-(трифторметил)-1,3-бензотиазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



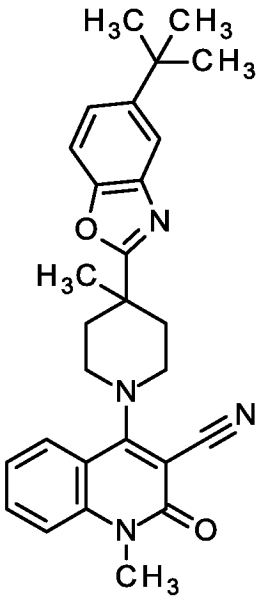
К 100 мг 1-(3-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (321 мкмоль, промежуточное соединение 16) и 73.8 мг хлористоводородной соли 2-амино-4-(трифторметил)бензол-1-тиола (1:1) (321 мкмоль, CAS 4274-38-8) добавляли 140 мкл N,N-диизопропилэтиламина (800 мкмоль) и 380 мкл T3P (чистота 50 %, в этилацетате, 640 мкмоль), и смесь перемешивали в течение 10 мин при 100°C в микроволновой печи. Смесь охлаждали до к.т. добавляли воду, и смесь экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы промывали соляным раствором, фильтровали (используя водоотталкивающий фильтр) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан 100 %). Загрязненный продукт перемешивали в этаноле, осадок собирали путем фильтрования и сушили в вакууме. Получали 56.0 мг указанного в заголовке соединения (выход 35 %, чистота 95 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.09 - 2.26 (m, 2 H), 2.30 - 2.39 (m, 2 H), 3.54 - 3.70 (m, 6 H), 3.83 - 3.94 (m, 2 H), 7.30 - 7.41 (m, 1 H), 7.53 - 7.63 (m, 1 H), 7.71 - 7.80 (m, 2 H), 7.86 - 7.93 (m, 1 H), 8.34 - 8.42 (m, 2 H).

ЖХ-МС (Метод 3): $R_t$ = 1.36 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 469.1 $[M+H]^+$.

**Пример 24**

**4-[4-(5-*трет*-бутил-1,3-бензоксазол-2-ил)-4-метилпиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



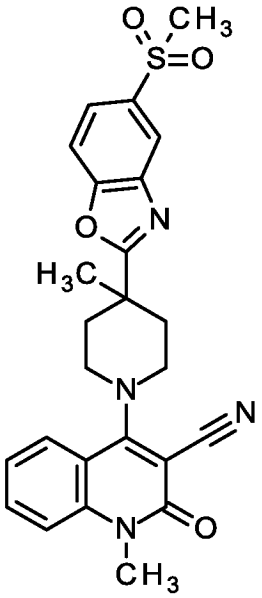
Раствор 50 мг 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (0.21 ммоль, CAS 150617-68-8), 93 мг 5-*трет*-бутил-2-(4-метилпиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазола (0.32 ммоль, промежуточное соединение 13) и 0.06 мл триэтиламина (0.43 ммоль) в 1.4 мл 2-пропанола перемешивали в течение 7 ч при 90°C. По прошествии этого времени добавляли воду, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали водой и соляным раствором, и сушили над сульфатом натрия. После упаривания растворителя остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0–3 %). Получали 24 мг указанного в заголовке соединения (выход 23 %, чистота 95 %).

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.35 (s, 9H); 1.49 (s, 3H); 2.01-2.13 (m, 2H); 2H, перекрывается с сигналом ДМСО; 3.45-3.59 (s+m, 5H); 3.70-3.80 (m, 2H); 7.30-7.36 (m, 1H); 7.45 (dd, 1H); 7.56 (dd, 1H); 7.63 (d, 1H); 7.70-7.77 (m, 2H); 7.89 (dd, 1H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.52 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 455.8 $[M+H]^+$.

**Пример 25**

**4-{4-[5-(метансульфонил)-1,3-бензоксазол-2-ил]-4-метилпиперидин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



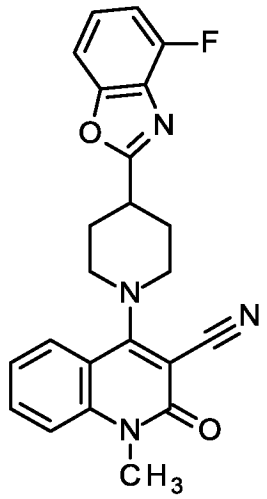
Раствор 50 мг 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (0.21 ммоль, CAS 150617-68-8), 100 мг 5-(метансульфонил)-2-(4-метилпиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазола (0.32 ммоль, промежуточное соединение 14) и 0.06 мл триэтиламина (0.43 ммоль) в 1.4 мл 2-пропанола перемешивали в течение 7 ч при 90°C. По прошествии этого времени добавляли воду, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали водой и соляным раствором, и сушили над сульфатом натрия. После упаривания растворителя остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0–3 %). Получали 78 мг указанного в заголовке соединения (выход 72 %, чистота 95 %).

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.54 (s, 3H); 2.05-2.16 (m, 2H); 2H, частично перекрывается с сигналом ДМСО; 3.29 (s, 3H); 3.48-3.59 (s+m, 5H); 3.71-3.80 (m, 2H); 7.31-7.37 (m, 1H); 7.56 (d, 1H); 7.71-7.77 (m, 1H); 7.89 (dd, 1H); 7.98 (dd, 1H); 8.04 (dd, 1H); 8.34 (d, 1H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.08 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 477.8 $[M+H]^+$.

**Пример 26**

**4-[4-(4-фтор-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



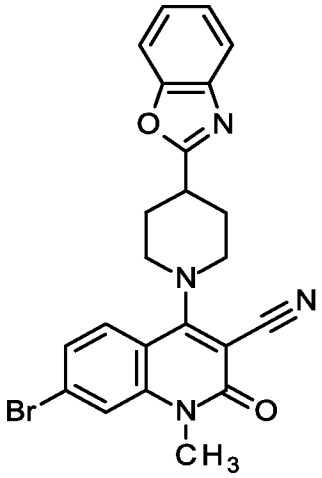
Раствор 100 мг 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (0.46 ммоль, CAS 150617-68-8), 302 мг 4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазола (1.4 ммоль, промежуточное соединение 4) и 0.19 мл триэтиламина (1.4 ммоль) в 3 мл 2-пропанола перемешивали в течение 6 ч при 90°C. По прошествии этого времени добавляли воду, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали водой и соляным раствором, и сушили над сульфатом натрия. После упаривания растворителя, из раствора осаждался осадок, который отфильтровывали и сушили в токе воздуха. Получали 60 мг указанного в заголовке соединения (выход 31 %, чистота 95 %).

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.11-2.23 (m, 2H); 2.30-2.36 (m, 2H); 3.46-3.55 (m, 1H); 3.55-3.66 (m+s, 5H); 3.80-3.88 (m, 2H); 7.26 (dd, 1H); 7.33-7.38 (m, 1H); 7.41 (dt, 1H); 7.58 (d, 1H); 7.62 (dd, 1H); 7.75 (ddd, 1H); 7.89 (dd, 1H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.22 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 403.7 $[M+H]^+$.

**Пример 27**

**4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-7-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



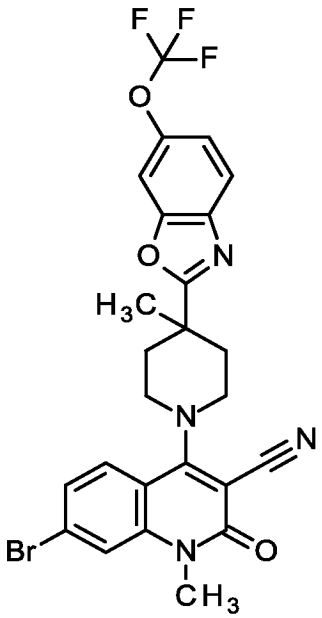
Суспензию 100 мг 7-бром-4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (336 мкмоль, промежуточное соединение 21), 81.6 мг 2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазола (403 мкмоль, CAS 51784-03-3) и 180 мкл N,N-диизопропилэтиламина (1.0 ммоль) в 2.0 мл 2-пропанола перемешивали в течение 2 ч при 90°C. Смесь охлаждали до к.т., добавляли воду, осадок собирали путем фильтрования, промывали этанолом и сушили в вакууме. Получали 136 мг указанного в заголовке соединения (выход 83 %, чистота 95 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.07 - 2.22 (m, 2 H), 2.26 - 2.36 (m, 2 H), 3.42 - 3.52 (m, 1 H), 3.52 - 3.66 (m, 5 H), 3.74 - 3.89 (m, 2 H), 7.32 - 7.44 (m, 2 H), 7.48 - 7.56 (m, 1 H), 7.69 - 7.85 (m, 4 H).

ЖХ-МС (Метод 3): $R_t$ = 1.27 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 463.0 & 465.0 $[M+H]^+$.

**Пример 28**

**7-бром-1-метил-4-{4-метил-4-[6-(трифторметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



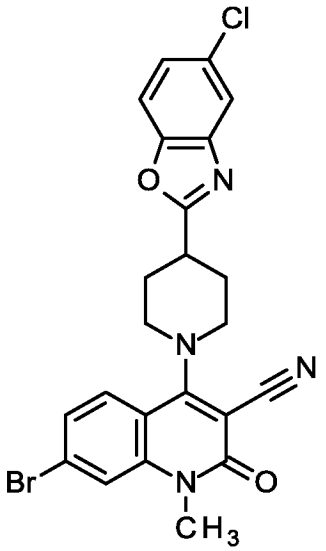
Суспензию 99 мг 7-бром-4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (0.33 ммоль, промежуточное соединение 21), 100 мг 2-(4-метилпиперидин-4-ил)-6-(трифторметокси)-1,3-бензоксазола (0.33 ммоль, промежуточное соединение 10) и 0.19 мл триэтиламина (1.3 ммоль) в 6 мл 2-пропанола перемешивали в течение 3 ч при 90°C. По прошествии этого времени добавляли воду и этилацетат, и реакционную смесь перемешивали. Смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали водой и соляным раствором, и сушили над сульфатом натрия. После упаривания растворителя остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.2 об.% аммиака 32 %) с градиентом) с получением 120 мг указанного в заголовке соединения (выход 63 %, чистота 98 %).

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.51 (s, 3H); 2.01-2.11 (m, 2H); 2H, перекрывается с сигналом ДМСО; 3.48-3.59 (s+m, 5H); 3.693.78 (m, 2H); 7.40-7.44 (m, 1H); 7.48 (dd, 1H); 7.75-7.80 (m, 2H); 7.89 (d, 1H); 7.96 (d, 1H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.50 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 562.4 $[M+H]^+$.

**Пример 29**

**7-бром-4-[4-(5-хлор-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



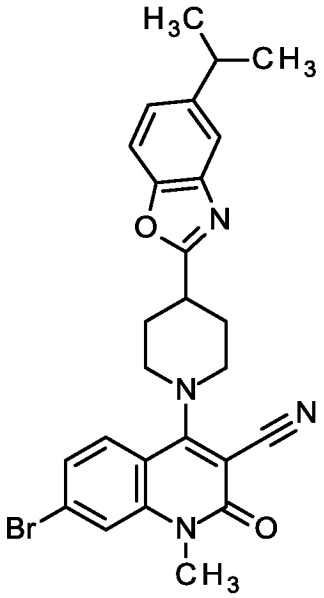

Суспензию 120 мг 7-бром-4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (0.38 ммоль, промежуточное соединение 21), 96 мг 5-хлор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазола (0.38 ммоль, промежуточное соединение 9) и 0.11 мл триэтиламина (0.76 ммоль) в 6 мл 2-пропанола перемешивали в течение 2 ч при 90°C. По прошествии этого времени добавляли воду и этилацетат, и реакционную смесь перемешивали. Осадок, который образовался при выполнении этой методики, собирали путем фильтрования и сушили в вакууме. Получали 170 мг указанного в заголовке соединения (выход 85 %, чистота 95 %).

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.06-2.20 (m, 2H); 2.26-2.35 (m, 2H); 3.49 (tt, 1H); 3.53-3.64 (s+m, 5H); 3.77-3.86 (m, 2H); 7.44 (dd, 1H); 7.51 (dd, 1H); 7.75-7.80 (m, 3H); 7.86 (d, 1H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.42 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 496.2 $[M+H]^+$.

**Пример 30**

**7-бром-1-метил-2-оксо-4-{4-[5-(пропан-2-ил)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



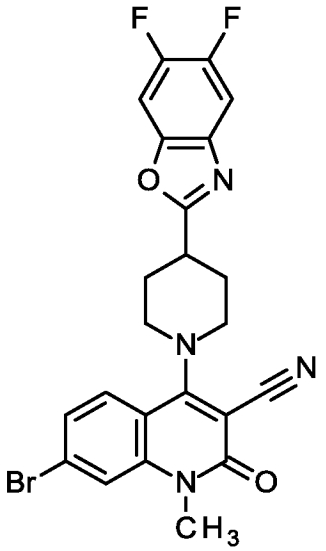
Суспензию 120 мг 7-бром-4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (0.39 ммоль, промежуточное соединение 21), 96 мг 5-хлор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазола (0.39 ммоль, промежуточное соединение 6) и 0.11 мл триэтиламина (0.78 ммоль) в 6 мл 2-пропанола перемешивали в течение 2 ч при 90°C. По прошествии этого времени добавляли воду и этилацетат, и реакционную смесь перемешивали. Осадок, который образовался при выполнении этой методики, собирали путем фильтрования и сушили в вакууме с получением 50 мг указанного в заголовке соединения. Этилацетатную фазу дополнительно промывали соляным раствором и сушили над сульфатом натрия. После упаривания растворителя остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.2 об.% аммиака 32 %) с градиентом). Получали 35 мг указанного в заголовке соединения (выход 18 %, чистота 98 %).

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.25 (d, 6H); 2.06-2.20 (m, 2H); 2.25-2.33 (m, 2H); 3.03 (spt, 1H); 3.45 (tt, 1H); 3.53-3.64 (s+m, 5H); 3.77-3.85 (m, 2H); 7.26 (dd, 1H); 7.51 (dd, 1H); 7.58 (d, 1H); 7.60 (d, 1H); 7.76-7.80 (m, 2H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.51 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 506.5 $[M+H]^+$.

**Пример 31**

**7-бром-4-[4-(5,6-дифтор-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



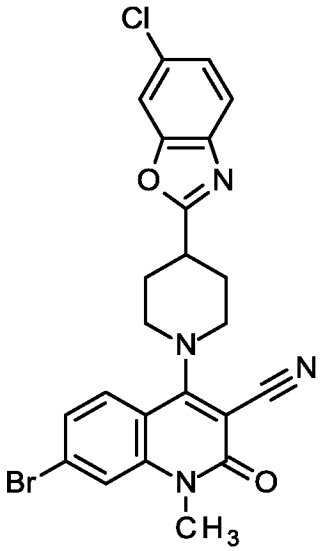
Суспензию 120 мг 7-бром-4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (0.38 ммоль, промежуточное соединение 21), 96 мг 5,6-дифтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазола (0.38 ммоль, промежуточное соединение 12) и 0.11 мл триэтиламина (0.76 ммоль) в 6 мл 2-пропанола перемешивали в течение 2 ч при 90°C. По прошествии этого времени добавляли воду и этилацетат, и реакционную смесь перемешивали. Осадок, который образовался при выполнении этой методики, собирали путем фильтрования и сушили в вакууме. Получали 170 мг указанного в заголовке соединения (выход 86 %, чистота 97 %).

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.05-2.19 (m, 2H); 2.25-2.35 (m, 2H); 3.48 (tt, 1H); 3.53-3.64 (s+m, 5H); 3.76-3.86 (m, 2H); 7.50 (dd, 1H); 7.74-7.80 (m, 2H); 7.92 (dd, 1H); 8.05 (dd, 1H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.36 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 500.4 $[M+H]^+$.

**Пример 32**

**7-бром-4-[4-(6-хлор-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



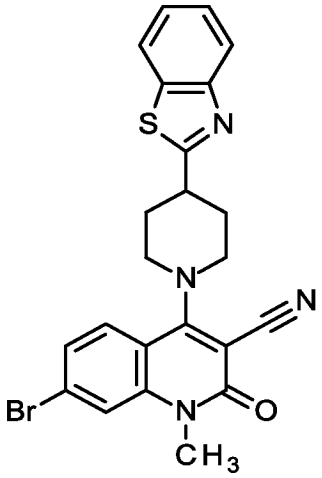
Суспензию 151 мг 7-бром-4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (0.48 ммоль, промежуточное соединение 21), 120 мг 6-хлор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазола (0.48 ммоль, промежуточное соединение 7) и 0.13 мл триэтиламина (0.96 ммоль) в 7.5 мл 2-пропанола перемешивали в течение 2 ч при 90°C. По прошествии этого времени добавляли воду и этилацетат, и реакционную смесь перемешивали. Осадок, который образовался при выполнении этой методики, собирали путем фильтрования и сушили в вакууме. Получали 220 мг указанного в заголовке соединения (выход 83 %, чистота 90 %).

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.07-2.19 (m, 2H); 2.26-2.35 (m, 2H); 3.48 (tt, 1H); 3.53-3.54 (s+m, 5H); 3.77-3.86 (m, 2H); 7.63 (dd, 1H); 7.51 (dd, 1H); 7.74-7.80 (m, 3H); 7.95 (d, 1H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.43 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 497.3 $[M+H]^+$.

**Пример 33**

**4-[4-(1,3-бензотиазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-7-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



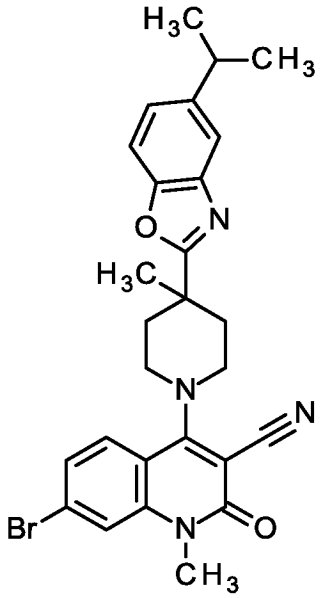
Суспензию 100 мг 7-бром-4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (336 мкмоль, промежуточное соединение 21), 88.1 мг 2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазола (403 мкмоль) и 180 мкл N,N-диизопропилэтиламина (1.0 ммоль) в 2.0 мл 2-пропанола перемешивали в течение 2 ч при 90°C. Смесь охлаждали до к.т., добавляли воду, осадок собирали путем фильтрования, промывали этанолом и сушили в вакууме. Получали 149 мг указанного в заголовке соединения (выход 88 %, чистота 95 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.05 - 2.21 (m, 2 H), 2.28 - 2.36 (m, 2 H), 3.38 - 3.49 (m, 1 H), 3.50 - 3.66 (m, 5 H), 3.79 - 3.93 (m, 2 H), 7.39 - 7.58 (m, 3 H), 7.76 - 7.84 (m, 2 H), 7.95 - 8.02 (m, 1 H), 8.05 - 8.17 (m, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 3): $R_t$ = 1.34 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 479.0 & 481.0 $[M+H]^+$.

**Пример 34**

**7-бром-1-метил-4-{4-метил-4-[5-(пропан-2-ил)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



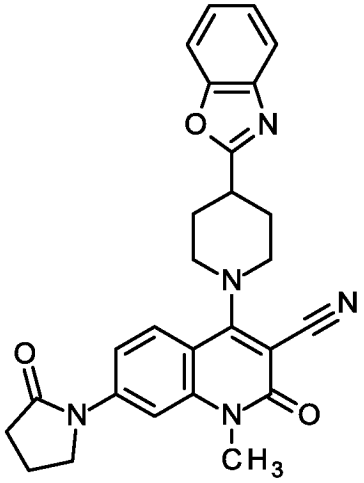
Суспензию 173 мг 7-бром-4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (0.55 ммоль, промежуточное соединение 21), 150 мг 2-(4-метилпиперидин-4-ил)-5-(пропан-2-ил)-1,3-бензоксазола (0.55 ммоль, промежуточное соединение 11) и 0.15 мл триэтиламина (1.1 ммоль) в 6 мл 2-пропанола перемешивали в течение 2 ч при 90°C. По прошествии этого времени добавляли воду и этилацетат, и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при 90°C. Осадок, который образовался при выполнении этой методики, собирали путем фильтрования и сушили в вакууме с получением 12 мг указанного в заголовке соединения. Этилацетатную фазу дополнительно промывали соляным раствором и сушили над сульфатом натрия. После упаривания растворителя остаток перемешивали в ДМСО, осадок, который образовался при выполнении этой методики, собирали путем фильтрования и сушили в вакууме с получением 200 мг указанного в заголовке соединения (выход 68 %, чистота 98%).

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.25 (d, 6H); 1.48 (s, 3H); 1.99-2.10 (m, 2H); 2H, перекрывается с сигналом ДМСО; 3.03 (spt, 1H); 3.44-3.57 (s+m, 5H); 3.68-3.77 (m, 2H); 7.27 (dd, 1H); 7.48 (dd, 1H); 7.60-7.65 (m, 2H); 7.75-7.81 (m, 2H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.58 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 520.4 $[M+H]^+$.

**Пример 35**

**4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-7-(2-оксопирролидин-1-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



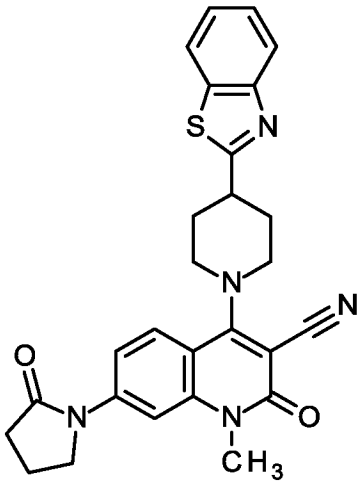
Суспензию 203 мг 4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-7-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (438 мкмоль, пример 27), 74.6 мг пирролидин-2-она (876 мкмоль, CAS 616-45-5), 190 мкл N,N'-диметилэтан-1,2-диамина (1.8 ммоль), 16.7 мг йодида меди(I) (87.6 мкмоль) и 133 мг дикарбоната калия (964 мкмоль) в 7.5 мл толуола перемешивали в течение ночи при 110°C. Смесь охлаждали до к.т., добавляли воду, и смесь экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы промывали соляным раствором, фильтровали (используя водоотталкивающий фильтр) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / этанол с градиентом 0-10 %). Загрязненный продукт перемешивали в этаноле, осадок собирали путем фильтрования и сушили в вакууме. Получали 156 мг указанного в заголовке соединения (выход 72 %, чистота 95 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.13 (m, 4 H), 2.32 (m, 2 H), 2.60 (t, 2 H), 3.47 (m, 1 H), 3.61 (m, 5 H), 3.83 (m, 2 H), 3.98 (t, 2 H), 7.38 (m, 2 H), 7.71 (m, 3 H), 7.87 (m, 2 H).

ЖХ-МС (Метод 3): $R_t$ = 1.07 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 468 $[M+H]^+$.

**Пример 36**

**4-[4-(1,3-бензотиазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-7-(2-оксопирролидин-1-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



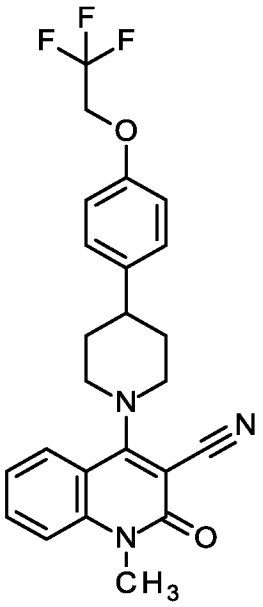
Суспензию 200 мг 4-[4-(1,3-бензотиазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-7-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (417 мкмоль, пример 33), 71.0 мг пирролидин-2-она (834 мкмоль, CAS 616-45-5), 180 мкл N,N'-диметилэтан-1,2-диамина (1.7 ммоль), 15.9 мг йодида меди(I) (83.4 мкмоль) и 127 мг дикарбоната калия (918 мкмоль) в 7.1 мл толуола перемешивали в течение ночи при 110°C. Смесь охлаждали до к.т., добавляли воду, и смесь экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы промывали соляным раствором, фильтровали (используя водоотталкивающий фильтр) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / этанол с градиентом 0-10 %). Загрязненный продукт перемешивали в этаноле, осадок собирали путем фильтрования и сушили в вакууме. Получали 170 мг указанного в заголовке соединения (выход 80 %, чистота 95 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.13 (m, 4 H), 2.32 (m, 2 H), 2.59 (t, 2 H), 3.56 (m, 6 H), 3.87 (m, 2 H), 3.97 (m, 2 H), 7.47 (m, 2 H), 7.69 (m, 1 H), 7.86 (m, 2 H), 7.99 (m, 1 H), 8.11 (m, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.20 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 484 $[M+H]^+$.

**Пример 37**

**1-метил-2-оксо-4-{4-[4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]пиперидин-1-ил}-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



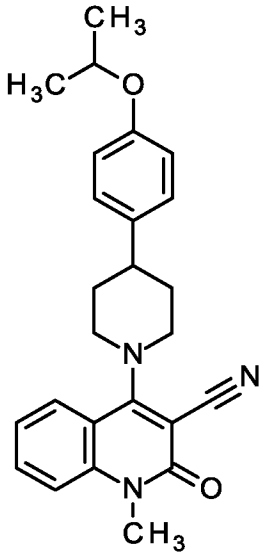
Раствор 81 мг 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (0.37 ммоль, CAS 150617-68-8), 125 мг 4-[4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]пиперидина (0.48 ммоль, промежуточное соединение 23) и 0.1 мл триэтиламина (0.74 ммоль) в 2.4 мл 2-пропанола перемешивали в течение 16 ч при 90°C. По прошествии этого времени добавляли воду, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали водой и соляным раствором, и сушили над сульфатом натрия. После упаривания растворителя остаток концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0-3 %). Полученное вещество очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.2 об.% аммиака 32 %) с градиентом). Получали 30 мг указанного в заголовке соединения (выход 17 %, чистота 95 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.94 (m, 4 H), 2.86 (m, 1 H), 3.50 (m, 2 H), 3.58 (s, 3 H), 3.84 (m, 2 H), 4.74 (q, 2 H), 7.03 (m, 2 H), 7.34 (m, 3 H), 7.56 (m, 1 H), 7.74 (m, 1 H), 7.98 (m, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.34 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 442.5 $[M+H]^+$.

**Пример 38**

**1-метил-2-оксо-4-(4-{4-[(пропан-2-ил)окси]фенил}пиперидин-1-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



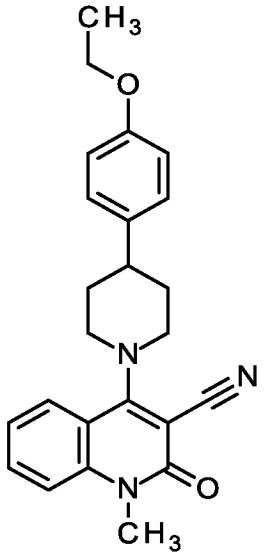
Раствор 100 мг 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (0.46 ммоль, CAS 150617-68-8), 120 мг 4-{4-[(пропан-2-ил)окси]фенил}пиперидина (0.55 ммоль, промежуточное соединение 25) и 0.13 мл триэтиламина (0.9 ммоль) в 3 мл 2-пропанола перемешивали в течение 5 ч при 90°C. По прошествии этого времени добавляли воду, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали водой и соляным раствором, и сушили над сульфатом натрия. После упаривания растворителя остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.2 об.% аммиака 32 %) с градиентом). Полученное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0-1 %). Получали 22 мг указанного в заголовке соединения (выход 11 %, чистота 95 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.25 (d, 6 H), 1.93 (m, 4 H), 2.83 (m, 1 H), 3.49 (m, 2 H), 3.58 (s, 3 H), 3.85 (m, 2 H), 4.57 (spt, 1 H), 6.87 (m, 2 H), 7.24 (m, 2 H), 7.35 (m, 1 H), 7.57 (m, 1 H), 7.74 (m, 1 H), 7.95 (m, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.40 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 402.5 $[M+H]^+$.

**Пример 39**

**4-[4-(4-этоксифенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



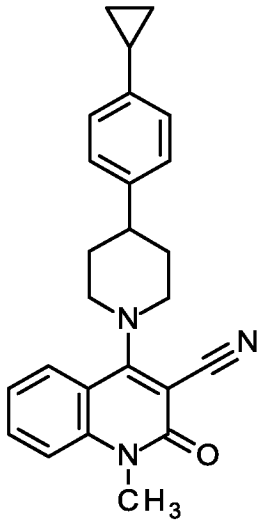
Раствор 152 мг 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (0.69 ммоль, CAS 150617-68-8), 185 мг 4-(4-этоксифенил)пиперидина (0.9 ммоль, CAS 760150-51-4) и 0.19 мл триэтиламина (1.4 ммоль) в 4.6 мл 2-пропанола перемешивали в течение 5.5 ч при 90°C. По прошествии этого времени добавляли воду, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали водой и соляным раствором, и сушили над сульфатом натрия. После упаривания растворителя остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.2 об.% аммиака 32 %) с градиентом). Получали 40 мг указанного в заголовке соединения (выход 14 %, чистота 95 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.32 (m, 3 H), 1.93 (m, 4 H), 2.82 (m, 1 H), 3.49 (m, 2 H), 3.58 (s, 3 H), 3.83 (m, 2 H), 4.02 (m, 2 H), 6.88 (m, 2 H), 7.26 (m, 2 H), 7.35 (m, 1 H), 7.58 (m, 1 H), 7.73 (m, 1 H), 7.92 (m, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.40 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 402.5 $[M+H]^+$.

**Пример 40**

**4-[4-(4-циклопропилфенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



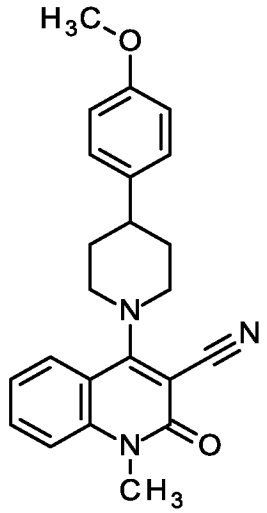
К перемешиваемому раствору 100 мг 4-[4-(4-бромфенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (237 мкмоль, пример 88) в 4.0 мл дегазированного ТГФ добавляли 79.6 мг 2-циклопропил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (474 мкмоль, CAS 126689-01-8), 1.2 мл фосфата калия (0.50 М раствор в воде, 590 мкмоль) и 27.9 мг хлор(2-дициклогексилфосфино-2,4,6-триизопропил-1,1-бифенил)[2-(2-амино-1,1-бифенил)]палладия(II) (35.5 мкмоль). Смесь перемешивали в течение ночи при 70°C. По прошествии этого времени добавляли воду, и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном (2x). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.1 об.% муравьиной кислоты) с градиентом). Загрязненный продукт очищали с помощью препаративной ТСХ (гексан / этилацетат; 4:6) с получением 6.5 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 7 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 0.57 - 0.70 (m, 2 H), 0.87 - 0.99 (m, 2 H), 1.83 - 2.05 (m, 5 H), 2.76 - 2.91 (m, 1 H), 3.44 - 3.64 (m, 5 H), 3.79 - 3.91 (m, 2 H), 7.00 - 7.08 (m, 2 H), 7.19 - 7.25 (m, 2 H), 7.32 - 7.40 (m, 1 H), 7.55 - 7.60 (m, 1 H), 7.68 - 7.81 (m, 1 H), 7.89 - 8.00 (m, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.46 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 385 $[M+H]^+$.

**Пример 41**

**4-[4-(4-метоксифенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



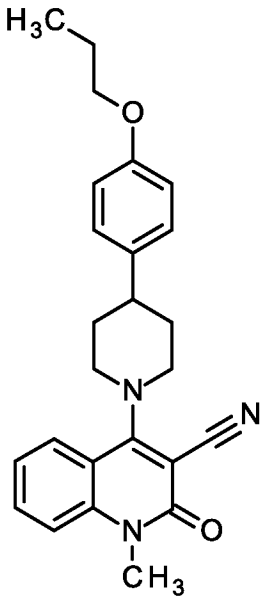
Раствор 1.76 г 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (8.0 ммоль, CAS 150617-68-8), 2 г 4-(4-метоксифенил)пиперидина (10.4 ммоль, CAS 67259-62-5) и 2.24 мл триэтиламина (16 ммоль) в 53 мл 2-пропанола перемешивали в течение 8 ч при 90°C. По прошествии этого времени добавляли воду, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали водой и соляным раствором. Твердое вещество, которое выпало в осадок, отделяли путем фильтрования с получением первой партии указанного в заголовке соединения массой 1.5 г (чистота 95 %, выход 47 %). Раствор сушили над сульфатом натрия и растворитель упаривали в вакууме до меньшего объема. Вторую партию вещества выделяли из этой суспензии путем фильтрования с получением дополнительных 171 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 5 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.91 (m, 4 H), 2.82 (m, 1 H), 3.50 (m, 2 H), 3.58 (s, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 3.83 (m, 2 H), 6.89 (m, 2 H), 7.25 (m, 2 H), 7.36 (m, 1 H), 7.57 (m, 1 H), 7.74 (m, 1 H), 7.93 (m, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.26 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 374.5 $[M+H]^+$.

**Пример 42**

**1-метил-2-оксо-4-[4-(4-пропоксифенил)пиперидин-1-ил]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



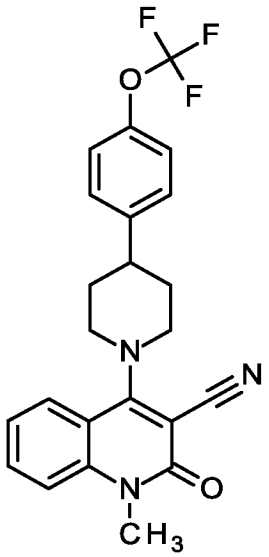
В 8 мл пробирку загружали 100 мг 4-(4-бромпиперидин-1-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (289 мкмоль, промежуточное соединение 26), 62.1 мг 1-бром-4-пропоксибензола (289 мкмоль, CAS 39969-56-7), 2.9 мг фотокатализатора гексафторфосфат бис{3,5-дифтор-2-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]фенил}иридия(I) - 4,4-ди-*трет*-бутил-2,2-бипиридин (1:1:1) (2.89 мкмоль, CAS 870987-63-6), 71.6 мг 1,1,1,3,3,3-гексаметил-2-(триметилсилил)трисилана (289 мкмоль) и 61.2 мг безводного карбоната натрия (578 мкмоль). Пробирку закупоривали, и смесь помещали в атмосферу азота, после чего добавляли 4 мл 1,2-диметоксиэтана. В отдельную пробирку загружали 1.02 мг 1,2-диметоксиэтан-дибромникеля (1:1) (2.89 мкмоль) и 770 мкг 4,4-ди-*трет*-бутил-2-2-бипиридина (2.9 мкмоль). Пробирку с катализатором герметизировали, продували азотом, и затем в нее добавляли 2 мл 1,2-диметоксиэтана. Раствор прекатализатора перемешивали в течение 15 мин, и после этого 2 мл раствора вводили в первую пробирку с помощью шприца. Полученную в результате смесь перемешивали и облучали синей светодиодной лампой мощностью 34 Вт (удаленной на 7 см, 1.4 Å, поддерживая реакционную температуру на уровне 25 °C) в течение 16 часов. По окончании реакции, твердое вещество удаляли путем фильтрования и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ [подвижная фаза A: вода (0.1

% формиата аммония), подвижная фаза B: ацетонитрил; градиент: 68 % B - 95 % B за 8 мин] с получением 20.9 мг (выход 18 %) продукта в виде белого твердого вещества.

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.] = 0.96 (t, 3H), 1.68-1.76 (m, 2H), 1.91-1.98 (m, 4H), 2.79-2.87 (m, 1H), 3.47-3.54 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.81-3.84 (m, 2H), 3.90 (t, 2H), 6.89 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.74 (t, 1H), 7.93 (d, 1H).

**Пример 43**

**1-метил-2-оксо-4-{4-[4-(трифторметокси)фенил]пиперидин-1-ил}-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



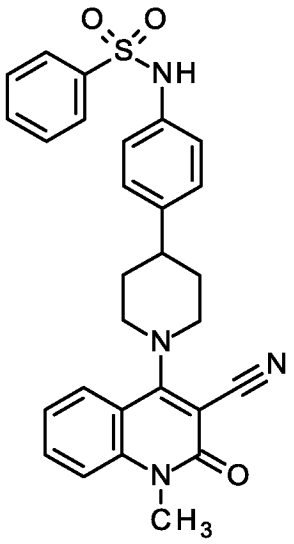
В 8 мл пробирку, оснащенную якорем магнитной мешалки, добавляли 100 мг промежуточного соединения 26 (0.29 ммоль), 76.0 мг 1-(бензилокси)-4-бромбензола (0.29 ммоль, CAS 407-14-7), 2.9 мг фотокатализатора гексафторфосфат бис{3,5-дифтор-2-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]фенил}иридия(I) - 4,4-ди-*трет*-бутил-2,2-бипиридин (1:1:1) (0.003 ммоль, CAS 870987-63-6), 71.6 мг 1,1,1,3,3,3-гексаметил-2-(триметилсилил)трисилана (0.29 ммоль) и 61.2 мг безводного карбоната натрия (0.58 ммоль). Пробирку закупоривали, и смесь помещали в атмосферу азота, после чего добавляли 4 мл 1,2-диметоксиэтана. В отдельную пробирку загружали 1.02 мг 1,2-диметоксиэтан-дибромникеля (1:1) (0.006 ммоль) и 0.77 мг 4,4-ди-*трет*-бутил-2-2-бипиридина (0.003 ммоль). Пробирку с катализатором герметизировали, продували азотом, затем в нее добавляли 2 мл 1,2-диметоксиэтана. Раствор

прекатализатора перемешивали в течение 15 мин, и после этого 2 мл раствора с помощью шприца вводили в первую пробирку. Раствор дегазировали путем барботирования азотом при перемешивании в течение 10 мин, после чего выполняли герметизацию парафильмом. Полученную в результате смесь перемешивали и облучали синей светодиодной лампой мощностью 34 Вт (удаленной на 7 см, 1.4 А, поддерживая реакционную температуру на уровне 25°C) в течение 16 ч. По окончании реакции, твердое вещество удаляли путем фильтрования и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ [подвижная фаза А: вода (0.1 % формиата аммония), подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 35 % В - 75 % В за 8 мин] с получением 18.9 мг (выход 15 %) продукта в виде белого твердого вещества.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.92 - 2.04 (m, 4 H), 2.90 - 3.06 (m, 1 H), 3.48 - 3.63 (m, 5 H), 3.84 (br d, 1 H), 3.84 - 3.85 (m, 1 H), 7.25 - 7.39 (m, 3 H), 7.44 - 7.65 (m, 3 H), 7.69 - 7.82 (m, 1 H), 7.88 - 8.00 (m, 1 H).

**Пример 44**

**N-{4-[1-(3-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-ил)пиперидин-4-ил]фенил}бензолсульфонамид**



Суспензию 100 мг 4-[4-(4-бромфенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (237 мкмоль, пример 88), 48.4 мг бензолсульфонамида (308 мкмоль, CAS 98-10-2), 10 мкл N,N'-диметилэтан-1,2-диамина (95 мкмоль), 18.04 мг йодида меди(I) (94,8 мкмоль) и 121 мг фосфата калия (568 мкмоль) в 2 мл толуола перемешивали в течение 48 ч при 110°C.

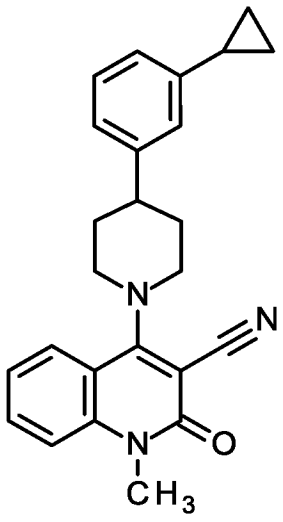
Смесь охлаждали до к.т. и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.1 об.% муравьиной кислоты) с градиентом) с получением 65.0 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 52 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.80 - 1.93 (m, 4 H), 2.73 - 2.85 (m, 1 H), 3.43 - 3.52 (m, 2 H), 3.53 - 3.61 (m, 3 H), 3.75 - 3.85 (m, 2 H), 7.02 - 7.09 (m, 2 H), 7.18 - 7.27 (m, 2 H), 7.30 - 7.37 (m, 1 H), 7.49 - 7.66 (m, 4 H), 7.69 - 7.82 (m, 3 H), 7.86 - 7.93 (m, 1 H), 9.95 - 10.56 (m, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.21 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 500 $[M+H]^+$.

**Пример 45**

**4-[4-(3-циклопропилфенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



100 мг 4-(4-бромпиперидин-1-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (289 мкмоль, промежуточное соединение 26), 6.48 мг соединения гексафторфосфат бис{3,5-дифтор-2-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]фенил}иридия(I) - 4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-бипиридин (1:1:1) (5.78 мкмоль, CAS 870987-63-6) и 61.2 мг дикарбоната натрия (578 мкмоль) растворяли в реакционной пробирке в 5.8 мл 1,2-диметоксиэтана. В отдельной пробирке Ni-катализатор получали путем растворения 320 мкг 1,2-диметоксиэтандихлорникеля (1:1) (1.4 мкмоль) и 388 мкг 4,4-ди-*трет*-бутил-2,2-бипиридина (1.4 мкмоль) в 1,2-диметоксиэтане (100-кратное количество в 10 мл)

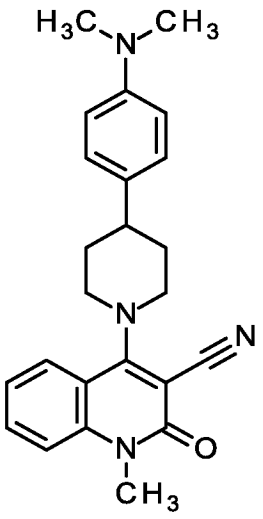
с последующим перемешиванием в течение 5 мин. Раствор катализатора (0.1 мл) с помощью шприца вводили в закупоренную реакционную пробирку и через раствор барботировали аргон в течение 5 мин, и затем добавляли 82 мкл 1-бром-3-циклопропилбензола (580 мкмоль, CAS 1798-85-2) и 89 мкл 1,1,1,3,3,3-гексаметил-2-(триметилсилил)трисилана (290 мкмоль). Пробирку помещали на водяную баню (для того, чтобы поддерживать температуру ниже 35°C) и вслед за этим облучали двумя 40 Вт светодиодными лампами для аквариума Kessil в течение 23 ч. Реакционную смесь гасили полунасыщенным раствором бикарбоната натрия, экстрагировали этилацетатом (3x), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Сырое вещество очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (прибор: Waters Autopurificationsystem; колонка: YMC-Triart C18, 5 мк, 100x30 мм; элюент A: вода (0.2 об.% водн. аммиака 32 %), элюент B: ацетонитрил; градиент: 0.00–0.50 мин 31 % B (25->70 мл/мин), 0.51–5.50 мин 62-74 % B (70 мл/мин), ДМД сканирование: 210-400 нм) с получением 20 мг указанного в заголовке соединения (выход 17 %, чистота 95 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 0.69 (m, 2 H), 0.94 (m, 2 H), 1.96 (m, 5 H), 2.84 (m, 1 H), 3.51 (m, 2 H), 3.59 (s, 3 H), 3.84 (m, 2 H), 6.90 (d, 1 H), 7.10 (m, 2 H), 7.21 (m, 1 H), 7.36 (m, 1 H), 7.58 (m, 1 H), 7.74 (m, 1 H), 7.94 (m, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.43 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 384.4 $[M+H]^+$.

**Пример 46**

**4-{4-[4-(диметиламино)фенил]пиперидин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



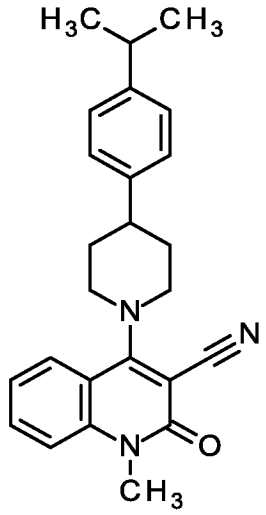
80 мг 4-(4-бромпиперидин-1-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (231 мкмоль, промежуточное соединение 26), 92.5 мг 4-бром-N,N-диметиланилина (462 мкмоль, CAS 586-77-6), 5.18 мг соединения гексафторфосфат бис{3,5-дифтор-2-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]фенил}иридия(I) - 4,4-ди-*трет*-бутил-2,2-бипиридин (1:1:1) (4.62 мкмоль, CAS 870987-63-6) и 49 мг дикарбоната натрия (462 мкмоль) растворяли в реакционной пробирке в 4.6 мл 1,2-диметоксиэтана. В отдельной пробирке Ni-катализатор получали путем растворения 250 мкг 1,2-диметоксиэтандихлорникеля (1:1) (1.2 мкмоль) и 250 мкг 4,4-ди-*трет*-бутил-2,2-бипиридина (1.2 мкмоль) в 1,2-диметоксиэтане (100-кратное количество в 10 мл) с последующим перемешиванием в течение 5 мин. Раствор катализатора (0.1 мл) с помощью шприца вводили в закупоренную реакционную пробирку и через раствор барботировали аргон в течение 5 мин, и затем добавляли 71 мкл 1,1,1,3,3,3-гексаметил-2-(триметилсилил)трисилана (230 мкмоль). Пробирку помещали на водяную баню (для того, чтобы поддерживать температуру ниже 35°C) и вслед за этим облучали двумя 40 Вт светодиодными лампами для аквариума Kessil в течение 23 ч. Реакционную смесь гасили полунасыщенным раствором бикарбоната натрия, экстрагировали этилацетатом (3x), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Сырое вещество очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (прибор: Waters Autopurificationsystem; колонка: YMC-Triart C18, 5 мк, 100x30 мм; элюент A: вода (0.2 об.% водн. аммиака 32 %), элюент B: ацетонитрил; градиент: 0.00–0.50 мин 28 % B (25->70 мл/мин), 0.51–5.50 мин 56-64 % B (70 мл/мин), ДМД сканирование: 210-400 нм) с получением 9 мг указанного в заголовке соединения (выход 10 %, чистота 95 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.90 (m, 4 H), 2.76 (m, 1 H), 2.86 (s, 6 H), 3.49 (m, 2 H), 3.58 (s, 3 H), 3.83 (m, 2 H), 6.70 (m, 2 H), 7.17 (m, 2 H), 7.36 (m, 1 H), 7.58 (m, 1 H), 7.73 (m, 1 H), 7.93 (m, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.33 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 387 $[M+H]^+$.

**Пример 47**

**1-метил-2-оксо-4-{4-[4-(пропан-2-ил)фенил]пиперидин-1-ил}-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



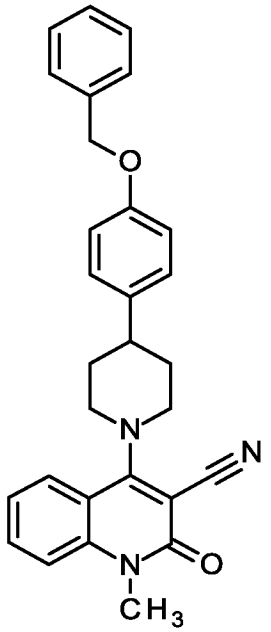
Раствор 47.9 мг 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (219 мкмоль, CAS 150617-68-8), 53.4 мг 4-[4-(пропан-2-ил)фенил]пиперидина (263 мкмоль, промежуточное соединение 28) и 61 мкл триэтиламина (440 мкмоль) в 1.4 мл 2-пропанола перемешивали в течение 6 ч при 90°C. По прошествии этого времени добавляли воду, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали водой и соляным раствором, и сушили над сульфатом натрия. После упаривания растворителя остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0-3 %). Загрязненный продукт очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.2 об.% аммиака 32 %) с градиентом) с получением 15 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 17 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.20 (d, 6 H), 1.96 (m, 4 H), 2.86 (m, 2 H), 3.51 (m, 2 H), 3.58 (s, 3 H), 3.84 (m, 2 H), 7.21 (m, 2 H), 7.27 (m, 2 H), 7.36 (m, 1 H), 7.57 (m, 1 H), 7.74 (ddd, 1 H), 7.93 (dd, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.52 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 386.5 $[M+H]^+$.

**Пример 48**

**4-{4-[4-(бензилокси)фенил]пиперидин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



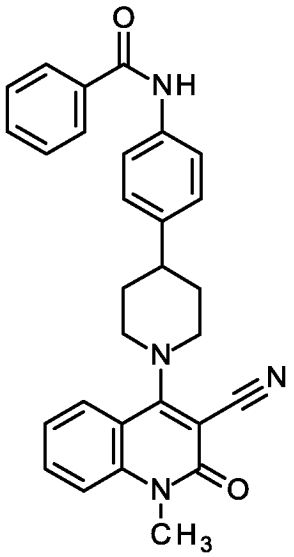
В 8 мл пробирку, оснащенную якорем магнитной мешалки, загружали 100 мг 4-(4-бромпиперидин-1-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (0.29 ммоль, промежуточное соединение 26), 76.0 мг (бромметил)бензола (0.29 ммоль, CAS 100-39-0), 2.9 мг фотокатализатора гексафторфосфат бис{3,5-дифтор-2-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]фенил}иридия(I) - 4,4-ди-*трет*-бутил-2,2-бипиридин (1:1:1) (3 мкмоль, CAS 870987-63-6), 71.6 мг 1,1,1,3,3,3-гексаметил-2-(триметилсилил)трисилана (0.29 ммоль) и 61.2 мг безводного карбоната натрия (0.58 ммоль). Пробирку закупоривали, и смесь помещали в атмосферу азота, после чего добавляли 4 мл 1,2-диметоксиэтана. В отдельную пробирку загружали 1.02 мг 1,2-диметоксиэтан-дибромникеля (1:1) (0.006 ммоль) и 0.77 мг 4, 4-ди-*трет*-бутил-2-2-бипиридина (0.003 ммоль). Пробирку с катализатором герметизировали, продували азотом, и затем в нее добавляли 2 мл 1,2-диметоксиэтана. Раствор прекатализатора перемешивали в течение 15 мин, и после этого 2 мл раствора с помощью шприца вводили в первую пробирку. Полученную в результате смесь перемешивали и облучали синей светодиодной лампой мощностью 34 Вт (удаленной на 7 см, 1.4 Å, поддерживая реакционную температуру на уровне 25°C) в течение 16 ч. По окончании реакции, твердое вещество удаляли путем

фильтрования и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ [подвижная фаза A: вода (0.1 % формиата аммония), подвижная фаза B: ацетонитрил; градиент: 68 % B - 95 % B за 8 мин] с получением 3 мг (выход 2.3 %) продукта в виде белого твердого вещества.

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]: 1.92-1.96 (m, 4H), 2.82-2.84 (m, 1H), 3.47-3.54 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.81-3.84 (m, 2H), 5.09 (s, 2H), 6.98 (d, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.31-7.41 (m, 4H), 7.45 (d, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.74 (t, 1H), 7.93 (d, 1H).

**Пример 49**

**N-{4-[1-(3-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-ил)пиперидин-4-ил]фенил}бензамид**



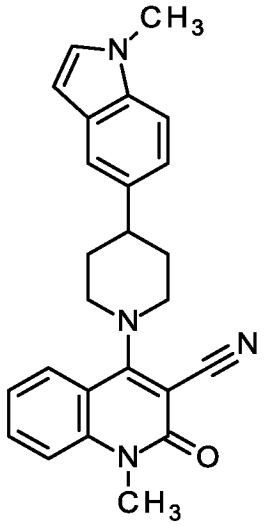
Суспензию 100 мг 4-[4-(4-бромфенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (237 мкмоль, пример 88), 37.3 мг бензамида (308 мкмоль, CAS 55-21-0), 10 мкл N,N'-диметилэтан-1,2-диамина (95 мкмоль), 18.04 мг йодида меди(I) (94,8 мкмоль) и 121 мг фосфата калия (568 мкмоль) в 4 мл толуола перемешивали в течение 48 ч при 110°C. Смесь охлаждали до к.т. и концентрировали при пониженном давлении. Остаток перемешивали в этаноле, осадок собирали путем фильтрования и сушили в вакууме. Загрязненный продукт растворяли в смеси дихлорметан / этанол, и после упаривания дихлорметана осадок собирали путем фильтрования и сушили в вакууме. Получали 57.4 мг указанного в заголовке соединения (выход 50 %, чистота 95 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.90 - 2.08 (m, 4 H), 2.81 - 2.99 (m, 1 H), 3.47 - 3.63 (m, 5 H), 3.79 - 3.95 (m, 2 H), 7.29 - 7.42 (m, 3 H), 7.49 - 7.63 (m, 4 H), 7.69 - 7.80 (m, 3 H), 7.90 - 8.00 (m, 3 H), 10.16 - 10.35 (m, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.23 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 464 $[M+H]^+$.

**Пример 50**

**1-метил-4-[4-(1-метил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



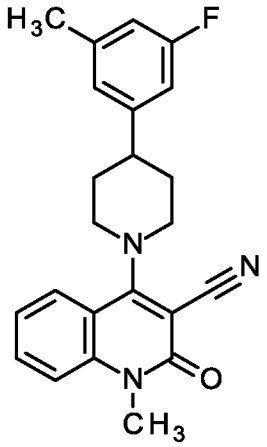
Раствор 157 мг 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (718 мкмоль, CAS 150617-68-8), 200 мг 1-метил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индола (933 мкмоль, промежуточное соединение 30) и 200 мкл триэтиламина (1.4 ммоль) в 4.7 мл 2-пропанола перемешивали в течение 6 ч при 90°C. По прошествии этого времени добавляли воду, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали водой и соляным раствором, и сушили над сульфатом натрия. После упаривания растворителя остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0-3 %). Загрязненный продукт очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (прибор: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000, колонка: YMC Cellulose SB, 5 мк, 250x30 мм; элюент: метанол + 0.1 об.% диэтиламина (99 %) / этанол 50:50 %; поток 40.0 мл/мин; УФ 254 нм) с получением 25 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 8 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.02 (m, 4 H), 2.95 (m, 1 H), 3.55 (m, 5 H), 3.77 (m, 3 H), 3.87 (m, 2 H), 6.39 (m, 1 H), 7.16 (m, 1 H), 7.28 (m, 1 H), 7.37 (m, 2 H), 7.50 (m, 1 H), 7.58 (m, 1 H), 7.74 (m, 1 H), 7.96 (m, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.32 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 397.5 $[M+H]^+$.

**Пример 51**

**4-[4-(3-фтор-5-метилфенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



15 мг 4-(4-бромпиперидин-1-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (43.3 мкмоль, промежуточное соединение 26), 650 мкг соединения гексафторфосфат бис{3,5-дифтор-2-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]фенил}иридия(I) - 4,4-ди-*трет*-бутил-2,2-бипиридин (1:1:1) (0.58 мкмоль, CAS 870987-63-6), 1.38 мг гидроксида лития (57.8 мкмоль) и 8.9 мкл 1,1,1,3,3,3-гексаметил-2-(триметилсилил)трисилана (29 мкмоль) растворяли в реакционной пробирке в 570 мкл 1,2-диметоксиэтана. В отдельной пробирке Ni-катализатор получали путем растворения 32 мкг 1,2-диметоксиэтандихлорникеля (1:1) (0.14 мкмоль) и 39 мкг 4,4-ди-*трет*-бутил-2,2-бипиридина (0.14 мкмоль) в 1,2-диметоксиэтане (100-кратное количество в 10 мл) с последующим перемешиванием в течение 5 мин (при необходимости при нагревании до 50°C). Раствор катализатора (0.1 мл) с помощью шприца вводили в закупоренную реакционную пробирку и через раствор барботировали аргон в течение 5 мин, и затем добавляли 3.6 мкл 1-бром-3-фтор-5-метилбензола (29 мкмоль, CAS 202865-83-6). Пробирку помещали на водяную баню (для того, чтобы поддерживать температуру ниже 35°C) и вслед за этим облучали двумя 40 Вт

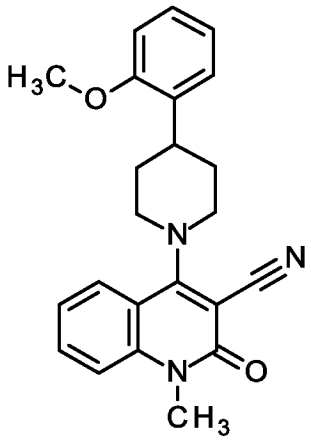
светодиодными лампами для аквариума Kessil в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: Chromatorex 125x30 мм, 10 мкм, подвижная фаза: вода (0.2 об.% аммиака 32 %) / ацетонитрил) с градиентом) с получением 3 мг указанного в заголовке соединения (выход 18 %, чистота 95 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.95 (m, 4 H), 2.30 (s, 3 H), 2.86 (m, 1 H), 3.55 (m, 5 H), 3.83 (m, 2 H), 6.87 (m, 1 H), 7.00 (m, 2 H), 7.34 (m, 1 H), 7.56 (m, 1 H), 7.71 (m, 1 H), 7.93 (m, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.38 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 376.4 $[M+H]^+$.

**Пример 52**

**4-[4-(2-метоксифенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



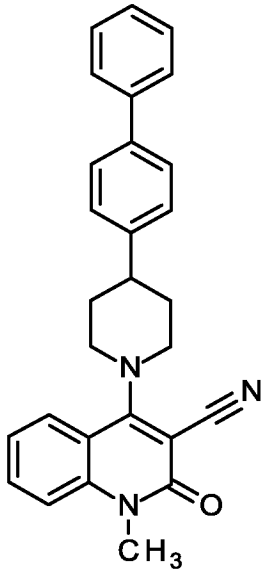
Суспензию 120 мг 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (494 мкмоль, CAS 150617-68-8) и 283 мг 4-(2-метоксифенил)пиперидина (1.48 ммоль, CAS 58333-75-8) в 2.4 мл 2-пропанола перемешивали в течение 2 ч при нагревании с обратным холодильником. Смесь охлаждали до к.т., добавляли воду, осадок собирали путем фильтрования и сушили в вакууме. Получали 177 мг указанного в заголовке соединения (выход 92 %, чистота 96 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.86 - 2.05 (m, 4 H), 3.18 - 3.29 (m, 1 H), 3.46 - 3.62 (m, 5 H), 3.80 - 3.90 (m, 5 H), 6.93 - 7.03 (m, 2 H), 7.18 - 7.26 (m, 1 H), 7.28 - 7.40 (m, 2 H), 7.54 - 7.62 (m, 1 H), 7.70 - 7.81 (m, 1 H), 7.90 - 7.97 (m, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.34 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 374.6 $[M+H]^+$.

**Пример 53**

**4-[4-([1,1'-бифенил]-4-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



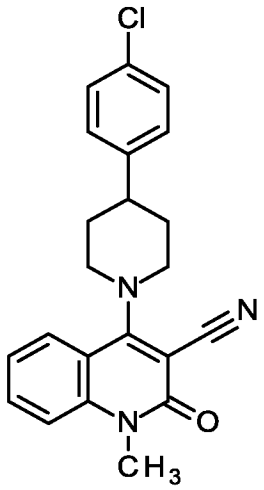
В 8 мл пробирку, оснащенную якорем магнитной мешалки, загружали 100 мг 4-(4-бромпиперидин-1-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (0.29 ммоль, промежуточное соединение 26), 67.3 мг 4-бромбифенила (0.29 ммоль, CAS 92-66-0), 2.9 мг фотокатализатора гексафторфосфат бис{3,5-дифтор-2-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]фенил}иридия(I) - 4,4-ди-*трет*-бутил-2,2-бипиридин (1:1:1) (2.89 мкмоль, CAS 870987-63-6), 71.6 мг 1,1,1,3,3,3-гексаметил-2-(триметилсилил)трисилана (289 мкмоль) и 61.2 мг безводного карбоната натрия (0.58 ммоль). Пробирку закупоривали, и смесь помещали в атмосферу азота, после чего добавляли 4 мл 1,2-диметоксиэтана. В отдельную пробирку загружали 1.02 мг 1,2-диметоксиэтан-дибромникеля (1:1) (0.003 ммоль) и 0.77 мг 4,4-ди-*трет*-бутил-2-2-бипиридина (0.003 ммоль). Пробирку с катализатором герметизировали, продували азотом, и затем в нее добавляли 2 мл 1,2-диметоксиэтана. Раствор прекатализатора перемешивали в течение 15 мин, и после этого раствор (2 мл) с помощью шприца вводили в первую пробирку. Полученную в результате смесь перемешивали и облучали синей светодиодной лампой мощностью 34 Вт

(удаленной на 7 см, 1.4 Å, поддерживая реакционную температуру на уровне 25°C) в течение 16 ч. По окончании реакции, твердое вещество удаляли путем фильтрования и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ [подвижная фаза A: вода (0.1 % формиата аммония), подвижная фаза B: ацетонитрил; градиент: 68% B - 95% B за 8 мин] с получением 28.8 мг (выход 22 %) продукта в виде белого твердого вещества.

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]: 1.99-2.05 (m, 4H), 2.92-3.00 (m, 1H), 3.52-3.55 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.85-3.88 (m, 2H), 7.34-7.39 (m, 2H), 7.45-7.49 (m, 4H), 7.58 (d, 1H), 7.63-7.67 (m, 4H), 7.74 (t, 1H), 7.96 (d, 1H).

**Пример 54**

**4-[4-(4-хлорфенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



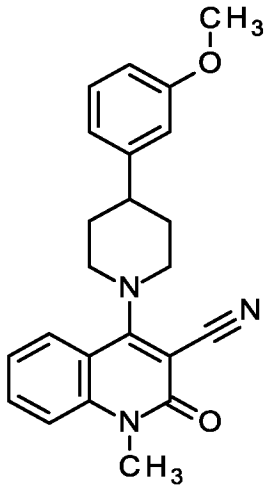

К раствору 120 мг 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (0.55 ммоль, CAS 150617-68-8) и 0.29 мл N,N-диизопропилэтиламина (1.65 ммоль) в 2.7 мл 2-пропанола добавляли 153 мг хлористоводородной соли 4-(4-хлорфенил)пиперидина (1:1) (0.66 ммоль, CAS 6652-06-8), и реакционную смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционной смеси давали охладиться до температуры окружающей среды и выливали в воду. Осадок отфильтровывали и сушили в вакууме. Указанное в заголовке соединение получали с выходом 82 % (172 мг, чистота 99 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.86 - 2.10 (m, 4 H), 2.83 - 3.00 (m, 1 H), 3.43 - 3.63 (m, 5 H), 3.76 - 3.92 (m, 2 H), 7.31 - 7.43 (m, 5 H), 7.54 - 7.60 (m, 1 H), 7.70 - 7.79 (m, 1 H), 7.90 - 7.97 (m, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 3): $R_t$ = 1.37 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 378.1 $[M+H]^+$.

**Пример 55**

**4-[4-(3-метоксифенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



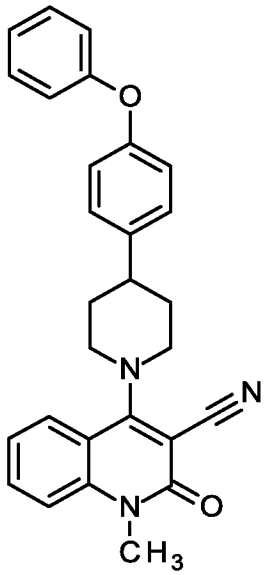
К раствору 120 мг 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (549 мкмоль, CAS 150617-68-8) и 290 мкл N,N-диизопропилэтиламина (1.6 ммоль) в 2.6 мл 2-пропанола добавляли 150 мг хлористоводородной соли 4-(3-метоксифенил)пиперидина (1:1) (659 мкмоль, CAS 325808-20-6), и реакционную смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционной смеси давали охладиться до температуры окружающей среды и выливали в воду. Осадок отфильтровывали и сушили в вакууме. Указанное в заголовке соединение получали с выходом 69 % (143 мг, чистота 99 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.88 - 2.08 (m, 4 H), 2.76 - 2.94 (m, 1 H), 3.43 - 3.62 (m, 5 H), 3.73 - 3.91 (m, 5 H), 6.77 - 6.84 (m, 1 H), 6.88 - 6.98 (m, 2 H), 7.20 - 7.39 (m, 2 H), 7.52 - 7.62 (m, 1 H), 7.68 - 7.80 (m, 1 H), 7.89 - 8.03 (m, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 3): $R_t$ = 1.25 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 374.2 $[M+H]^+$.

**Пример 56**

**1-метил-2-оксо-4-[4-(4-феноксифенил)пиперидин-1-ил]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**

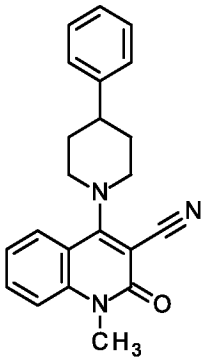
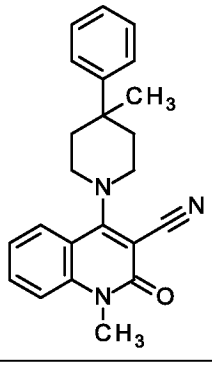


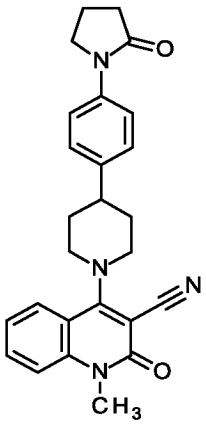
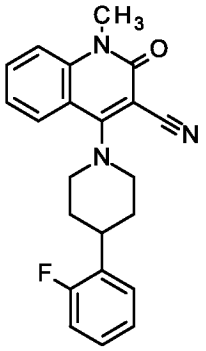
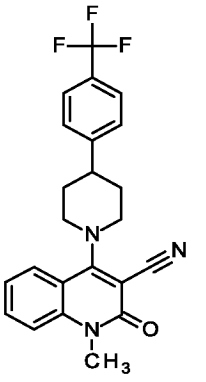
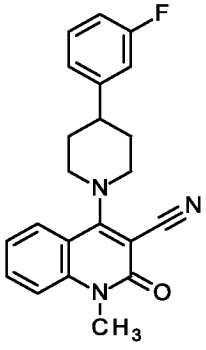
В 8 мл пробирку, оснащенную якорем магнитной мешалки, загружали 100 мг 4-(4-бромпиперидин-1-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (0.29 ммоль, промежуточное соединение 26), 71.9 мг 1-бром-4-феноксибензола (289 мкмоль, CAS 101-55-3), 2.9 мг фотокатализатора гексафторфосфат бис{3,5-дифтор-2-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]фенил}иридия(I) - 4,4-ди-*трет*-бутил-2,2-бипиридин (1:1:1) (2.89 мкмоль, CAS 870987-63-61), 71.6 мг 1,1,3,3,3-гексаметил-2-(триметилсилил)трисилана (289 мкмоль) и 61.2 мг безводного карбоната натрия (0.58 ммоль). Пробирку закупоривали, и смесь помещали в атмосферу азота, после чего добавляли 4 мл 1,2-диметоксиэтана. В отдельную пробирку загружали 1.02 мг 1,2-диметоксиэтан-дибромникеля (1:1) (2.89 мкмоль) и 0.77 мг 4,4-ди-*трет*-бутил-2,2-бипиридина (0.003 ммоль). Пробирку с катализатором герметизировали, продували азотом, и затем в нее добавляли 2 мл 1,2-диметоксиэтана. Раствор прекатализатора перемешивали в течение 15 мин, и после этого раствор (2 мл) с помощью шприца вводили в первую пробирку. Полученную в результате смесь перемешивали и облучали синей светодиодной лампой мощностью 34 Вт (удаленной на 7 см, 1.4 Å, поддерживая реакционную температуру на уровне 25°C) в течение 16 ч. По окончании реакции, твердое вещество удаляли путем

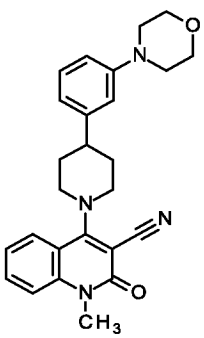
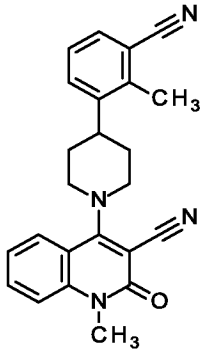
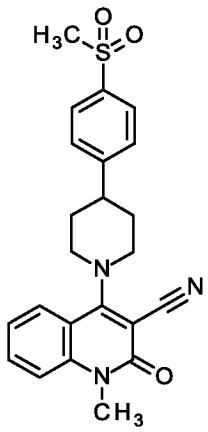
фильтрования и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ [подвижная фаза A: вода (0.1 % формиата аммония), подвижная фаза B: ацетонитрил; градиент: 35 % B - 75 % B за 8 мин] с получением 61.5 мг (выход 49 %) продукта в виде белого твердого вещества.

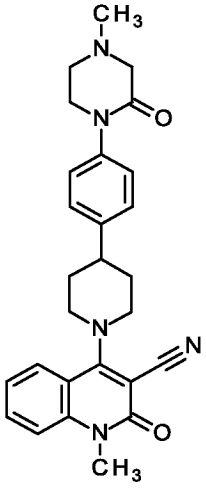
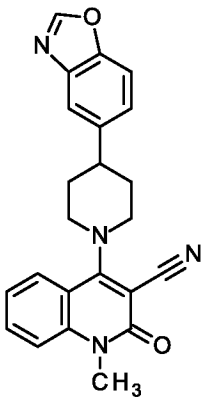
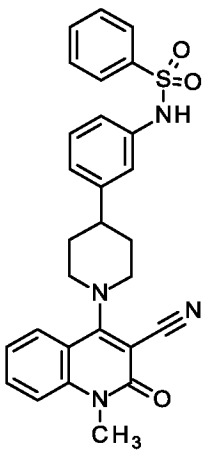
$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]: 1.97-2.02 (m, 4H), 2.87-2.95 (m, 1H), 3.49-3.56 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.83-3.86 (m, 2H), 6.99-7.01 (m, 4H), 7.13 (t, 1H), 7.34-7.41(m, 5H), 7.57 (d, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.94 (d, 1H).

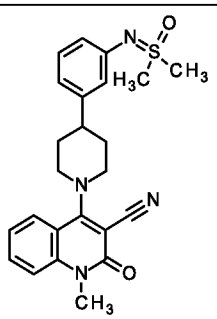
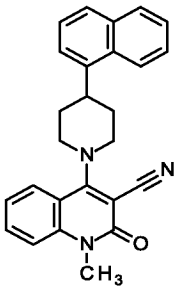
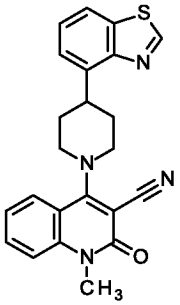
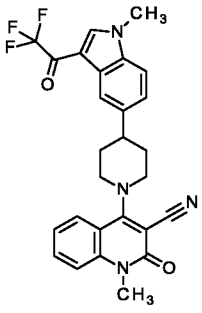
**Таблица 5:** Следующие примеры из таблицы 5 получали из указанных исходных веществ и в соответствии с методикой, приведенной в таблице.

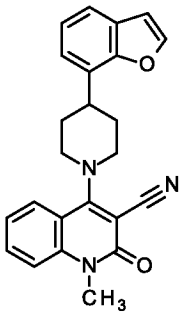
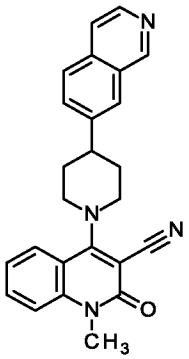
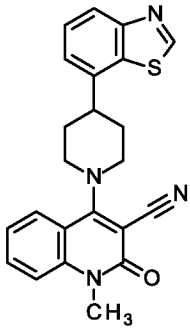
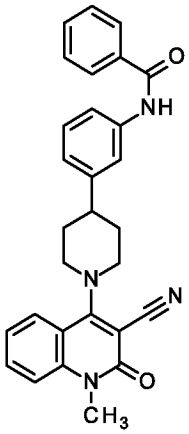
| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Ссылка, Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| **57** |  | 1-метил-2-оксо-4-(4-фенилпиперидин-1-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 52, с 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (CAS 150617-68-8) и 4-фенилпиперидином (CAS 771-99-3) | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.97 (m, 4 H), 2.89 (m, 1 H), 3.54 (m, 5 H), 3.85 (m, 2 H), 7.23 (m, 1 H), 7.35 (m, 5 H), 7.58 (m, 1 H), 7.76 (m, 1 H), 7.93 (m, 1 H). ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.31 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 344.5 $[M+H]^+$ |
| **58** |  | 1-метил-4-(4-метил-4-фенилпиперидин-1-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 47, с 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (CAS 150617-68-8) и 4-метил-4-фенилпиперидином (CAS 160132-91-2) | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.31 (m, 3 H), 2.00 (m, 2 H), 2.33 (m, 2 H), 3.54 (m, 5 H), 3.69 (m, 2 H), 7.23 (m, 1 H), 7.36 (m, 3 H), 7.47 (m, 2 H), 7.55 (m, 1 H), 7.73 (m, 1 H), 7.87 (m, 1 H). ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.33 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 358.6 $[M+H]^+$ |

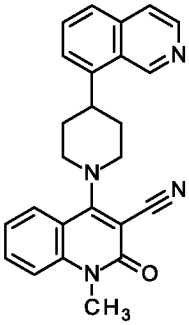
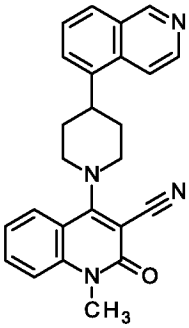
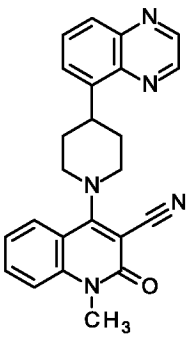
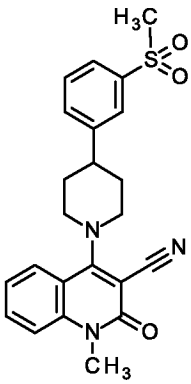
| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Ссылка, Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| **59** |  | 1-метил-2-оксо-4-{4-[4-(2-оксопирролидин-1-ил)фенил]пиперидин-1-ил}-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 35, с 4-[4-(4-бромфенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (пример 88) и пирролидин-2-оном (CAS 616-45-5) | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.89 - 2.12 (m, 6 H), 2.46 (s, 2 H), 2.80 - 3.00 (m, 1 H), 3.47 - 3.63 (m, 5 H), 3.77 - 3.92 (m, 4 H), 7.29 - 7.42 (m, 3 H), 7.50 - 7.65 (m, 3 H), 7.69 - 7.81 (m, 1 H), 7.88 - 8.05 (m, 1 H).<br>ЖХ-МС (Метод 3): $R_t$ = 1.05 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 427.2 $[M+H]^+$ |
| **60** |  | 4-[4-(2-фторфенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 33, с 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (CAS 150617-68-8) и 4-(2-фторфенил) пиперидином (CAS 180161-17-5), и с 1-метилпирролидин-2-оном в качестве растворителя | ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.27 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 362.1 $[M+H]^+$ |
| **61** |  | 1-метил-2-оксо-4-{4-[4-(трифторметил) фенил]пиперидин-1-ил}-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 42, с промежуточным соединением 26 и 1-бром-4-(трифторметил)бензолом (CAS 402-43-7) | $^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.] = 2.00-2.08 (m, 4H), 3.01-3.07 (m, 1H), 3.49-3.57 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.84-3.87 (m, 2H), 7.36 (t, 1H), 7.57-7.63 (m, 3H), 7.70-7.77 (m, 3H), 7.96 (d, 1H) |
| **62** |  | 4-[4-(3-фторфенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 41, с 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (CAS 150617-68-8) и 4-(3-фторфенил)пиперидином (CAS 104774-94-9) | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.99 (m, 4 H), 2.94 (m, 1 H), 3.55 (m, 5 H), 3.82 (m, 2 H), 7.06 (m, 1 H), 7.23 (m, 2 H), 7.38 (m, 2 H), 7.57 (m, 1 H), 7.76 (m, 1 H), 7.96 (m, 1 H).<br>ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.31 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 362.5 $[M+H]^+$ |

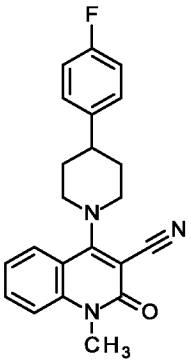
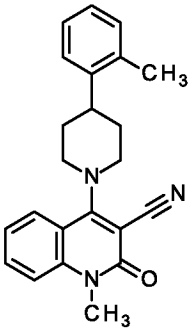
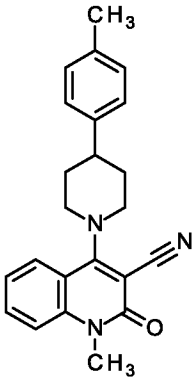
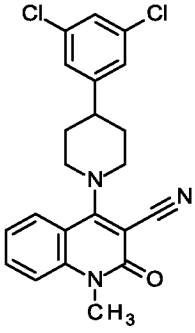
| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Ссылка, Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| **63** |  | 1-метил-4-{4-[3-(морфолин-4-ил)фенил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 92, с примером 85 и морфолином (CAS 110-91-8) | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.87 - 2.09 (m, 4 H), 2.75 - 2.90 (m, 1 H), 3.04 - 3.19 (m, 4 H), 3.42 - 3.64 (m, 5 H), 3.68 - 3.78 (m, 4 H), 3.79 - 3.90 (m, 2 H), 6.75 - 6.86 (m, 2 H), 6.89 - 6.99 (m, 1 H), 7.14 - 7.23 (m, 1 H), 7.31 - 7.42 (m, 1 H), 7.55 - 7.61 (m, 1 H), 7.70 - 7.81 (m, 1 H), 7.88 - 8.00 (m, 1 H).<br>ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.23 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 429.7 $[M+H]^+$ |
| **64** |  | 4-[4-(3-циано-2-метилфенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 45, с промежуточным соединением 26 и 3-бром-2-метилбензонитрилом (CAS 52780-15-1) | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.95 (m, 4 H), 2.58 (s, 3 H), 3.19 (m, 1 H), 3.56 (m, 5 H), 3.83 (m, 2 H), 7.39 (m, 2 H), 7.56 (m, 1 H), 7.66 (m, 1 H), 7.75 (m, 2 H), 7.96 (m, 1 H).<br>ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.23 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 383 $[M+H]^+$ |
| **65** |  | 4-{4-[4-(метансульфонил)фенил]пиперидин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 164, с примером 88 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.92 - 2.10 (m, 4 H), 2.99 - 3.12 (m, 1 H), 3.21 (s, 3 H), 3.47 - 3.64 (m, 5 H), 3.85 (br d, 2 H), 7.33 - 7.40 (m, 1 H), 7.55 - 7.60 (m, 1 H), 7.63 - 7.70 (m, 2 H), 7.71 - 7.80 (m, 1 H), 7.86 - 8.02 (m, 3 H).<br>ЖХ-МС (Метод 3): $R_t$ = 0.96 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 422.1 $[M+H]^+$ |

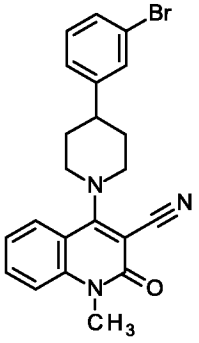
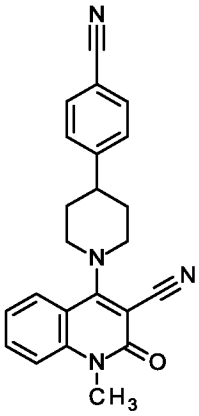
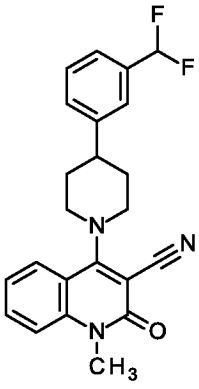
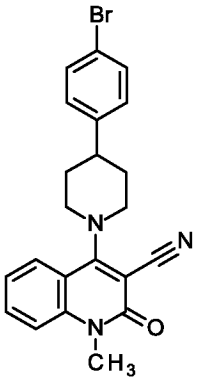
| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Ссылка, Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| **66** |  | 1-метил-4-{4-[4-(4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)фенил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 35, с 4-[4-(4-бромфенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (пример 88) и 4-метилпиперазин-2-оном (CAS 34770-60-0) | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.89 - 2.08 (m, 4 H), 2.24 - 2.31 (m, 3 H), 2.69 - 2.77 (m, 2 H), 2.85 - 3.01 (m, 1 H), 3.05 - 3.19 (m, 2 H), 3.47 - 3.61 (m, 5 H), 3.62 - 3.71 (m, 2 H), 3.80 - 3.92 (m, 2 H), 7.25 - 7.44 (m, 5 H), 7.53 - 7.66 (m, 1 H), 7.71 - 7.81 (m, 1 H), 7.93 - 7.99 (m, 1 H).<br>ЖХ-МС (Метод 3): $R_t$ = 0.66 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 456.2 $[M+H]^+$ |
| **67** |  | 4-[4-(1,3-бензоксазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 47, с 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (CAS 150617-68-8) и промежуточным соединением 41 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.19 (d, 6 H), 1.95 (m, 4 H), 2.86 (m, 2 H), 3.54 (m, 5 H), 3.86 (m, 2 H), 7.23 (m, 4 H), 7.36 (m, 1 H), 7.57 (m, 1 H), 7.75 (m, 1 H), 7.92 (m, 1 H).<br>ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.52 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 386.5 $[M+H]^+$ |
| **68** |  | N-{3-[1-(3-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-ил)пиперидин-4-ил]фенил}бензолсульфонамид | По аналогии с примером 35, с 4-[4-(3-бромфенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (пример 85) и бензолсульфонамидом (CAS 98-10-2) | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.74 - 1.92 (m, 4 H), 2.74 - 2.86 (m, 1 H), 3.43 - 3.63 (m, 5 H), 3.73 - 3.91 (m, 2 H), 6.89 (br dd, 1 H), 6.99 - 7.07 (m, 2 H), 7.12 - 7.20 (m, 1 H), 7.33 - 7.40 (m, 1 H), 7.51 - 7.64 (m, 4 H), 7.71 - 7.82 (m, 3 H), 7.84 - 7.92 (m, 1 H), 10.17 - 10.32 (m, 1 H).<br>ЖХ-МС (Метод 3): $R_t$ = 1.16 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 499.1 $[M+H]^+$ |

| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Ссылка, Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| **69** |  | 4-[4-(3-{[диметил(оксо)-$\lambda^6$-сульфанилиден]амино}фенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 95, с 4-[4-(3-бромфенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (пример 85) и (метилсульфонимидоил)метаном (CAS 1520-31-6) | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.94 (m, 4 H), 2.80 (m, 1 H), 3.20 (s, 6 H), 3.56 (m, 5 H), 3.85 (m, 2 H), 6.86 (m, 3 H), 7.12 (m, 1 H), 7.35 (m, 1 H), 7.62 (br d, 1 H), 7.75 (m, 1 H), 7.94 (m, 1 H).<br>ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.02 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 435.7 $[M+H]^+$ |
| **70** |  | 1-метил-4-[4-(нафталин-1-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 33, с 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (CAS 150617-68-8) и промежуточным соединением 42 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.09 (m, 4 H), 3.07 (m, 1 H), 3.58 (m, 5 H), 3.89 (m, 2 H), 7.36 (m, 1 H), 7.48 (m, 2 H), 7.59 (m, 2 H), 7.77 (m, 1 H), 7.87 (m, 4 H), 7.99 (m, 1 H).<br>ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.42 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 494.5 $[M+H]^+$ |
| **71** |  | 4-[4-(1,3-бензотиазол-4-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 47, с 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (CAS 150617-68-8) и промежуточным соединением 43 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.11 (m, 2 H), 2.21 (m, 2 H), 3.61 (m, 5 H), 3.87 (m, 3 H), 7.36 (m, 1 H), 7.54 (m, 3 H), 7.74 (m, 1 H), 8.01 (m, 2 H), 9.42 (s, 1 H).<br>ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.26 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 401.5 $[M+H]^+$ |
| **72** |  | 1-метил-4-{4-[1-метил-3-(трифторацетил)-1H-индол-5-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | соединение примера 72 выделяли в качестве побочного продукта в примере 50. Соответствующий (3-трифторацетил-1H-индол-5-ил)пиперидин уже был образован в синтезе промежуточного соединения 29 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.03 (m, 4 H), 3.07 (m, 1 H), 3.58 (m, 5 H), 3.91 (m, 5 H), 7.36 (m, 1 H), 7.45 (m, 1 H), 7.57 (m, 1 H), 7.65 (m, 1 H), 7.77 (m, 1 H), 7.94 (m, 1 H), 8.16 (m, 1 H), 8.53 (m, 1 H).<br>ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.33 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 493.5 $[M+H]^+$ |

| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Ссылка, Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| **73** |  | 4-[4-(1-бензофуран-7-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 47, с 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (CAS 150617-68-8) и промежуточным соединением 44 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.16 (m, 4 H), 3.41 (m, 1 H), 3.60 (m, 5 H), 3.91 (m, 2 H), 6.98 (d, 1 H), 7.31 (m, 3 H), 7.57 (m, 2 H), 7.74 (m, 1 H), 7.95 (m, 1 H), 8.03 (m, 1 H). ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.32 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 384.5 $[M+H]^+$ |
| **74** |  | 4-[4-(изохинолин-7-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 47, с 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (CAS 150617-68-8) и промежуточным соединением 49 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.10 (m, 4 H), 3.15 (m, 1 H), 3.57 (m, 5 H), 3.89 (m, 2 H), 7.38 (m, 1 H), 7.60 (m, 1 H), 7.80 (m, 3 H), 7.99 (m, 2 H), 8.07 (m, 1 H), 8.46 (m, 1 H), 9.30 (m, 1 H). ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.12 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 395.6 $[M+H]^+$ |
| **75** |  | 4-[4-(1,3-бензотиазол-7-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 47, с 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (CAS 150617-68-8) и промежуточным соединением 45 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.17 (m, 4 H), 3.18 (m, 1 H), 3.62 (m, 5 H), 3.89 (m, 2 H), 7.36 (m, 1 H), 7.58 (m, 3 H), 7.77 (m, 1 H), 7.99 (m, 2 H), 9.43 (m, 1 H). ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.15 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 401.5 $[M+H]^+$ |
| **76** |  | N-{3-[1-(3-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-ил)пиперидин-4-ил]фенил}бензамид | По аналогии с примером 35, с 4-[4-(3-бромфенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (пример 85) и бензамидом (CAS 55-21-0) | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.97 (m, 4 H), 2.91 (m, 1 H), 3.56 (m, 5 H), 3.86 (m, 2 H), 7.11 (m, 1 H), 7.34 (m, 2 H), 7.56 (m, 4 H), 7.73 (m, 3 H), 7.94 (m, 3 H), 10.25 (s, 1 H). ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.24 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 463.5 $[M+H]^+$ |

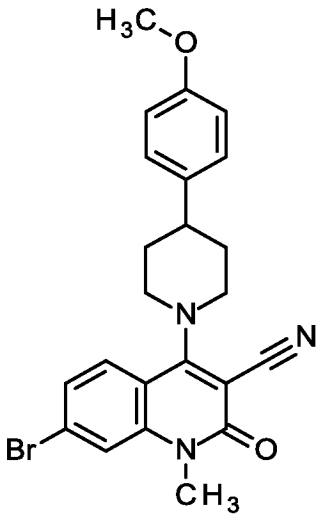
| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Ссылка, Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| **77** |  | 4-[4-(изохинолин-8-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 47, с 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (CAS 150617-68-8) и промежуточным соединением 46 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.16 (m, 4 H), 3.59 (m, 3 H), 3.77 (m, 2 H), 3.91 (m, 2 H), 4.05 (m, 1 H), 7.39 (m, 1 H), 7.58 (m, 1 H), 7.76 (m, 3 H), 7.87 (m, 2 H), 7.98 (m, 1 H), 8.54 (m, 1 H), 9.75 (m, 1 H). ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.15 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 395.8 $[M+H]^+$ |
| **78** |  | 4-[4-(изохинолин-5-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 47, с 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (CAS 150617-68-8) и промежуточным соединением 47 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.09 (m, 4 H), 3.59 (s, 3 H), 3.76 (m, 3 H), 3.89 (m, 2 H), 7.36 (m, 1 H), 7.58 (m, 1 H), 7.72 (m, 2 H), 7.86 (m, 1 H), 7.99 (m, 2 H), 8.19 (m, 1 H), 8.56 (d, 1 H), 9.33 (s, 1 H). ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.12 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 395.5 $[M+H]^+$ |
| **79** |  | 1-метил-2-оксо-4-[4-(хиноксалин-5-ил)пиперидин-1-ил]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 47, с 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (CAS 150617-68-8) и промежуточным соединением 48 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.14 (m, 4 H), 3.59 (s, 3 H), 3.67 (br t, 2 H), 3.91 (m, 2 H), 4.22 (m, 1 H), 7.37 (m, 1 H), 7.57 (m, 1 H), 7.75 (m, 1 H), 7.90 (m, 2 H), 8.00 (m, 2 H), 9.01 (m, 2 H). ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.15 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 396.6 $[M+H]^+$ |
| **80** |  | 4-{4-[3-(метансульфонил)фенил]пиперидин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 164, с 4-[4-(3-бромфенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (пример 85) | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.20 (t, 3 H), 1.94 (m, 2 H), 2.83 (m, 1 H), 3.48 (m, 2 H), 3.74 (m, 3 H), 3.83 (m, 2 H), 4.24 (m, 2 H), 6.90 (m, 2 H), 7.26 (m, 2 H), 7.34 (m, 1 H), 7.61 (m, 1 H), 7.73 (m, 1 H), 7.93 (m, 1 H). ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.07 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 422 $[M+H]^+$ |

| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Ссылка, Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| **81** |  | 4-[4-(4-фторфенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 33, с 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (CAS 150617-68-8) и хлористоводородной солью 4-(4-фторфенил)пиперидина (1:1) (CAS 6716-98-9) | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.95 (m, 4 H), 2.91 (m, 1 H), 3.50 (m, 2 H), 3.58 (s, 3 H), 3.83 (br d, 2 H), 7.17 (m, 2 H), 7.39 (m, 3 H), 7.58 (m, 1 H), 7.76 (m, 1 H), 7.96 (m, 1 H).<br>ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.07 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 462.3 $[M+H]^+$ |
| **82** |  | 1-метил-4-[4-(2-метилфенил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 33, с 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (CAS 150617-68-8) и хлористоводородной солью 4-(2-метилфенил)пиперидина (1:1) (CAS 82212-02-0) | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.95 (m, 4 H), 2.38 (s, 3 H), 3.10 (m, 1 H), 3.57 (m, 5 H), 3.93 (s, 2 H), 7.17 (m, 3 H), 7.36 (m, 2 H), 7.58 (m, 1 H), 7.75 (m, 1 H), 7.95 (m, 1 H).<br>ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.39 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 358.5 $[M+H]^+$ |
| **83** |  | 1-метил-4-[4-(4-метилфенил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 33, с 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (CAS 150617-68-8) и 4-(4-метилфенил)пиперидином (CAS 59083-39-5) | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.94 (m, 4 H), 2.27 (s, 3 H), 2.85 (m, 1 H), 3.51 (m, 2 H), 3.58 (s, 3 H), 3.84 (m, 2 H), 7.14 (d, 2 H), 7.24 (m, 2 H), 7.35 (m, 1 H), 7.57 (m, 1 H), 7.74 (m, 1 H), 7.93 (m, 1 H).<br>ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.41 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 358.4 $[M+H]^+$ |
| **84** |  | 4-[4-(3,5-дихлорфенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 33, с 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (CAS 150617-68-8) и 4-(3,5-дихлорфенил) пиперидином (CAS 475653-05-5) | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.99 (m, 4 H), 2.96 (m, 1 H), 3.47 (br t, 2 H), 3.59 (s, 3 H), 3.80 (m, 2 H), 7.35 (m, 1 H), 7.49 (m, 3 H), 7.58 (m, 1 H), 7.75 (m, 1 H), 7.98 (m, 1 H).<br>ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.49 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 412.3 $[M+H]^+$ |

| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Ссылка, Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| **85** |  | 4-[4-(3-бромфенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 33, с 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (CAS 150617-68-8) и 4-(3-бромфенил)пиперидином (CAS 351534-36-6) | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.99 (m, 4 H), 2.92 (m, 1 H), 3.50 (m, 2 H), 3.59 (s, 3 H), 3.83 (br d, 2 H), 7.36 (m, 4 H), 7.59 (m, 2 H), 7.75 (m, 1 H), 7.96 (m, 1 H).<br>ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.41 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 422.3 $[M+H]^+$ |
| **86** |  | 4-[4-(4-цианофенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 33, с 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (CAS 150617-68-8) и 4-(пиперидин-4-ил)бензонитрилом (CAS 149554-06-3) | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.00 (m, 4 H), 3.02 (m, 1 H), 3.57 (m, 5 H), 3.86 (m, 2 H), 7.36 (m, 1 H), 7.59 (m, 3 H), 7.79 (m, 3 H), 7.97 (m, 1 H).<br>ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.18 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 369.4 $[M+H]^+$ |
| **87** |  | 4-{4-[3-(дифторметил)фенил]пиперидин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 45, с промежуточным соединением 26 и 1-бром-3-(дифторметил)бензолом (CAS 29848-59-7) | $^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.00 (m, 4 H), 2.99 (m, 1 H), 3.52 (m, 2 H), 3.58 (s, 3 H), 3.87 (m, 2 H), 7.04 (t, 1 H), 7.36 (m, 1 H), 7.51 (m, 5 H), 7.75 (ddd, 1 H), 7.95 (dd, 1 H).<br>ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.29 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 394.3 $[M+H]^+$ |
| **88** |  | 4-[4-(4-бромфенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 33, с 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (CAS 150617-68-8) и хлористоводородной солью 4-(4-бромфенил)пиперидина (1:1) (CAS 769944-79-8) | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.97 (m, 4 H), 2.89 (m, 1 H), 3.56 (m, 5 H), 3.83 (m, 2 H), 7.35 (m, 3 H), 7.55 (m, 3 H), 7.74 (m, 1 H), 7.94 (m, 1 H).<br>ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.43 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 422.3 $[M+H]^+$ |

**Пример 89**

**7-бром-4-[4-(4-метоксифенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



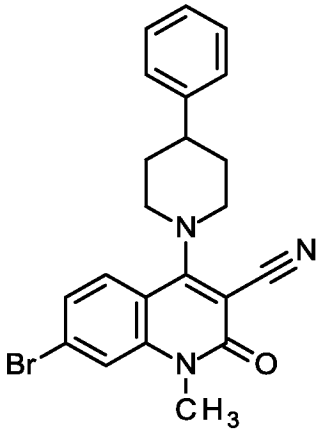
К суспензии 1.30 г 7-бром-4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (4.37 ммоль, промежуточное соединение 21) и 2.3 мл N,N-диизопропилэтиламина (13 ммоль) в 18 мл 2-пропанола добавляли 1.00 г 4-(4-метоксифенил)пиперидина (5.24 ммоль, CAS 67259-62-5), и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 90°C. Реакционной смеси давали охладиться до к.т. и выливали в воду. Осадок отфильтровывали, промывали этанолом и сушили в вакууме. Указанное в заголовке соединение получали с выходом 91 % (1.90 г, чистота 95 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.82 - 2.02 (m, 4 H), 2.72 - 2.90 (m, 1 H), 3.44 - 3.59 (m, 5 H), 3.72 (s, 3 H), 3.77 - 3.85 (m, 2 H), 6.83 - 6.94 (m, 2 H), 7.21 - 7.30 (m, 2 H), 7.44 - 7.56 (m, 1 H), 7.74 - 7.91 (m, 2 H).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.41 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 452 $[M+H]^+$.

**Пример 90**

**7-бром-1-метил-2-оксо-4-(4-фенилпиперидин-1-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



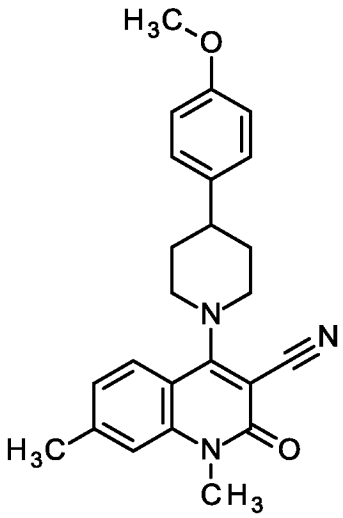
К суспензии 100 мг 7-бром-4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (336 мкмоль, промежуточное соединение 21) и 180 мкл N,N-диизопропилэтиламина (1.0 ммоль) в 2.0 мл 2-пропанола добавляли 65.0 мг 4-фенилпиперидина (403 мкмоль, CAS 771-99-3), и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 90°C. Реакционной смеси давали охладиться до к.т. и выливали в воду. Осадок отфильтровывали, промывали этанолом и сушили в вакууме. Указанное в заголовке соединение получали с выходом 83 % (125 мг, чистота 95 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.90 - 2.04 (m, 4 H), 2.81 - 2.97 (m, 1 H), 3.43 - 3.65 (m, 5 H), 3.76 - 3.89 (m, 2 H), 7.18 - 7.26 (m, 1 H), 7.29 - 7.38 (m, 4 H), 7.47 - 7.53 (m, 1 H), 7.75 - 7.79 (m, 1 H), 7.80 - 7.86 (m, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 3): $R_t$ = 1.39 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 422.0 & 424.0 $[M+H]^+$.

**Пример 91**

**4-[4-(4-метоксифенил)пиперидин-1-ил]-1,7-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



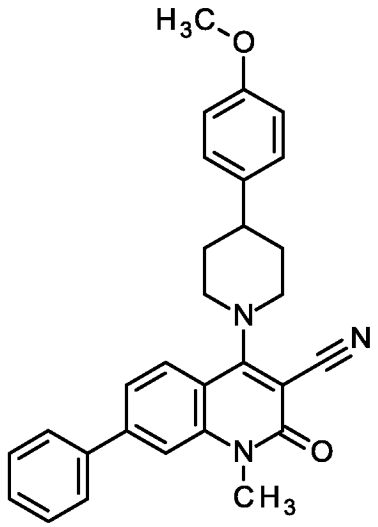
К перемешиваемому раствору 110 мг 7-бром-4-[4-(4-метоксифенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (243 мкмоль, пример 89) в 4.0 мл дегазированного ТГФ добавляли 69.1 мг 2,4,4,5,5-пентаметил-1,3,2-диоксаборолана (486 мкмоль, CAS 94242-85-0), 1.2 мл фосфата калия (0.50 М раствор в воде, 610 мкмоль) и 28.7 мг хлор(2-дициклогексилфосфино-2,4,6-триизопропил-1,1-бифенил)[2-(2-амино-1,1-бифенил)]палладия(II) (36.5 мкмоль, CAS 1310584-14-5). Смесь перемешивали в течение ночи при 70°C. По прошествии этого времени добавляли воду, и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном (2x). Органическую фазу фильтровали (используя водоотталкивающий фильтр) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.2 об.% аммиака 32 %) с градиентом) с получением 22 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 22 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.83 - 2.05 (m, 4 H), 2.47 (s, 3 H), 2.92 (ddd, 1 H), 3.42 - 3.61 (m, 5 H), 3.73 (s, 3 H), 3.82 (br d, 2 H), 6.86 - 6.96 (m, 2 H), 7.14 - 7.22 (m, 1 H), 7.22 - 7.33 (m, 2 H), 7.36 - 7.44 (m, 1 H), 7.74 - 7.84 (m, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.36 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 388 $[M+H]^+$.

**Пример 92**

**4-[4-(4-метоксифенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-7-фенил-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



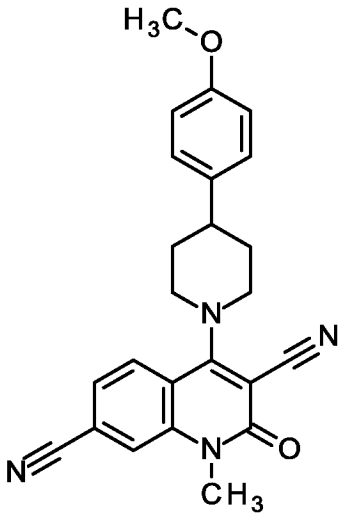
К перемешиваемому раствору 100 мг 7-бром-4-[4-(4-метоксифенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (221 мкмоль, пример 89) в 3.5 мл дегазированного ТГФ добавляли 32.3 мг фенилбороновой кислоты (265 мкмоль, CAS 98-80-6), 800 мкл фосфата калия (0.50 М раствор в воде, 400 мкмоль) и 26.1 мг хлор(2-дициклогексилфосфино-2,4,6-триизопропил-1,1-бифенил)[2-(2-амино-1,1-бифенил)]палладия(II) (33.2 мкмоль, CAS 1310584-14-5). Смесь перемешивали в течение ночи при 70°C. По прошествии этого времени добавляли воду, и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном (2x). Органическую фазу фильтровали (используя водоотталкивающий фильтр) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.1 об.% муравьиной кислоты) с градиентом) с получением 70 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 67 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.87 - 2.05 (m, 4 H), 2.77 - 2.95 (m, 1 H), 3.47 - 3.60 (m, 2 H), 3.69 (s, 3 H), 3.74 (s, 3 H), 3.83 - 3.96 (m, 2 H), 6.88 - 7.00 (m, 2 H), 7.24 - 7.34 (m, 2 H), 7.42 - 7.51 (m, 1 H), 7.53 - 7.60 (m, 2 H), 7.63 - 7.70 (m, 1 H), 7.71 - 7.78 (m, 1 H), 7.83 - 7.91 (m, 2 H), 7.95 - 8.04 (m, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.50 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 450.5 $[M+H]^+$.

**Пример 93**

**4-[4-(4-метоксифенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3,7-дикарбонитрил**



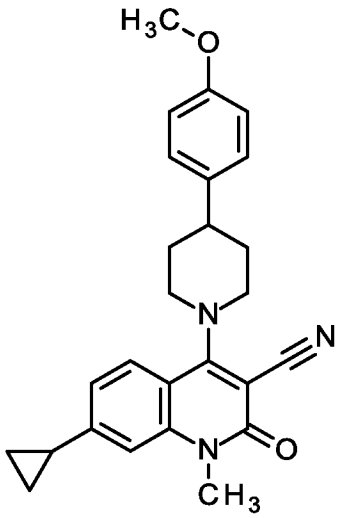
К 100 мг 7-бром-4-[4-(4-метоксифенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (221 мкмоль, пример 89) в 2.5 мл ДМФА добавляли 99.0 мг цианида меди(I) (1.11 ммоль), и смесь перемешивали в течение 12 ч при 150°C в микроволновой печи. Смесь охлаждали до к.т., добавляли воду, осадок собирали путем фильтрования, промывали этанолом и ДМСО и сушили в вакууме. Загрязненный продукт перемешивали в смеси дихлорметан / этанол. Осадок собирали путем фильтрования и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 32.0 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 35 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.84 - 2.01 (m, 4 H), 2.77 - 2.92 (m, 1 H), 3.47 - 3.61 (m, 5 H), 3.72 (s, 3 H), 3.78 - 3.89 (m, 2 H), 6.97 (s, 2 H), 7.20 - 7.32 (m, 2 H), 7.67 - 7.74 (m, 1 H), 8.00 - 8.17 (m, 2 H).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.26 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 399 $[M+H]^+$.

**Пример 94**

**7-циклопропил-4-[4-(4-метоксифенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



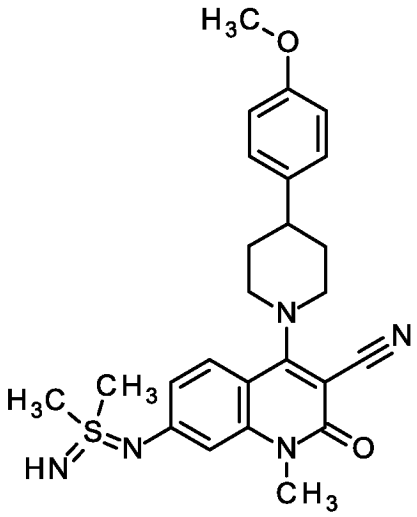
К раствору 150 мг 7-бром-4-[4-(4-метоксифенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (332 мкмоль, пример 89) в 1.0 мл воды и 4.0 мл ДМСО добавляли 83.6 мг 2-циклопропил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (497 мкмоль, CAS 126689-01-8), 211 мг фосфата калия (995 мкмоль) и 27.1 мг комплекса [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (33.2 мкмоль, CAS 95464-05-4). Смесь перемешивали в течение ночи при 100°C. Воду упаривали, остаток перемешивали в ДМСО, осадок собирали путем фильтрования, промывали этанолом и сушили в вакууме. Получали 49.0 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 34 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 0.88 (m, 2 H), 1.10 (m, 2 H), 1.91 (m, 4 H), 2.12 (m, 1 H), 2.82 (m, 1 H), 3.48 (m, 2 H), 3.57 (s, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 3.80 (br d, 2 H), 6.90 (d, 2 H), 6.98 (dd, 1 H), 7.26 (m, 3 H), 7.78 (d, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.42 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 415 $[M+H]^+$.

**Пример 95**

**7-(2,2-диметил-2λ$^6$-диазатиа-1,2-диен-1-ил)-4-[4-(4-метоксифенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**

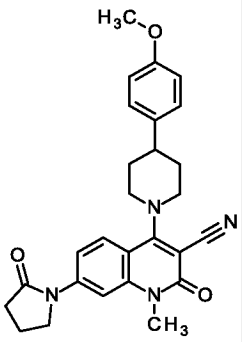
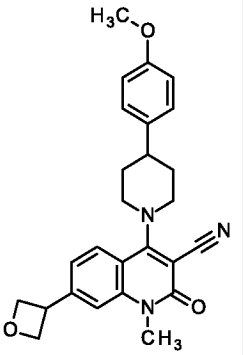
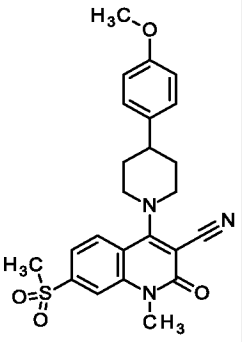


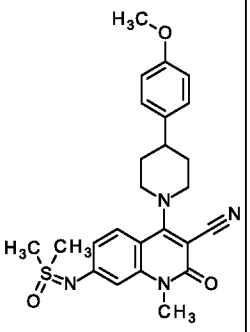
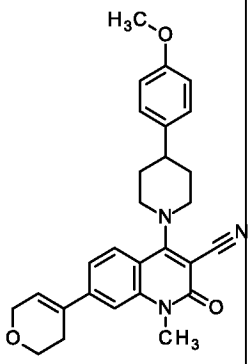
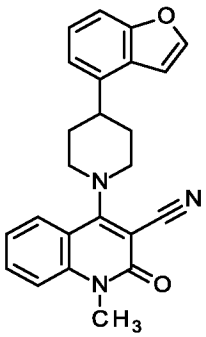
К раствору 100 мг 7-бром-4-[4-(4-метоксифенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (пример 89, 221 мкмоль) в 2.3 мл 1,4-диоксана добавляли 24.4 мг 2,2-диметил-2λ-диазатиа-1,2-диена (265 мкмоль, CAS 13904-95-5), 14.2 мг трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (15 мкмоль), 13.2 мг 2-(ди-*трет*-бутилфосфино)бифенила (44.2 мкмоль) и 29.7 мг *трет*-бутоксида натрия (310 ммоль), и смесь перемешивали в течение 4.5 ч при 80°C в микроволновой печи. Суспензию фильтровали и фильтрат очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.2 об.% аммиака 32 %) с градиентом) с получением 40.0 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 37 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.83 - 1.97 (m, 4 H), 2.74 - 2.86 (m, 1 H), 3.37 (s, 6 H), 3.42 - 3.50 (m, 5 H), 3.69 - 3.83 (m, 5 H), 6.85 - 6.92 (m, 2 H), 6.97 - 7.05 (m, 2 H), 7.24 - 7.28 (m, 2 H), 7.64 - 7.73 (m, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 0.98 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 465 $[M+H]^+$.

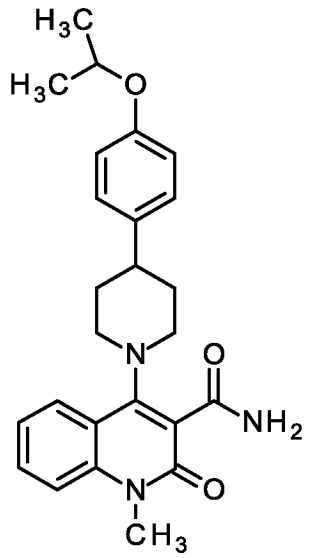
**Таблица 6:** Следующие примеры из таблицы 6 получали из указанных исходных веществ и в соответствии с методикой, приведенной в таблице.

| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Ссылка, исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| **96** |  | 4-[4-(4-метоксифенил) пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-7-(2-оксо-пирролидин-1-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 35, с 7-бром-4-[4-(4-метоксифенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (пример 89) и пирролидин-2-оном (CAS 616-45-5) | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.93 (m, 4 H), 2.12 (m, 2 H), 2.60 (m, 2 H), 2.83 (m, 1 H), 3.52 (m, 5 H), 3.72 (s, 3 H), 3.82 (m, 2 H), 3.97 (m, 2 H), 6.90 (d, 2 H), 7.27 (d, 2 H), 7.70 (dd, 1 H), 7.79 (d, 1 H), 7.91 (d, 1 H).<br>ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.21 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 457 $[M+H]^+$ |
| **97** |  | 4-[4-(4-метоксифенил) пиперидин-1-ил]-1-метил-7-(оксетан-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 45, с 7-бром-4-[4-(4-метоксифенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (пример 89) и 3-бромоксетаном (CAS 39267-79-3) | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.93 (m, 4 H), 2.83 (m, 1 H), 3.50 (m, 2 H), 3.59 (s, 3 H), 3.74 (s, 3 H), 3.84 (m, 2 H), 4.44 (m, 1 H), 4.70 (m, 2 H), 4.99 (m, 2 H), 6.91 (m, 2 H), 7.26 (m, 2 H), 7.47 (m, 2 H), 7.94 (m, 1 H).<br>ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.20 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 430.7 $[M+H]^+$ |
| **98** |  | 7-(метансульфонил)-4-[4-(4-метоксифенил) пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 164, с 7-бром-4-[4-(4-метоксифенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (пример 89) | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.96 (m, 4 H), 2.84 (m, 1 H), 3.35 (s, 3 H), 3.53 (m, 2 H), 3.66 (m, 3 H), 3.75 (m, 3 H), 3.85 (m, 2 H), 6.91 (m, 2 H), 7.27 (m, 2 H), 7.81 (dd, 1 H), 7.96 (d, 1 H), 8.15 (d, 1 H).<br>ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.16 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 451.1 $[M+H]^+$ |

| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Ссылка, исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| **99** |  | 7-{[диметил(оксо)-λ⁶-сульфанилиден]амино}-4-[4-(4-метоксифенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 95, с 7-бром-4-[4-(4-метоксифенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (пример 89) и (метилсульфонимидоил)метаном (CAS 1520-31-6) | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.90 (m, 4 H), 2.81 (m, 1 H), 3.38 (s, 6 H), 3.48 (m, 5 H), 3.78 (m, 5 H), 6.91 (m, 4 H), 7.28 (m, 2 H), 7.73 (m, 1 H).<br>ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.21 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 465 $[M+H]^+$ |
| **100** |  | 7-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-4-[4-(4-метоксифенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 40, с 7-бром-4-[4-(4-метоксифенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (пример 89) и 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пираном (CAS 287944-16-5) | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.93 (m, 4 H), 2.58 (m, 2 H), 2.83 (m, 1 H), 3.51 (m, 2 H), 3.61 (m, 3 H), 3.74 (m, 3 H), 3.85 (m, 4 H), 4.28 (m, 2 H), 6.59 (m, 1 H), 6.90 (m, 2 H), 7.26 (m, 2 H), 7.47 (m, 2 H), 7.87 (m, 1 H).<br>ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.34 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 456.5 $[M+H]^+$ |
| **101** |  | 4-[4-(1-бензофуран-4-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 47, с 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (CAS 150617-68-8) и промежуточным соединением 50 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.07 (m, 4 H), 3.36 (m, 1 H), 3.62 (m, 5 H), 3.88 (m, 2 H), 7.33 (m, 4 H), 7.46 (m, 1 H), 7.58 (m, 1 H), 7.76 (m, 1 H), 7.99 (m, 2 H).<br>ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.32 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 384.5 $[M+H]^+$ |

**Пример 102**

**1-метил-2-оксо-4-(4-{4-[(пропан-2-ил)окси]фенил}пиперидин-1-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид**

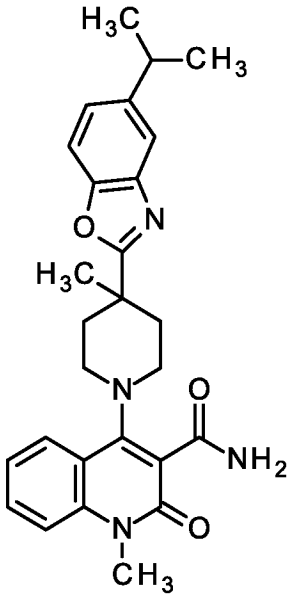


46 мг 1-метил-2-оксо-4-[4-{4-[(пропан-2-ил)окси]фенил}-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (пример 38, 109 мкмоль), 6.14 мг ацетата палладия(II) (27.3 мкмоль) и 64.6 мг ацетальдоксима (1.49 ммоль) перемешивали в 5.0 мл этанола в течение 4 ч при 80°C. Реакционную смесь разбавляли водой, два раза экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои промывали соляным раствором, фильтровали через водоотталкивающий фильтр и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.2 об.% аммиака 32 %) с градиентом) с получением 30 мг указанного в заголовке соединения (чистота 99 %, выход 65 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.25 (d, 6 H), 1.77 - 1.96 (m, 4 H), 2.56 - 2.66 (m, 1 H), 3.10 - 3.21 (m, 2 H), 3.35 - 3.43 (m, 2 H), 3.59 (s, 3 H), 4.51 - 4.62 (m, 1 H), 6.83 - 6.90 (m, 2 H), 7.21 - 7.27 (m, 2 H), 7.28 - 7.36 (m, 1 H), 7.43 - 7.48 (m, 1 H), 7.49 - 7.55 (m, 1 H), 7.59 - 7.66 (m, 1 H), 7.66 - 7.72 (m, 1 H), 7.97 (dd, 1 H).

**Пример 103**

**1-метил-4-{4-метил-4-[5-(пропан-2-ил)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид**

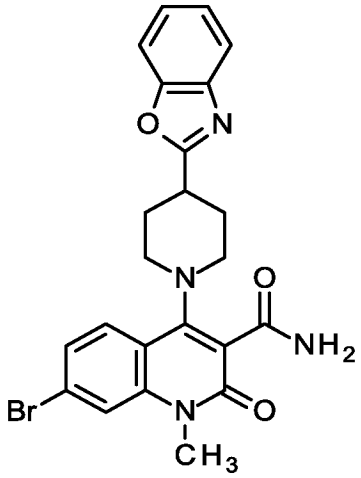


50 мг 1-метил-4-{4-метил-4-[5-(пропан-2-ил)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (пример 21, 108 мкмоль), 6.05 мг ацетата палладия(II) (27.3 мкмоль) и 31.8 мг ацетальдоксима (539 мкмоль) перемешивали в 5.0 мл этанола в течение 4 ч при 80°C. Реакционную смесь разбавляли водой, два раза экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои промывали соляным раствором, фильтровали через водоотталкивающий фильтр и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.2 об.% аммиака 32 %) с градиентом) с получением 25 мг указанного в заголовке соединения (чистота 98 %, выход 50 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.26 (d, 6 H), 1.45 (s, 3 H), 1.94 - 2.06 (m, 2 H), 2.42 - 2.49 (m, 2 H), 2.96 - 3.16 (m, 3 H), 3.29 (br d, 2 H), 3.56 (s, 3 H), 7.24 - 7.28 (m, 1 H), 7.29 - 7.35 (m, 1 H), 7.39 - 7.45 (m, 1 H), 7.49 - 7.53 (m, 1 H), 7.54 - 7.59 (m, 1 H), 7.59 - 7.67 (m, 3 H), 7.94 (dd, 1 H).

**Пример 104**

**4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-7-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид**

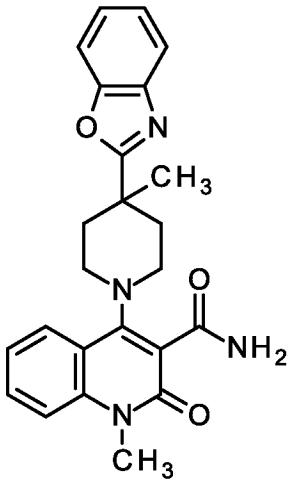


50 мг 4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-7-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (пример 27, 103 мкмоль), 5.75 мг ацетата палладия(II) (25.6 мкмоль) и 60.6 мг ацетальдоксима (1.88 ммоль) перемешивали в 5.0 мл этанола в течение 4 ч при 80°C. Реакционную смесь разбавляли водой, два раза экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои промывали соляным раствором, фильтровали через водоотталкивающий фильтр и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.2 об.% аммиака 32 %) с градиентом) с получением 29 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 56 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.02 - 2.16 (m, 2 H), 2.23 (br dd, 2 H), 3.14 - 3.29 (m, 3 H), 3.34 - 3.42 (m, 2 H), 3.58 (s, 3 H), 7.34 - 7.41 (m, 2 H), 7.48 (dd, 1 H), 7.53 (br d, 1 H), 7.69 - 7.75 (m, 4 H), 7.84 (d, 1 H).

**Пример 105**

**4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)-4-метилпиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид**

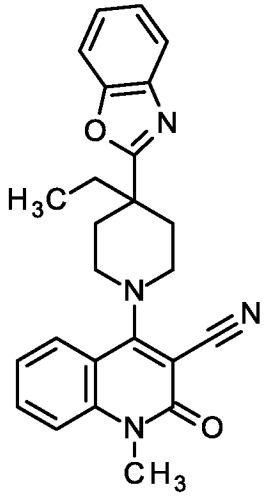


50 мг 4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)-4-метилпиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (пример 1, 119 мкмоль), 6.69 мг ацетата палладия(II) (29.8 мкмоль) и 70.4 мг ацетальдоксима (1.92 ммоль) перемешивали в 5.0 мл этанола в течение 4 ч при 80°C. Реакционную смесь разбавляли водой, два раза экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои промывали соляным раствором, фильтровали через водоотталкивающий фильтр и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.2 об.% аммиака 32 %) с градиентом) с получением 28 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 54 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.47 (s, 3 H), 1.96 - 2.06 (m, 2 H), 2.43 - 2.49 (m, 2 H), 3.06 - 3.17 (m, 2 H), 3.30 (br d, 2 H), 3.57 (s, 3 H), 7.29 - 7.34 (m, 1 H), 7.35 - 7.45 (m, 3 H), 7.49 - 7.53 (m, 1 H), 7.55 - 7.59 (m, 1 H), 7.60 - 7.66 (m, 1 H), 7.71 - 7.78 (m, 2 H), 7.95 (dd, 1 H).

**Пример 106**

**4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)-4-этилпиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**

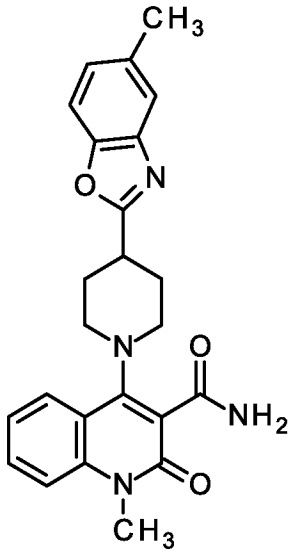


100 мг 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (434 мкмоль, CAS 150617-68-8), 100 мг 2-(4-этилпиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазола (434 мкмоль, промежуточное соединение 51) и 120 мкл триэтиламина (870 мкмоль) перемешивали в 3.0 мл 2-пропанола в течение 2 ч при 90°C. Реакционную смесь разбавляли водой и этилацетатом (1:1), органический слой промывали соляным раствором, фильтровали через водоотталкивающий фильтр и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.2 об.% аммиака 32 %) с градиентом) с получением 115 мг указанного в заголовке соединения (чистота 99 %, выход 64 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 0.72 (t, 3 H), 1.88 (q, 2 H), 2.00 - 2.11 (m, 2 H), 2.52 - 2.62 (m, 2 H), 3.40 - 3.53 (m, 2 H), 3.55 (s, 3 H), 3.75 (br d, 2 H), 7.27 - 7.35 (m, 1 H), 7.35 - 7.44 (m, 2 H), 7.52 - 7.58 (m, 1 H), 7.70 - 7.81 (m, 3 H), 7.88 (dd, 1 H).

**Пример 107**

**1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид**

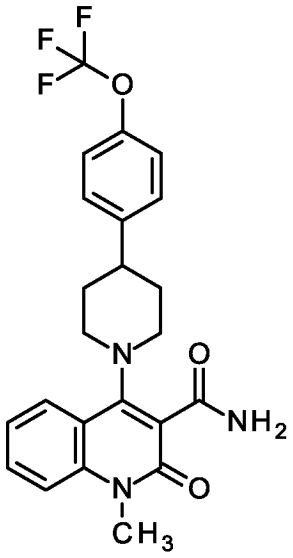


50 мг 1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (пример 5, 119 мкмоль), 6.69 мг ацетата палладия(II) (29.8 мкмоль) и 70.4 мг ацетальдоксима (1.92 ммоль) перемешивали в 5.0 мл этанола в течение 4 ч при 80°C. Реакционную смесь разбавляли водой, два раза экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои промывали соляным раствором, фильтровали через водоотталкивающий фильтр и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.2 об.% аммиака 32 %) с градиентом) с получением 35 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 67 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.02 - 2.16 (m, 2 H), 2.16 - 2.26 (m, 2 H), 2.41 - 2.47 (m, 3 H), 3.14 - 3.28 (m, 3 H), 3.39 (br d, 2 H), 3.59 (s, 3 H), 7.18 (dd, 1 H), 7.29 - 7.34 (m, 1 H), 7.48 - 7.65 (m, 5 H), 7.68 (s, 1 H), 7.93 (dd, 1 H).

**Пример 108**

**1-метил-2-оксо-4-{4-[4-(трифторметокси)фенил]пиперидин-1-ил}-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид**

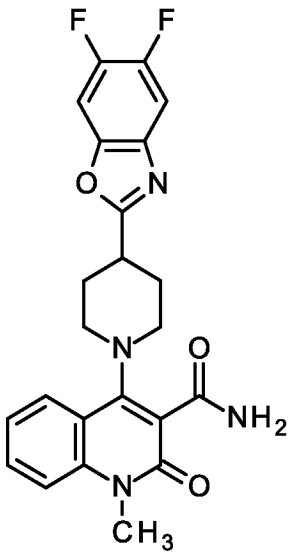


200 мг 1-метил-2-оксо-4-{4-[4-(трифторметокси)фенил]пиперидин-1-ил}-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (пример 43, 445 мкмоль), 24.9 мг ацетата палладия(II) (111 мкмоль) и 131 мг ацетальдоксима (2.22 ммоль) перемешивали в 10.0 мл этанола в течение 2 ч при 80°C. Реакционную смесь разбавляли водой, два раза экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои промывали соляным раствором, фильтровали через водоотталкивающий фильтр и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол 0-3 %) с получением 115 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 55 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.81 - 2.00 (m, 4 H), 2.71 - 2.83 (m, 1 H), 3.12 - 3.22 (m, 2 H), 3.35 - 3.44 (m, 2 H), 3.59 (s, 3 H), 7.29 - 7.35 (m, 3 H), 7.46 - 7.55 (m, 4 H), 7.60 - 7.66 (m, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.99 (dd, 1 H).

**Пример 109**

**4-[4-(5,6-дифтор-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид**

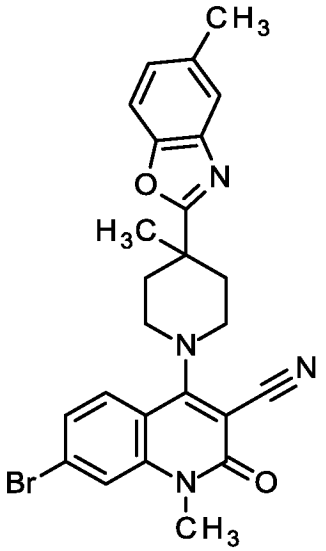


170 мг 4-[4-(5,6-дифтор-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (пример 22, 384 мкмоль), 21.6 мг ацетата палладия(II) (96 мкмоль) и 226 мг ацетальдоксима (3.84 ммоль) перемешивали в 6.0 мл этанола в течение 5 ч при 80°C. Реакционную смесь разбавляли водой, два раза экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои промывали соляным раствором, фильтровали через водоотталкивающий фильтр и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.2 об.% аммиака 32 %) с градиентом) с получением 20 мг указанного в заголовке соединения (чистота 98 %, выход 12 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.02 - 2.16 (m, 2 H), 2.17 - 2.28 (m, 2 H), 3.14 - 3.32 (m, 3 H), 3.35 - 3.44 (m, 2 H), 3.59 (s, 3 H), 7.28 - 7.35 (m, 1 H), 7.46 - 7.56 (m, 2 H), 7.59 - 7.66 (m, 1 H), 7.67 - 7.72 (m, 1 H), 7.88 - 7.97 (m, 2 H), 8.05 (dd, 1 H).

**Пример 110**

**7-бром-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**

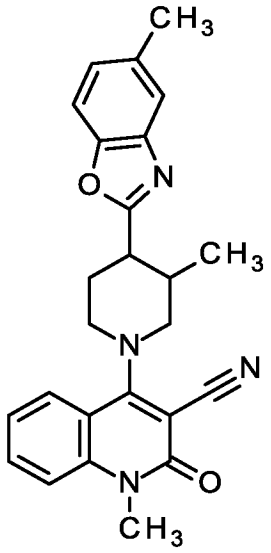


1.03 г 7-бром-4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (3.30 ммоль, промежуточное соединение 21), 800 мг 5-метил-2-(4-метилпиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазола (3.30 ммоль, промежуточное соединение 52) и 920 мкл триэтиламина (6.6 ммоль) перемешивали в 15 мл 2-пропанола в течение 2 ч при 90°C. Реакционную смесь разбавляли водой и этилацетатом (1:1), органический слой промывали соляным раствором, фильтровали через водоотталкивающий фильтр и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 1.35 г указанного в заголовке соединения (чистота 93 %, выход 77 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.49 (s, 3 H), 2.00 - 2.11 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 3.43 - 3.58 (m, 5 H), 3.68 - 3.77 (m, 2 H), 7.20 (dd, 1 H), 7.49 (dd, 1 H), 7.54 - 7.57 (m, 1 H), 7.60 (d, 1 H), 7.75 - 7.80 (m, 2 H).

**Пример 111**

**1-метил-4-[3-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил, смесь стереоизомеров**

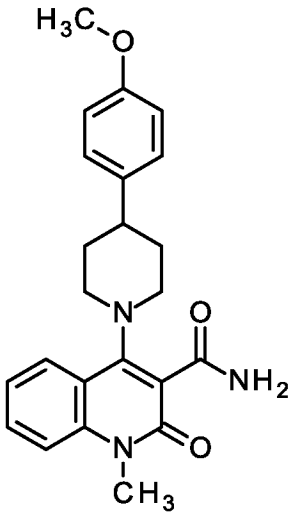


100 мг 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (434 мкмоль, CAS 150617-68-8), 105 мг 5-метил-2-(3-метилпиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазола (434 мкмоль, промежуточное соединение 53) и 120 мкл триэтиламина (870 мкмоль) перемешивали в 3.0 мл 2-пропанола в течение 2 ч при 90°C. Реакционную смесь разбавляли водой и этилацетатом (1:1), органический слой промывали соляным раствором, фильтровали через водоотталкивающий фильтр и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.2 об.% аммиака 32 %) с градиентом) с получением 90 мг указанного в заголовке соединения (чистота 99 %, выход 50 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 0.83 - 0.90 (m, 3 H), 2.08 - 2.22 (m, 2 H), 2.29 - 2.45 (m, 4 H), 3.02 - 3.12 (m, 1 H), 3.22 - 3.30 (m, 1 H), 3.43 - 3.53 (m, 1 H), 3.53 - 3.70 (m, 4 H), 3.78 - 4.02 (m, 2 H), 7.19 (dd, 1 H), 7.35 - 7.41 (m, 1 H), 7.52 - 7.61 (m, 3 H), 7.72 - 7.77 (m, 1 H), 7.86 - 7.92 (m, 1 H).

**Пример 112**

**4-[4-(4-метоксифенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид**

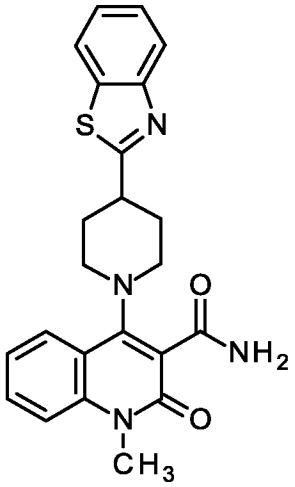


500 мг 4-[4-(4-метоксифенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (пример 41, 1.34 ммоль), 75.1 мг ацетата палладия(II) (335 мкмоль) и 395 мг ацетальдоксима (6.69 ммоль) перемешивали в 15 мл этанола в течение 2 ч при 80°C. Реакционную смесь разбавляли водой, два раза экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои промывали соляным раствором, фильтровали через водоотталкивающий фильтр и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0-3 %) с получением 360 мг указанного в заголовке соединения (чистота 99 %, выход 68 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.77 - 1.97 (m, 4 H), 2.58 - 2.67 (m, 1 H), 3.10 - 3.21 (m, 2 H), 3.35 - 3.43 (m, 2 H), 3.59 (s, 3 H), 3.74 (s, 3 H), 6.85 - 6.92 (m, 2 H), 7.24 - 7.37 (m, 3 H), 7.43 - 7.48 (m, 1 H), 7.52 (d, 1 H), 7.59 - 7.66 (m, 1 H), 7.68 (d, 1 H), 7.98 (dd, 1 H).

**Пример 113**

**4-[4-(1,3-бензотиазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид**

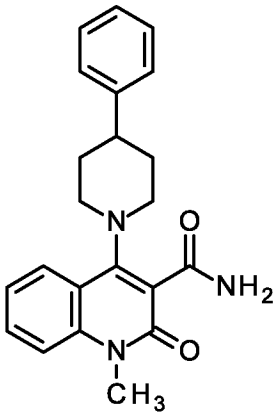


395 мг 4-[4-(1,3-бензотиазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (пример 12, 986 мкмоль), 110.8 мг ацетата палладия(II) (670 мкмоль) и 582 мг ацетальдоксима (9.86 ммоль) перемешивали в 10 мл этанола в течение 2 ч при 80°C. Реакционную смесь разбавляли водой, два раза экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои промывали соляным раствором, фильтровали через водоотталкивающий фильтр и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол 0-3 %) с получением 155 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 36 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.04 - 2.17 (m, 3 H), 2.18 - 2.29 (m, 2 H), 3.17 - 3.28 (m, 2 H), 3.38 - 3.47 (m, 2 H), 3.60 (s, 3 H), 7.29 - 7.37 (m, 1 H), 7.40 - 7.46 (m, 1 H), 7.47 - 7.56 (m, 3 H), 7.60 - 7.66 (m, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.95 (dd, 1 H), 7.99 (dd, 1 H), 8.10 (dd, 1 H).

**Пример 114**

**1-метил-2-оксо-4-(4-фенилпиперидин-1-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид**

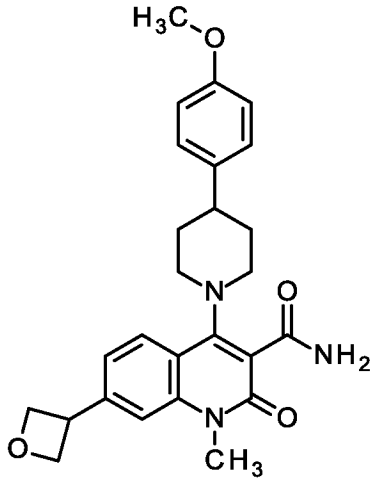


К смеси 100 мг 1-метил-2-оксо-4-(4-фенилпиперидин-1-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (291 мкмоль, пример 57) и 10 мл толуола, добавляли 68 мг соединения хлорродий - трифенилфосфин (1:3) (72.8 мкмоль) и 172 мг ацетальдоксима (2.91 мкмоль), и смесь перемешивали при 110°C в течение 6 ч. Раствор охлаждали до к.т. и фильтровали через набивку целита. Набивку промывали ТГФ и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (15-65 % ацетонитрил в водном буфере на основе бикарбоната аммония) с получением 72 мг указанного в заголовке соединения (выход 63 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, $d_6$-ДМСО) δ м.д.: 1.82-2.04 (m, 4H); 2.68-2.79 (m, 1H); 3.22 (t, 2H); 3.44 (d, 2H); 3.64 (s, 3H); 7.26 (t, 1H); 7.34-7.44 (m, 3H); 7.50 (s, 1H); 7.56 (d, 1H); 7.64-7.74 (m, 2H); 8.03 (d, 1H).

**Пример 115**

**4-[4-(4-метоксифенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-7-(оксетан-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид**

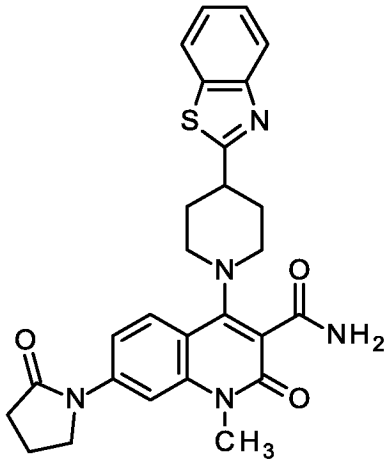


58 мг 4-[4-(4-метоксифенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-7-(оксетан-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (пример 97, 122 мкмоль), 6.82 мг ацетата палладия(II) (30.4 мкмоль) и 71.8 мг ацетальдоксима (1.36 ммоль) перемешивали в 1 мл этанола в течение 7 ч при 80°C. Реакционную смесь разбавляли водой, два раза экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои промывали соляным раствором, фильтровали через водоотталкивающий фильтр и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0-3 %) с получением 35 мг указанного в заголовке соединения (чистота 90 %, выход 58 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.77 - 1.96 (m, 4 H), 2.58 - 2.66 (m, 1 H), 3.10 - 3.20 (m, 2 H), 3.38 (br d, 2 H), 3.61 (s, 3 H), 3.74 (s, 3 H), 4.37 - 4.48 (m, 1 H), 4.70 - 4.74 (m, 2 H), 4.99 (dd, 2 H), 6.85 - 6.93 (m, 2 H), 7.24 - 7.31 (m, 2 H), 7.39 - 7.49 (m, 3 H), 7.67 (br d, 1 H), 7.98 (d, 1 H).

**Пример 116**

**4-[4-(1,3-бензотиазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-7-(2-оксопирролидин-1-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид**

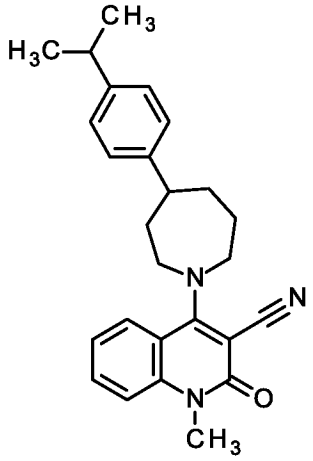


50 мг 4-[4-(1,3-бензотиазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-7-(2-оксопирролидин-1-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (пример 36, 98.2 мкмоль), 5.51 мг ацетата палладия(II) (24.6 мкмоль) и 58 мг ацетальдоксима (1.36 ммоль) перемешивали в 5 мл этанола в течение 7 ч при 80°C. Реакционную смесь разбавляли водой, два раза экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои промывали соляным раствором, фильтровали через водоотталкивающий фильтр и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.2 об.% аммиака 32 %) с градиентом) с получением 17 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 33 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.04 - 2.17 (m, 4 H), 2.18 - 2.28 (m, 2 H), 2.54 - 2.62 (m, 2 H), 3.22 (br t, 2 H), 3.34 - 3.47 (m, 3 H), 3.57 (s, 3 H), 3.96 (t, 2 H), 7.39 - 7.55 (m, 3 H), 7.61 (dd, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.86 - 7.93 (m, 2 H), 7.97 - 8.00 (m, 1 H), 8.10 (dd, 1 H).

**Пример 117**

**(*рац*)-1-метил-2-оксо-4-{4-[4-(пропан-2-ил)фенил]азепан-1-ил}-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



Раствор 108 мг 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (0.495 ммоль, CAS 150617-68-8), 140 мг 4-[4-(пропан-2-ил)фенил]азепана (промежуточное соединение 55, 1.0 ммоль) и 0.14 мл триэтиламина (1 ммоль) в 3.3 мл 2-пропанола перемешивали в течение 4.5 ч при 90°C. По прошествии этого времени добавляли воду, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали водой и соляным раствором, и сушили над сульфатом натрия. После упаривания растворителя остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0-3 %) и с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.2 об.% аммиака 32 %) с градиентом). Получали 51 мг указанного в заголовке соединения (выход 24 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.19 (d, 6 H), 1.75 - 2.11 (m, 6 H), 2.80 - 2.93 (m, 2 H), 3.58 (s, 3 H), 3.65 - 3.76 (m, 2 H), 3.93 - 4.00 (m, 2 H), 7.15 - 7.23 (m, 4 H), 7.34 (ddd, 1 H), 7.57 (dd, 1 H), 7.71 - 7.76 (m, 1 H), 8.04 (dd, 1 H).

Указанное в заголовке соединение (48 мг) разделяли на энантиомеры с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ с получением энантиомера 1 (15 мг, см. пример 118) и энантиомера 2 (12 мг, см. пример 119).

Метод выполнения препаративной хиральной ВЭЖХ:

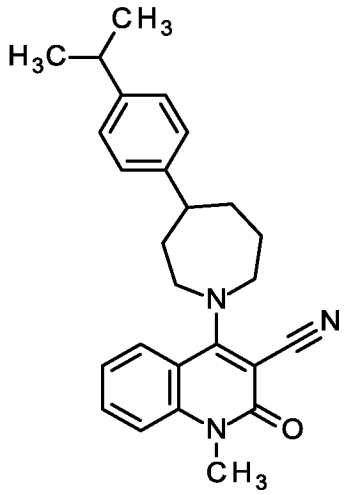
Прибор: PrepCon Labomatic HPLC; колонка: Chiralpak IA 5 мк, 250x30; элюент A: 2-метокси-2-метилпропан; элюент B: этанол; изократический режим: 90 % A + 10 % B; поток: 50 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм.

Метод выполнения аналитической хиральной ВЭЖХ:

Прибор: Agilent 1260 HPLC; колонка: Chiralpak IA 3 мк, 100x4.6; элюент A: 2-метокси-2-метилпропан + 0.1 % диэтиламина; элюент B: этанол; изократический режим: 90 % A + 10 % B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 60°C; УФ: 254 нм.

**Пример 118**

**1-метил-2-оксо-4-{4-[4-(пропан-2-ил)фенил]азепан-1-ил}-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил, Энантиомер 1**



Для получения указанного в заголовке рацемического соединения см. пример 117. Разделение энантиомеров с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (метод - см. пример 117) приводило к получению 15 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 7 %).

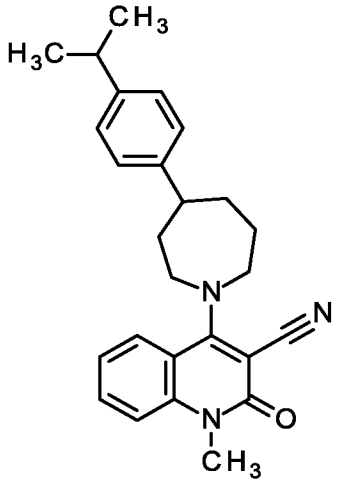
Аналитическая хиральная ВЭЖХ (метод - см. пример 117): $R_t$ = 2.44 мин.

Оптическое вращение: $[\alpha]_D$ = +267° (c = 6 мг/мл, хлороформ).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.19 (d, 6 H), 1.75 - 2.11 (m, 6 H), 2.80 - 2.93 (m, 2 H), 3.58 (s, 3 H), 3.65 - 3.76 (m, 2 H), 3.93 - 4.00 (m, 2 H), 7.15 - 7.23 (m, 4 H), 7.34 (ddd, 1 H), 7.57 (dd, 1 H), 7.71 - 7.76 (m, 1 H), 8.04 (dd, 1 H).

**Пример 119**

**1-метил-2-оксо-4-{4-[4-(пропан-2-ил)фенил]азепан-1-ил}-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил, Энантиомер 2**



Для получения указанного в заголовке рацемического соединения см. пример 117. Разделение энантиомеров с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (метод - см. пример 117) приводило к получению 12 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 6 %).

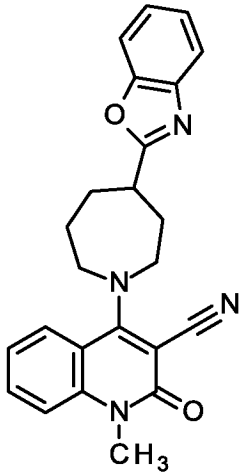
Аналитическая хиральная ВЭЖХ (метод - см. пример 117): $R_t$ = 3.22 мин.

Оптическое вращение: $[\alpha]_D$ = -248° (c = 5 мг/мл, хлороформ).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.19 (d, 6 H), 1.75 - 2.11 (m, 6 H), 2.80 - 2.93 (m, 2 H), 3.58 (s, 3 H), 3.65 - 3.76 (m, 2 H), 3.93 - 4.00 (m, 2 H), 7.15 - 7.23 (m, 4 H), 7.34 (ddd, 1 H), 7.57 (dd, 1 H), 7.71 - 7.76 (m, 1 H), 8.04 (dd, 1 H).

**Пример 120**

**(*рац*)-4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)азепан-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**

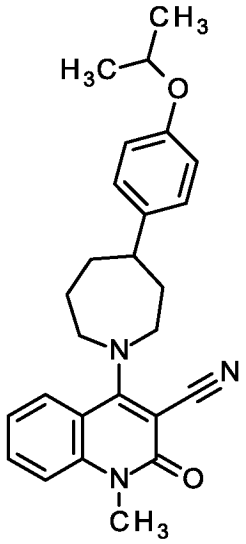


312 мг 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (1.35 ммоль, CAS 150617-68-8), 370 мг 2-(азепан-4-ил)-1,3-бензоксазола (1.63 ммоль, промежуточное соединение 56) и 380 мкл триэтиламина (2.7 ммоль) перемешивали в 18 мл 2-пропанола в течение 3.5 ч при 90°C. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой и соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / этанол с градиентом 0-3 %) с получением 450 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 79 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.93 - 2.19 (m, 3 H), 2.20 - 2.31 (m, 1 H), 2.31 - 2.47 (m, 2 H), 3.46 - 3.56 (m, 1 H), 3.58 (s, 3 H), 3.63 - 3.73 (m, 1 H), 3.74 - 3.84 (m, 2 H), 3.84 - 3.95 (m, 1 H), 7.28 - 7.39 (m, 3 H), 7.58 (d, 1 H), 7.68 - 7.76 (m, 3 H), 7.97 (dd, 1 H).

**Пример 121**

**(*рац*)-1-метил-2-оксо-4-[4-{4-[(пропан-2-ил)окси]фенил}азепан-1-ил]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**

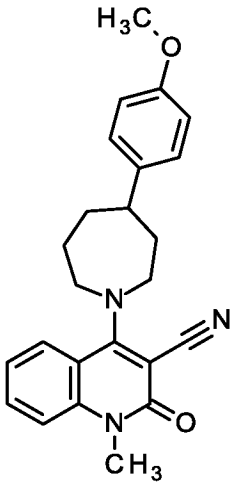


183 мг 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (796 мкмоль, CAS 150617-68-8), 284 мг 4-{4-[(пропан-2-ил)окси]фенил}азепана (промежуточное соединение 58, 1.04 ммоль) и 220 мкл триэтиламина (1.6 ммоль) перемешивали в 8 мл 2-пропанола в течение 5 ч при 90°C. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой и соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / этанол с градиентом 0-3 %) с получением 180 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 52 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.24 (d, 6 H), 1.72 - 2.10 (m, 6 H), 2.79 - 2.91 (m, 1 H), 3.57 (s, 3 H), 3.63 - 3.75 (m, 2 H), 3.91 - 4.00 (m, 2 H), 4.51 - 4.59 (m, 1 H), 6.82 - 6.86 (m, 2 H), 7.16 - 7.21 (m, 2 H), 7.34 (ddd, 1 H), 7.57 (dd, 1 H), 7.70 - 7.76 (m, 1 H), 8.03 (dd, 1 H).

**Пример 122**

**(*рац*)-4-[4-(4-метоксифенил)азепан-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



250 мг 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (1.14 ммоль, CAS 150617-68-8), 282 мг 4-(4-метоксифенил)азепана (1.37 ммоль, промежуточное соединение 62) и 320 мкл триэтиламина (2.3 ммоль) перемешивали в 7.5 мл 2-пропанола в течение 2.5 ч при 90°C. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой и соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / этанол с градиентом 0-1 %) и с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.2 об.% аммиака 32 %) с градиентом) с получением 315 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 68 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.73 - 2.12 (m, 6 H), 3.58 (s, 3 H), 3.64 - 3.75 (m, 5 H), 3.92 - 4.00 (m, 2 H), 6.85 - 6.89 (m, 2 H), 7.19 - 7.24 (m, 2 H), 7.34 (ddd, 1 H), 7.55 - 7.59 (m, 1 H), 7.73 (ddd, 1 H), 8.04 (dd, 1 H).

Указанное в заголовке соединение (315 мг) разделяли на энантиомеры с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ с получением энантиомера 1 (68 мг, см. пример 124) и энантиомера 2 (64 мг, см. пример 123).

Метод выполнения препаративной хиральной ВЭЖХ:

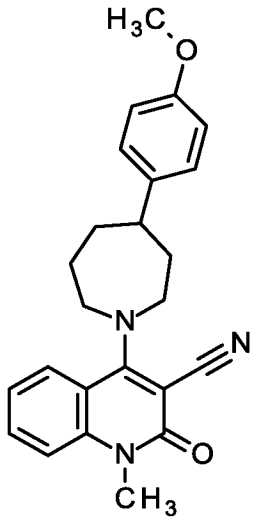
Прибор: PrepCon Labomatic HPLC; колонка: Chiralpak IA 5 мк, 250x30; элюент A: 2-метокси-2-метилпропан; элюент B: этанол; изократический режим: 90 % A + 10 % B; поток: 50 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм.

Метод выполнения аналитической хиральной ВЭЖХ:

Прибор: Agilent 1260 HPLC; колонка: Chiralpak IA 3 мк, 100x4.6; элюент A: 2-метокси-2-метилпропан + 0.1 % диэтиламина; элюент B: этанол; изократический режим: 90 % A + 10 % B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 60°C; УФ: 254 нм.

**Пример 123**

**4-[4-(4-метоксифенил)азепан-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил, Энантиомер 1**



Для получения указанного в заголовке рацемического соединения см. пример 122. Разделение энантиомеров с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (метод - см. пример 122) приводило к получению 64 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 14 %).

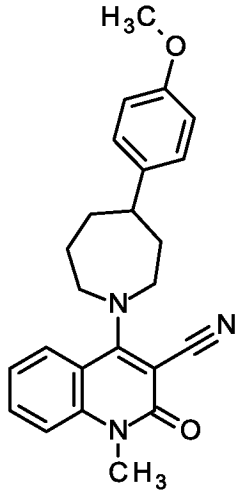
Аналитическая хиральная ВЭЖХ (метод - см. пример 122): $R_t$ = 3.26 мин.

Удельное оптическое вращение: -255.9° (c = 10 мг/мл, хлороформ).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.73 - 2.12 (m, 6 H), 3.58 (s, 3 H), 3.64 - 3.75 (m, 5 H), 3.92 - 4.00 (m, 2 H), 6.85 - 6.89 (m, 2 H), 7.19 - 7.24 (m, 2 H), 7.34 (ddd, 1 H), 7.55 - 7.59 (m, 1 H), 7.73 (ddd, 1 H), 8.04 (dd, 1 H).

**Пример 124**

**4-[4-(4-метоксифенил)азепан-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил, Энантиомер 2**



Для получения указанного в заголовке рацемического соединения см. пример 122. Разделение энантиомеров с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (метод - см. пример 122) приводило к получению 68 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 15 %).

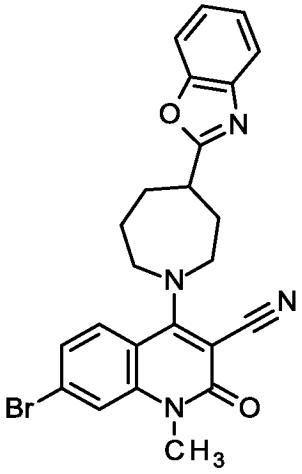
Аналитическая хиральная ВЭЖХ (метод - см. пример 122): $R_t$ = 2.78 мин.

Удельное оптическое вращение: +319.4° (c = 10 мг/мл, хлороформ).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.73 - 2.12 (m, 6 H), 3.58 (s, 3 H), 3.64 - 3.75 (m, 5 H), 3.92 - 4.00 (m, 2 H), 6.85 - 6.89 (m, 2 H), 7.19 - 7.24 (m, 2 H), 7.34 (ddd, 1 H), 7.55 - 7.59 (m, 1 H), 7.73 (ddd, 1 H), 8.04 (dd, 1 H).

**Пример 125**

**(*рац*)-4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)азепан-1-ил]-7-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



100 мг 7-бром-4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (319 мкмоль, промежуточное соединение 21), 87.2 мг 2-(азепан-4-ил)-1,3-бензоксазола (383 мкмоль, промежуточное соединение 56) и 89 мкл триэтиламина (640 мкмоль) перемешивали в 3.2 мл 2-пропанола в течение 3 ч при 90°C. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой и соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.2 об.% аммиака 32 %) с градиентом) с получением 67 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 42 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.92 - 2.17 (m, 3 H), 2.19 - 2.30 (m, 1 H), 2.31 - 2.46 (m, 2 H), 3.45 - 3.54 (m, 1 H), 3.54 - 3.59 (m, 3 H), 3.63 - 3.72 (m, 1 H), 3.73 - 3.84 (m, 2 H), 3.84 - 3.94 (m, 1 H), 7.32 - 7.40 (m, 2 H), 7.46 (dd, 1 H), 7.66 - 7.74 (m, 2 H), 7.78 (d, 1 H), 7.87 (d, 1 H).

Указанное в заголовке соединение (67 мг) разделяли на энантиомеры с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ с получением энантиомера 1 (16 мг, см. пример 127) и энантиомера 2 (16 мг, см. пример 126).

Метод выполнения препаративной хиральной ВЭЖХ:

Прибор: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000, колонка: YMC Cellulose SB, 5 мк, 250x30 мм; элюент A: гексан + 0.1 об.%

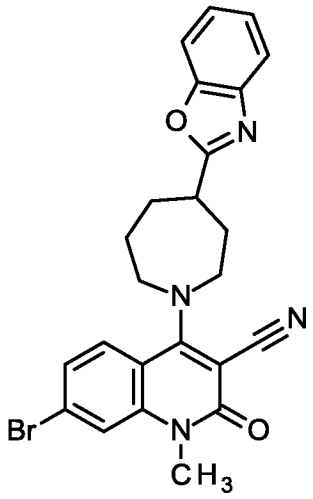
диэтиламина; элюент B: этанол; изократический режим: 50 % B; поток 40.0 мл/мин; УФ 254 нм.

Метод выполнения аналитической хиральной ВЭЖХ:

Прибор: Agilent HPLC 1260; колонка: YMC Cellulose SB 3 мк, 100x4,6 мм; элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: этанол; градиент: 20-50 % B за 7 мин; поток 1.4 мл/мин; температура: 25 °C; ДМД 254 нм.

**Пример 126**

**4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)азепан-1-ил]-7-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил, Энантиомер 1**



Для получения указанного в заголовке рацемического соединения см. пример 125. Разделение энантиомеров с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (метод - см. пример 125) приводило к получению 16 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 10 %).

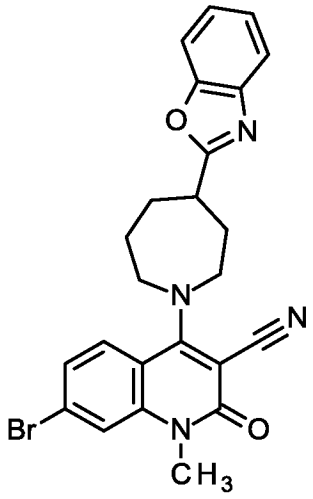
Аналитическая хиральная ВЭЖХ (метод - см. пример 125): $R_t$ = 4.83 мин.

Удельное оптическое вращение: +79.7° (c = 10 мг/мл, хлороформ).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.92 - 2.17 (m, 3 H), 2.19 - 2.30 (m, 1 H), 2.31 - 2.46 (m, 2 H), 3.45 - 3.54 (m, 1 H), 3.54 - 3.59 (m, 3 H), 3.63 - 3.72 (m, 1 H), 3.73 - 3.84 (m, 2 H), 3.84 - 3.94 (m, 1 H), 7.32 - 7.40 (m, 2 H), 7.46 (dd, 1 H), 7.66 - 7.74 (m, 2 H), 7.78 (d, 1 H), 7.87 (d, 1 H).

**Пример 127**

**4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)азепан-1-ил]-7-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил, Энантиомер 2**



Для получения указанного в заголовке рацемического соединения см. пример 125. Разделение энантиомеров с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (метод - см. пример 125) приводило к получению 16 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 10 %).

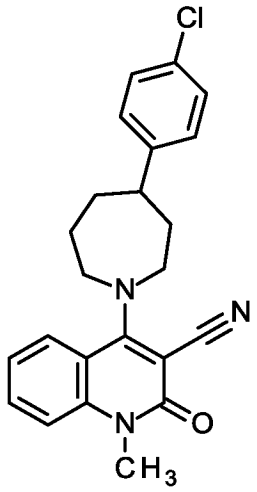
Аналитическая хиральная ВЭЖХ (метод - см. пример 125): $R_t$ = 4.09 мин.

Удельное оптическое вращение: -94.6° (c = 10 мг/мл, хлороформ).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.92 - 2.17 (m, 3 H), 2.19 - 2.30 (m, 1 H), 2.31 - 2.46 (m, 2 H), 3.45 - 3.54 (m, 1 H), 3.54 - 3.59 (m, 3 H), 3.63 - 3.72 (m, 1 H), 3.73 - 3.84 (m, 2 H), 3.84 - 3.94 (m, 1 H), 7.32 - 7.40 (m, 2 H), 7.46 (dd, 1 H), 7.66 - 7.74 (m, 2 H), 7.78 (d, 1 H), 7.87 (d, 1 H).

**Пример 128**

**(*рац*)-4-[4-(4-хлорфенил)азепан-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**




100 мг 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (436 мкмоль, CAS 150617-68-8), 140 мг 4-(4-хлорфенил)азепана (567 мкмоль, промежуточное соединение 65) и 120 мкл триэтиламина (870 мкмоль) перемешивали в 4.4 мл 2-пропанола в течение 7 ч при 90°C. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой и соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0-3 %) с получением 127 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 71 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.75 - 2.13 (m, 7 H), 2.89 - 3.00 (m, 1 H), 3.58 (s, 3 H), 3.69 (br d, 2 H), 3.91 - 4.00 (m, 2 H), 7.30 - 7.39 (m, 5 H), 7.57 (dd, 1 H), 7.74 (ddd, 1 H), 8.03 (dd, 1 H).

Указанное в заголовке соединение (127 мг) разделяли на энантиомеры с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ с получением энантиомера 1 (25 мг, см. пример 130) и энантиомера 2 (25 мг, см. пример 129).

Метод выполнения препаративной хиральной ВЭЖХ:

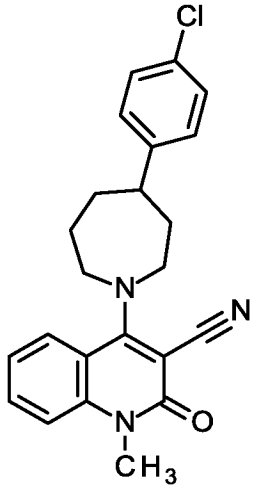
Прибор: PrepCon Labomatic HPLC; колонка: YMC Amylose SA 5 мк, 250x30; элюент A: 2-метокси-2-метилпропан; элюент B: этанол; изократический режим: 90 % A + 10 % B; поток: 50 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм.

Метод выполнения аналитической хиральной ВЭЖХ:

Прибор: Agilent 1260 HPLC; колонка: YMC Amylose SA 3 мк, 100x4.6; элюент A: 2-метокси-2-метилпропан + 0.1 % диэтиламина; элюент B: этанол; изократический режим: 90 % A + 10 % B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм.

**Пример 129**

**4-[4-(4-хлорфенил)азепан-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил, Энантиомер 1**




Для получения указанного в заголовке рацемического соединения см. пример 128. Разделение энантиомеров с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (метод - см. пример 128) приводило к получению 25 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 14 %).

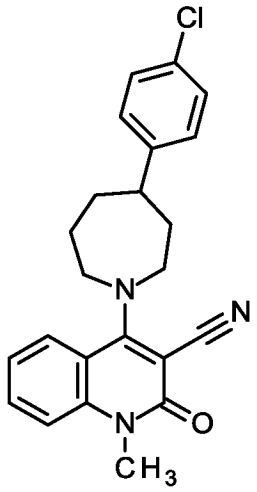
Аналитическая хиральная ВЭЖХ (метод - см. пример 128): $R_t$ = 5.74 мин.

Удельное оптическое вращение: -260.7° (c = 10 мг/мл, хлороформ).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.75 - 2.13 (m, 7 H), 2.89 - 3.00 (m, 1 H), 3.58 (s, 3 H), 3.69 (br d, 2 H), 3.91 - 4.00 (m, 2 H), 7.30 - 7.39 (m, 5 H), 7.57 (dd, 1 H), 7.74 (ddd, 1 H), 8.03 (dd, 1 H).

**Пример 130**

**4-[4-(4-хлорфенил)азепан-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил, Энантиомер 2**



Для получения указанного в заголовке рацемического соединения см. пример 128. Разделение энантиомеров с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (метод - см. пример 128) приводило к получению 25 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 14 %).

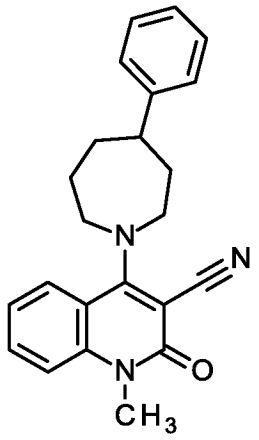
Аналитическая хиральная ВЭЖХ (метод - см. пример 128): $R_t$ = 2.67 мин.

Удельное оптическое вращение: +227.6° (c = 10 мг/мл, хлороформ).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.75 - 2.13 (m, 7 H), 2.89 - 3.00 (m, 1 H), 3.58 (s, 3 H), 3.69 (br d, 2 H), 3.91 - 4.00 (m, 2 H), 7.30 - 7.39 (m, 5 H), 7.57 (dd, 1 H), 7.74 (ddd, 1 H), 8.03 (dd, 1 H).

**Пример 131**

**(*рац*)-1-метил-2-оксо-4-[4-фенилазепан-1-ил]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**

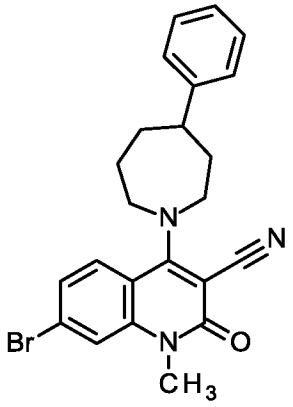


100 мг 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (457 мкмоль, CAS 150617-68-8), 145 мг 4-фенилазепана (686 мкмоль, CAS 73252-01-4) и 130 мкл триэтиламина (910 мкмоль) перемешивали в 3.0 мл 2-пропанола в течение 6 ч при 90°C. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой и соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0-3 %) с получением 108 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 63 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.78 - 2.15 (m, 7 H), 2.92 (tt, 1 H), 3.58 (s, 3 H), 3.65 - 3.75 (m, 2 H), 3.92 - 4.01 (m, 2 H), 7.10 - 7.28 (m, 1 H), 7.28 - 7.36 (m, 5 H), 7.55 - 7.59 (m, 1 H), 7.74 (ddd, 1 H), 8.04 (dd, 1 H).

**Пример 132**

**(*рац*)-7-бром-1-метил-2-оксо-4-[4-фенилазепан-1-ил]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**

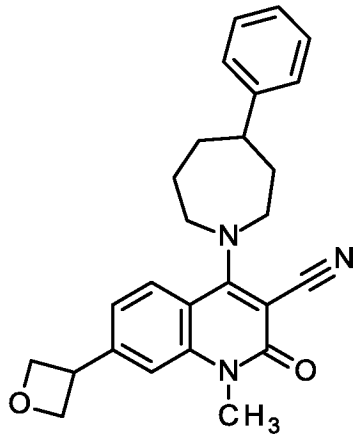


817 мг 7-бром-4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (промежуточное соединение 21, 2.75 ммоль), 727 мг 4-фенилазепана (3.43 ммоль, CAS 73252-01-4) и 770 мкл триэтиламина (5.5 ммоль) перемешивали в 18.0 мл 2-пропанола в течение 6 ч при 90°C. Реакционную смесь разбавляли дихлорметанолом, промывали водой и соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0-3 %) с получением 410 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 32 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.01 (br d, 7 H), 2.84 - 2.96 (m, 1 H), 3.56 (s, 3 H), 3.65 - 3.77 (m, 2 H), 3.91 - 4.02 (m, 2 H), 7.19 (s, 1 H), 7.27 - 7.35 (m, 4 H), 7.49 (dd, 1 H), 7.77 (d, 1 H), 7.94 (s, 1 H).

**Пример 133**

**(*рац*)-1-метил-7-(оксетан-3-ил)-2-оксо-4-[4-фенилазепан-1-ил]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



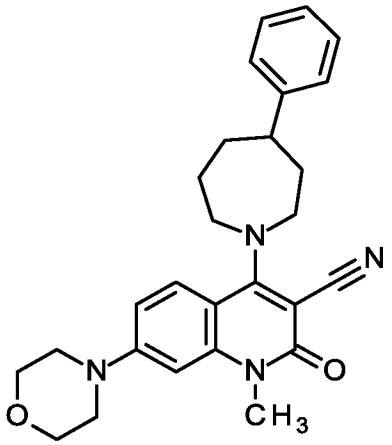
124 мг 7-бром-4-[4-(4-хлорфенокси)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (285 мкмоль, пример 132), 6.4 мг соединения гексафторфосфат бис{3,5-дифтор-2-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]фенил}иридия(I) - 4,4-ди-*трет*-бутил-2,2-бипиридин (1:1:1) (5.7 мкмоль, CAS 870987-63-6) и 199 мкл 2,6-диметилпиридина (1.7 ммоль) растворяли в реакционной пробирке в 2.5 мл N,N-диметилацетамида и 6.5 мл трифтортолуола. В отдельной пробирке Ni-катализатор получали путем растворения 0.3 мг 1,2-диметоксиэтандихлорникеля (1:1) (1.4 мкмоль) и 0.4 мг 4,4-ди-*трет*-бутил-2,2-бипиридина (1.4 мкмоль) в 1.9 мл 1,2-диметоксиэтана с последующим перемешиванием в течение 5 мин. Раствор катализатора с помощью шприца вводили в закупоренную реакционную пробирку и дегазировали аргоном в течение 5 мин, и затем добавляли 50 мкл 3-бромоксетана (570 мкмоль, CAS 39267-79-3) и 88 мкл 1,1,1,3,3,3-гексаметил-2-(триметилсилил)трисилана (285 мкмоль). Пробирку помещали на водяную баню (для того, чтобы поддерживать температуру ниже 35°C) и вслед за этим облучали двумя 40 Вт светодиодными лампами для аквариума Kessil в течение 20 ч. Реакционную смесь гасили водой, экстрагировали этилацетатом (3x), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Сырое вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0-3 %). Получали 5 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 5 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.78 - 2.14 (m, 5 H), 2.86 - 2.98 (m, 1 H), 3.60 (s, 3 H), 3.64 - 3.77 (m, 3 H), 3.91 - 4.04 (m, 2 H), 4.39 - 4.49 (m, 1 H), 4.71

(br d, 2 H), 4.99 (dd, 2 H), 7.16 - 7.24 (m, 1 H), 7.26 - 7.36 (m, 5 H), 7.42 - 7.47 (m, 1 H), 7.47 - 7.52 (m, 1 H), 8.04 (s, 1 H).

**Пример 134**

**(*рац*)-1-метил-7-(морфолин-4-ил)-2-оксо-4-[4-фенилазепан-1-ил]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**

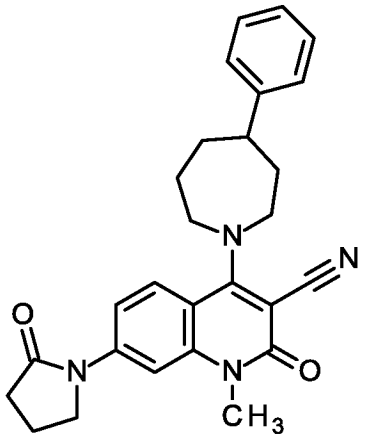


К перемешиваемому раствору 100 мг 7-бром-1-метил-2-оксо-4-(4-фенилазепан-1-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (218 мкмоль, пример 132) в 640 мкл 1,4-диоксана добавляли 22.8 мг морфолина (261 мкмоль, CAS 110-91-8), 142 мг карбоната цезия (435 мкмоль) и 17.1 мг хлор(2-дициклогексилфосфино-2,4,6-триизопропил-1,1-бифенил)[2-(2-амино-1,1-бифенил)]палладия(II) (21.8 мкмоль, CAS 1310584-14-5). Смесь перемешивали в течение 5 ч при 110°C. Реакционную смесь разбавляли водой и водную фазу два раза экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы отфильтровывали (используя водоотталкивающий фильтр) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0-3 %) с получением 41 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 40 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.77 - 2.12 (m, 6 H), 2.85 - 2.98 (m, 1 H), 3.38 - 3.47 (m, 4 H), 3.54 (s, 3 H), 3.57 - 3.68 (m, 2 H), 3.70 - 3.80 (m, 4 H), 3.81 - 3.94 (m, 2 H), 6.65 - 6.74 (m, 1 H), 6.97 - 7.03 (m, 1 H), 7.15 - 7.24 (m, 1 H), 7.26 - 7.37 (m, 4 H), 7.83 (d, 1 H).

**Пример 135**

**(*рац*)-1-метил-2-оксо-7-(2-оксопирролидин-1-ил)-4-[4-фенилазепан-1-ил]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**

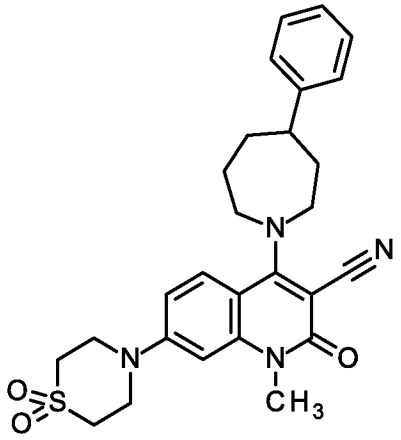


200 мг 7-бром-1-метил-2-оксо-4-(4-фенилазепан-1-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (435 мкмоль, пример 132), 74.1 мг пирролидин-2-она (871 мкмоль, CAS 616-45-5), 132 мг карбоната калия (958 мкмоль), 16.6 мг йодида меди(I) (87.1 мкмоль) и 154 мг N,N-диметилэтилендиамина (1.74 ммоль) перемешивали в 10 мл толуола и смесь нагревали в течение 11 ч при 110°C. Реакционную смесь разбавляли водой и водную фазу три раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы отфильтровывали (используя водоотталкивающий фильтр) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0-3 %) с получением 135 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 67 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.77 - 2.16 (m, 8 H), 2.59 (t, 2 H), 2.86 - 2.96 (m, 1 H), 3.55 (s, 3 H), 3.63 - 3.76 (m, 2 H), 3.91-4.01 (m, 4 H), 7.15 - 7.23 (m, 1 H), 7.29 - 7.33 (m, 4 H), 7.68 (dd, 1 H), 7.80 (d, 1 H), 8.03 (d, 1 H).

**Пример 136**

**(*рац*)-7-(1,1-диоксо-1λ$^6$-тиоморфолин-4-ил)-1-метил-2-оксо-4-[4-фенилазепан-1-ил]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**

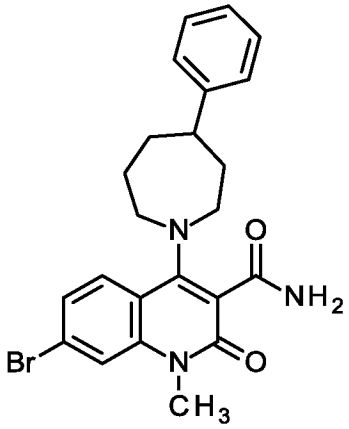


К 90 мг 7-бром-1-метил-2-оксо-4-(4-фенилазепан-1-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (196 мкмоль, пример 32) в 570 мкл 1,4-диоксана добавляли 31.8 мг 1λ$^6$-тиоморфолин-1,1-диона (235 мкмоль, CAS 39093-93-1), 128 мг карбоната цезия (392 мкмоль) и 15.4 мг хлор(2-дициклогексилфосфино-2,4,6-триизопропил-1,1-бифенил)[2-(2-амино-1,1-бифенил)]палладия(II) (19.6 мкмоль, CAS 1310584-14-5). Смесь перемешивали в течение 8 ч при 110°C. Реакционную смесь разбавляли водой и водную фазу три раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы отфильтровывали (используя водоотталкивающий фильтр) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0-1 %) с получением 10 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 10 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.79 - 2.08 (m, 6 H), 2.86 – 2.96 (m, 1 H), 3.19 (br s, 4 H), 3.55 - 3.69 (m, 5 H), 3.81 - 3.93 (m, 2 H), 4.05 (br s, 4 H), 6.79 (d, 1 H), 7.07 (dd, 1 H), 7.15 - 7.24 (m, 1 H), 7.26 - 7.34 (m, 4 H), 7.85 (d, 1 H).

**Пример 137**

**(*рац*)-7-бром-1-метил-2-оксо-4-[4-фенилазепан-1-ил]-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид**



150 мг 7-бром-1-метил-2-оксо-4-(4-фенилазепан-1-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (344 мкмоль, пример 132), 19.3 мг ацетата палладия(II) (85.9 мкмоль) и 102 мг ацетальдоксима (1.72 ммоль) перемешивали в 5 мл этанола в течение 6 ч при 80°C. Реакционную смесь разбавляли водой, два раза экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои промывали соляным раствором, фильтровали через водоотталкивающий фильтр и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0-3 %) с получением 80 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 49 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.77 - 2.03 (m, 6 H), 2.82 - 2.94 (m, 1 H), 3.27 - 3.49 (m, 4 H, частично перекрывается с сигналом воды), 3.59 (s, 3 H), 7.13 - 7.23 (m, 1 H), 7.27 - 7.32 (m, 4 H), 7.47 - 7.58 (m, 2 H), 7.66 (s, 1 H), 7.74 (d, 1 H), 7.91 (d, 1 H).

Указанное в заголовке соединение (80 мг) разделяли на энантиомеры с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ с получением энантиомера 1 (35 мг, см. пример 138) и энантиомера 2 (36 мг, см. пример 139).

Метод выполнения препаративной хиральной ВЭЖХ:

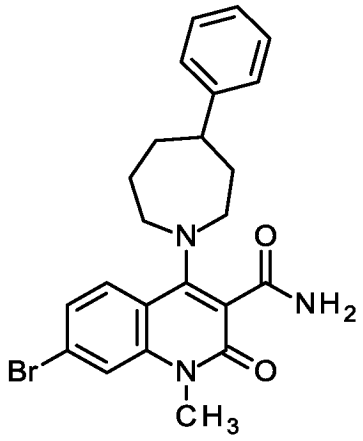
Прибор: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000, колонка: Chiralpak IG, 5 мк, 250x30 мм; элюент: ацетонитрил / этанол 90:10; поток 60.0 мл/мин; УФ 254 нм.

Метод выполнения аналитической хиральной ВЭЖХ:

Прибор: Agilent HPLC 1260; колонка: Chiralpak IG 3 мк, 100x4,6 мм; элюент: ацетонитрил + 0.1 об.% диэтиламина / этанол 85:15; поток 1.4 мл/мин; температура: 25°C; ДМД 254 нм.

**Пример 138**

**7-бром-1-метил-2-оксо-4-[4-фенилазепан-1-ил]-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид, Энантиомер 1**



Для получения указанного в заголовке рацемического соединения см. пример 137. Разделение энантиомеров с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (метод - см. пример 137) приводило к получению 35 мг указанного в заголовке соединения (чистота 99 %, выход 22 %).

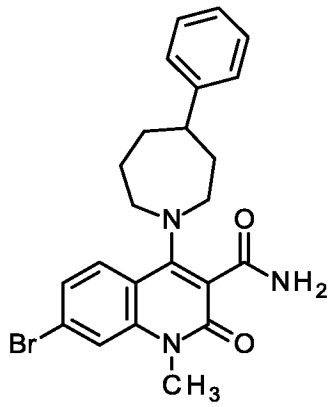
Аналитическая хиральная ВЭЖХ (метод - см. пример 137): $R_t$ = 3.39 мин.

Удельное оптическое вращение: -126.1° (c = 2.5 мг/мл, метанол).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.77 - 2.03 (m, 6 H), 2.82 - 2.94 (m, 1 H), 3.27 - 3.49 (m, 4 H, частично перекрывается с сигналом воды), 3.59 (s, 3 H), 7.13 - 7.23 (m, 1 H), 7.27 - 7.32 (m, 4 H), 7.47 - 7.58 (m, 2 H), 7.66 (s, 1 H), 7.74 (d, 1 H), 7.91 (d, 1 H).

**Пример 139**

**7-бром-1-метил-2-оксо-4-[4-фенилазепан-1-ил]-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид, Энантиомер 2**




Для получения указанного в заголовке рацемического соединения см. пример 137. Разделение энантиомеров с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (метод - см. пример 137) приводило к получению 36 мг указанного в заголовке соединения (чистота 99 %, выход 23 %).

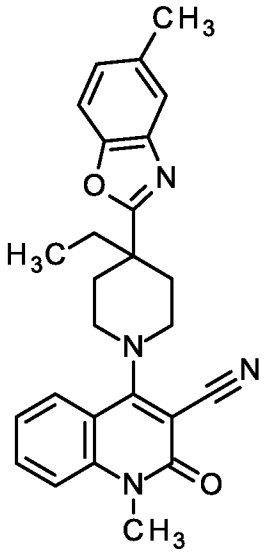
Аналитическая хиральная ВЭЖХ (метод - см. пример 137): $R_t$ = 5.93 мин.

Удельное оптическое вращение: 137.0° (c = 2.2 мг/мл, метанол).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.77 - 2.03 (m, 6 H), 2.82 - 2.94 (m, 1 H), 3.27 - 3.49 (m, 4 H, частично перекрывается с сигналом воды), 3.59 (s, 3 H), 7.13 - 7.23 (m, 1 H), 7.27 - 7.32 (m, 4 H), 7.47 - 7.58 (m, 2 H), 7.66 (s, 1 H), 7.74 (d, 1 H), 7.91 (d, 1 H).

**Пример 140**

**4-[4-этил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**

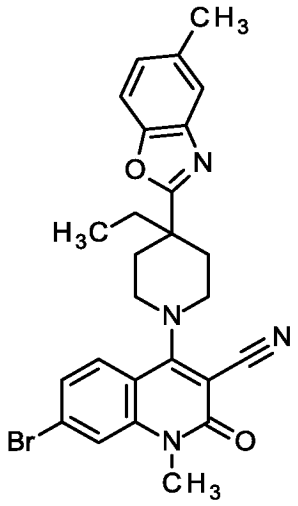


100 г 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (457 ммоль, CAS 150617-68-8), 112 г 2-(4-этилпиперидин-4-ил)-5-метил-1,3-бензоксазола (457 ммоль, промежуточное соединение 66) и 130 мл триэтиламина (910 ммоль) перемешивали в 3 мл 2-пропанола в течение 2 ч при 90°C. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой и соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.2 об.% аммиака 32 %) с градиентом) с получением 110 г указанного в заголовке соединения (чистота 99 %, выход 56 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 0.71 (t, 3 H), 1.87 (q, 2 H), 1.98 - 2.09 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 2.51 - 2.59 (m, 2 H), 3.42 (br t, 2 H), 3.55 (s, 3 H), 3.74 (br d, 2 H), 7.18 - 7.22 (m, 1 H), 7.30 - 7.36 (m, 1 H), 7.52 - 7.58 (m, 2 H), 7.61 (d, 1 H), 7.73 (ddd, 1 H), 7.88 (dd, 1 H).

**Пример 141**

**7-бром-4-[4-этил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**

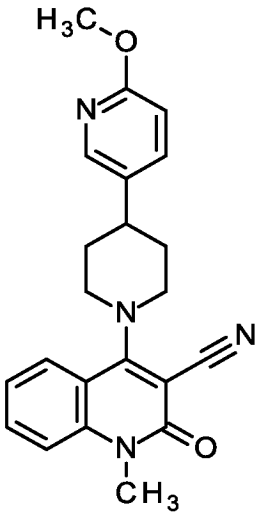


200 мг 7-бром-4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (672 мкмоль, промежуточное соединение 21), 164 мг 2-(4-этилпиперидин-4-ил)-5-метил-1,3-бензоксазола (672 ммоль, промежуточное соединение 66) и 190 мкл триэтиламина (1.3 ммоль) перемешивали в 5.0 мл 2-пропанола в течение 1.5 ч при 90°C. Реакционную смесь разбавляли водой и этилацетатом, промывали водой и соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.2 об.% аммиака 32 %) с градиентом) с получением 105 г указанного в заголовке соединения (чистота 99 %, выход 31 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 0.71 (t, 3 H), 1.81 - 1.91 (m, 2 H), 1.97 - 2.08 (m, 2 H), 2.51 - 2.58 (m, 2 H), 3.37 - 3.47 (m, 2 H), 3.50 - 3.58 (m, 3 H), 3.68 - 3.78 (m, 2 H), 7.20 (dd, 1 H), 7.47 (dd, 1 H), 7.55 - 7.58 (m, 1 H), 7.58 - 7.63 (m, 1 H), 7.74 - 7.81 (m, 2 H).

**Пример 142**

**4-[4-(6-метоксипиридин-3-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**

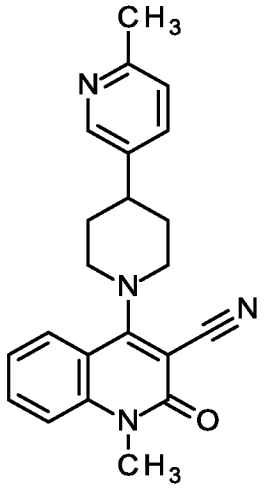


25 мг 4-(6-метокси-3',6'-дигидро[3,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (63.8 мкмоль, промежуточное соединение 70) растворяли в 3 мл метанола, добавляли 2.5 мг палладия на угле (10 %, 23.5 мкмоль), и смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 7 ч при к.т. Реакционную смесь фильтровали через целит (набивку целита предварительно промывали водой), и осадок на фильтре промывали метанолом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0-3 %) с получением 20 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 84 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.88 - 2.05 (m, 4 H), 2.83 - 2.96 (m, 1 H), 3.47 - 3.56 (m, 2 H), 3.58 (s, 3 H), 3.80 - 3.86 (m, 5 H), 6.81 (d, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.55 - 7.60 (m, 1 H), 7.75 (dt, 2 H), 7.94 (dd, 1 H), 8.14 (d, 1 H).

**Пример 143**

**1-метил-4-[4-(6-метилпиридин-3-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**

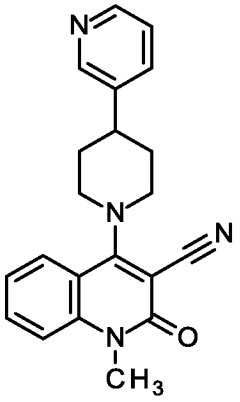


30 мг 1-метил-4-(6-метил-3',6'-дигидро[3,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (80.0 мкмоль, промежуточное соединение 73) растворяли в 3 мл метанола, добавляли 3.0 мг палладия на угле (10 %, 28.2 мкмоль), и смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 8 ч при к.т. Реакционную смесь фильтровали через целит (набивку целита предварительно промывали водой), осадок на фильтре промывали метанолом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0-3 %) с получением 20 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 66 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.88 - 2.07 (m, 4 H), 2.44 (s, 3 H), 2.87 - 2.97 (m, 1 H), 3.47 - 3.56 (m, 2 H), 3.57 - 3.61 (m, 3 H), 3.82 (br s, 2 H), 7.22 (d, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.93 - 7.97 (m, 1 H), 8.44 (d, 1 H).

**Пример 144**

**1-метил-2-оксо-4-[4-(пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**

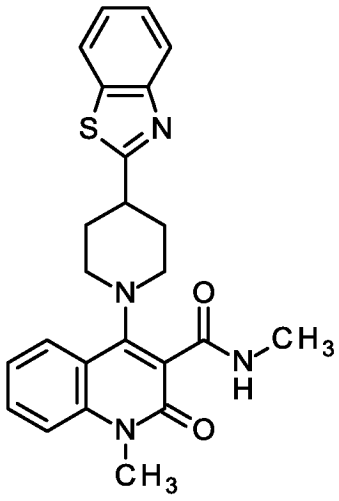


55 мг 4-(3',6'-дигидро[3,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (137 мкмоль, промежуточное соединение 76) растворяли в 4 мл метанола, добавляли 5.5 мг палладия на угле (10 %, 51.7 мкмоль), и смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 8 ч при к.т. Реакционную смесь фильтровали через целит (набивку целита предварительно промывали водой), осадок на фильтре три раза промывали небольшим количеством метанола. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0-3 %) с получением 34 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 69 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.93 - 2.10 (m, 4 H), 2.91 - 3.03 (m, 1 H), 3.47 - 3.63 (m, 6 H), 3.85 (br d, 2 H), 7.31 - 7.41 (m, 2 H), 7.55 - 7.62 (m, 1 H), 7.75 (ddd, 1 H), 7.81 (dt, 1 H), 7.96 (dd, 1 H), 8.46 (d, 1 H), 8.60 (d, 1 H).

**Пример 145**

**4-[4-(1,3-бензотиазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-N,1-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид**



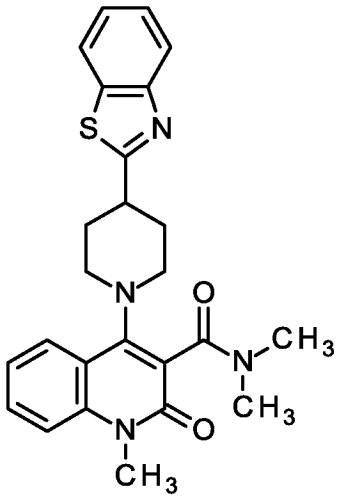
50 мг 4-[4-(1,3-бензотиазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (119 мкмоль, промежуточное соединение 80) растворяли в 1.0 мл дихлорметана, добавляли 120 мкл метанамина (2.0 М раствор в ТГФ, 240 мкмоль, CAS 74-89-5), 83 мкл N,N-диизопропилэтиламина (480 мкмоль) и 66.6 мг PyBOP (143 мкмоль), и смесь перемешивали в течение ночи при к.т. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: Chromatorex 125x30 мм, 10 мкм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.1 об.% муравьиной кислоты) - ацетонитрил 15-55 %) с получением 4.9 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 9 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.01 - 2.15 (m, 2 H), 2.16 - 2.27 (m, 2 H), 2.75 (d, 3 H), 3.05 - 3.16 (m, 2 H), 3.34 - 3.43 (m, 3 H), 3.56 - 3.63 (m, 3 H), 7.29 - 7.37 (m, 1 H), 7.39 - 7.47 (m, 1 H), 7.47 - 7.57 (m, 2 H), 7.59 - 7.67 (m, 1 H), 7.91 - 8.03 (m, 2 H), 8.06 - 8.13 (m, 1 H), 8.14 - 8.25 (m, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 3): $R_t$ = 1.08 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 433 $[M+H]^+$.

**Пример 146**

**4-[4-(1,3-бензотиазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-N,N,1-триметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид**



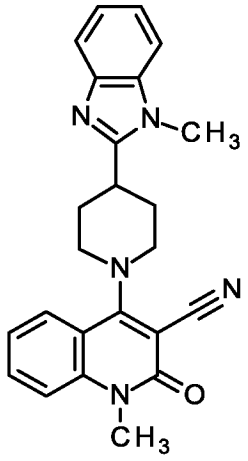
100 мг 4-[4-(1,3-бензотиазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-3-бром-1-метилхинолин-2(1H)-она (220 мкмоль, промежуточное соединение 78) суспендировали в 5.0 мл N-метилметанамина (2.0 M раствор в ТГФ, 9.9 ммоль), добавляли 18 мг комплекса дихлорид 1,1-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) - дихлорметан (22.0 мкмоль, CAS 95464-05-4) и 61 мкл триэтиламина ( 440 мкмоль), и смесь перемешивали в течение 22 ч при 100°C (15 бар) в атмосфере монооксида углерода. Реакционную смесь охлаждали до к.т. при атмосферном давлении. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.1 об.% муравьиной кислоты) с градиентом) с получением 15.1 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 15 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.93 - 2.08 (m, 1 H), 2.15 - 2.29 (m, 3 H), 2.91 (s, 3 H), 2.99 (s, 4 H), 3.09 - 3.20 (m, 2 H), 3.48 (br d, 1 H), 3.61 (s, 3 H), 7.31 - 7.38 (m, 1 H), 7.40 - 7.45 (m, 1 H), 7.47 - 7.58 (m, 2 H), 7.60 - 7.70 (m, 1 H), 7.93 - 8.03 (m, 2 H), 8.07 - 8.13 (m, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.22 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 448 $[M+H]^+$.

**Пример 147**

**1-метил-4-[4-(1-метил-1H-бензимидазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**

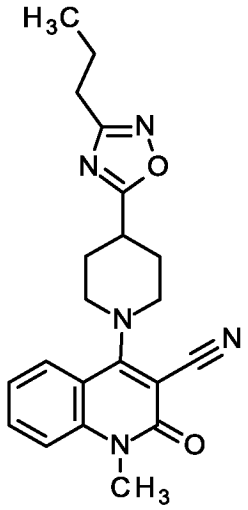


120 мг 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (549 мкмоль, CAS 150617-68-8) растворяли в 2.6 мл 2-пропанола, добавляли 142 мг 1-метил-2-(пиперидин-4-ил)-1H-бензимидазола (659 мкмоль, CAS 180160-86-5) и 290 мкл N,N-диизопропилэтиламина (1.6 ммоль), и смесь нагревали в течение 2 ч с обратным холодильником. Реакционную смесь охлаждали до к.т., разбавляли водой, полученное в результате твердое вещество отфильтровывали и сушили в вакууме с получением 197 мг указанного в заголовке соединения (чистота 96 %, выход 87 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.00 - 2.27 (m, 3 H), 2.06 - 2.24 (m, 1 H), 3.39 - 3.52 (m, 1 H), 3.53 - 3.72 (m, 5 H), 3.79 - 3.95 (m, 5 H), 7.12 - 7.28 (m, 2 H), 7.33 - 7.44 (m, 1 H), 7.45 - 7.64 (m, 3 H), 7.70 - 7.80 (m, 1 H), 7.84 - 7.97 (m, 1 H).

**Пример 148**

**1-метил-2-оксо-4-[4-(3-пропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**

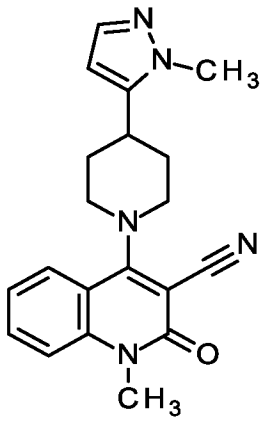


120 мг 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (549 мкмоль, CAS 150617-68-8) растворяли в 2.6 мл 2-пропанола, добавляли 246 мг 4-(3-пропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидина (1.26 ммоль, CAS92837-03-0), и смесь перемешивали в течение 45 мин при 100°C в микроволновой печи. Реакционную смесь охлаждали до к.т., разбавляли водой, полученное в результате твердое вещество отфильтровывали и сушили в вакууме с получением 142 мг указанного в заголовке соединения (чистота 98 %, выход 67 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 0.94 (t, 3 H), 1.62 - 1.79 (m, 2 H), 1.97 - 2.15 (m, 2 H), 2.18 - 2.28 (m, 2 H), 2.63 - 2.76 (m, 2 H), 3.45 (ddt, 1 H), 3.51 - 3.65 (m, 5 H), 3.72 - 3.86 (m, 2 H), 7.31 - 7.38 (m, 1 H), 7.51 - 7.63 (m, 1 H), 7.67 - 7.76 (m, 1 H), 7.81 - 7.90 (m, 1 H).

**Пример 149**

**1-метил-4-[4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**

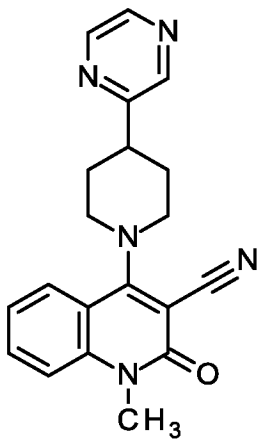


150 мг 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (686 мкмоль, CAS 150617-68-8) растворяли в 4.5 мл 2-пропанола, добавляли 136 мг 4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиперидина (823 мкмоль, CAS 640270-01-5) и 190 мкл триэтиламина (1.4 ммоль), и смесь нагревали в течение 3.5 ч при 90°C. Реакционную смесь охлаждали до к.т., добавляли этилацетат, и суспензию фильтровали. Осадок на фильтре промывали и сушили в вакууме с получением 80 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 32 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.80 - 1.94 (m, 2 H), 1.99 - 2.08 (m, 2 H), 3.07 - 3.17 (m, 1 H), 3.49 - 3.57 (m, 2 H), 3.58 (s, 3 H), 3.77 - 3.86 (m, 5 H), 6.17 (d, 1 H), 7.31 - 7.39 (m, 2 H), 7.56 - 7.60 (m, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.89 (dd, 1 H).

**Пример 150**

**1-метил-2-оксо-4-[4-(пиразин-2-ил)пиперидин-1-ил]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**

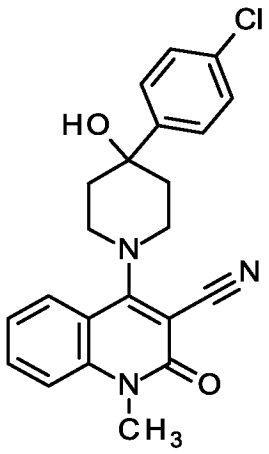


200 мг 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (915 мкмоль, CAS 150617-68-8) растворяли в 6.0 мл 2-пропанола, добавляли 179 мг 2-(пиперидин-4-ил)пиразина (1.10 ммоль, CAS 736134-74-0) и 250 мкл триэтиламина (1.8 ммоль), и смесь нагревали в течение 6 ч при 90°C. Реакционную смесь охлаждали до к.т., разбавляли водой и водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой и соляным раствором, фильтровали через водоотталкивающий фильтр и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0-3 %) с получением 181 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 54 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.01 - 2.17 (m, 4 H), 3.13 - 3.25 (m, 1 H), 3.50 - 3.63 (m, 5 H), 3.87 (br d, 2 H), 7.36 (t, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.71 - 7.77 (m, 1 H), 7.88 - 7.92 (m, 1 H), 8.54 (d, 1 H), 8.63 (dd, 1 H), 8.72 (d, 1 H).

**Пример 151**

**4-[4-(4-хлорфенил)-4-гидроксипиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



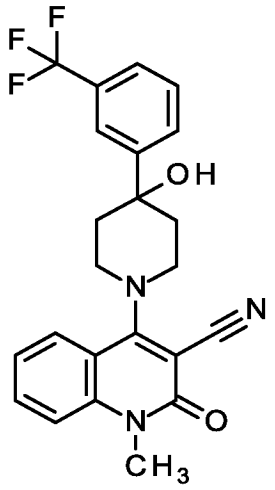

100 мг 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (457 мкмоль, CAS 150617-68-8) растворяли в 2.2 мл 2-пропанола, добавляли 116 мг 4-(4-хлорфенил)пиперидин-4-ола (549 мкмоль, CAS 39512-49-7) и 240 мкл N,N-диизопропилэтиламина (1.4 ммоль), и смесь нагревали в течение 2 ч с обратным холодильником. Реакционную смесь охлаждали до к.т., разбавляли водой, полученное в результате твердое вещество отфильтровывали и сушили в вакууме

с получением 117 мг указанного в заголовке соединения (чистота 98 %, выход 64 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.78 (br d, 2 H), 2.19 - 2.36 (m, 2 H), 3.53 - 3.70 (m, 5 H), 3.77 - 3.90 (m, 2 H), 5.39 (s, 1 H), 7.32 - 7.39 (m, 1 H), 7.39 - 7.48 (m, 2 H), 7.55 - 7.65 (m, 3 H), 7.69 - 7.78 (m, 1 H), 7.94 - 8.01 (m, 1 H).

**Пример 152**

**4-{4-гидрокси-4-[3-(трифторметил)фенил]пиперидин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



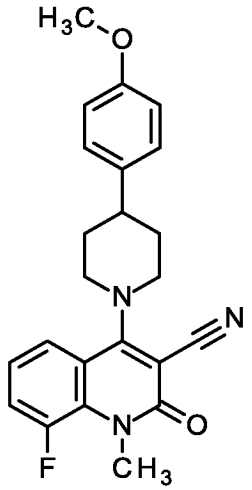
100 мг 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (457 мкмоль, CAS 150617-68-8) растворяли в 2.0 мл 2-пропанола, добавляли 155 мг хлористоводородной соли 4-[3-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-ола (1:1) (549 мкмоль, CAS 2249-28-7) и 240 мкл N,N-диизопропилэтиламина (1.4 ммоль), и смесь нагревали в течение 2 ч при 90°C. Реакционную смесь охлаждали до к.т., разбавляли водой, полученное в результате твердое вещество отфильтровывали, промывали этанолом и сушили в вакууме при 100°C с получением 173 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 84 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.77 - 1.84 (m, 2 H), 2.29 - 2.41 (m, 2 H), 3.54 - 3.70 (m, 5 H), 3.78 - 3.90 (m, 2 H), 5.53 (s, 1 H), 7.28 - 7.40 (m, 1 H), 7.54 - 7.68 (m, 3 H), 7.70 - 7.79 (m, 1 H), 7.86 - 8.06 (m, 3 H).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.24 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 428 $[M+H]^+$.

**Пример 153**

**8-фтор-4-[4-(4-метоксифенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**

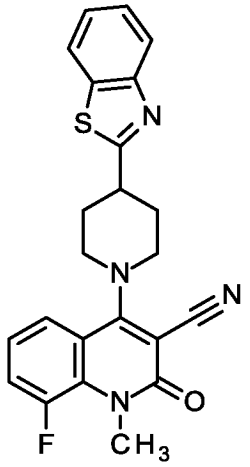


Раствор 100 мг 4-хлор-8-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (423 мкмоль, промежуточное соединение 83), 105 мг 4-(4-метоксифенил)пиперидина (549 мкмоль, CAS 67259-62-5) и 120 мкл триэтиламина (850 мкмоль) в 2.8 мл 2-пропанола перемешивали в течение 3.5 ч при 90°C. По прошествии этого времени добавляли воду, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали водой и соляным раствором и растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0-3 %) с получением 80 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 46 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.85 - 2.01 (m, 4 H), 2.76 - 2.90 (m, 1 H), 3.43 - 3.57 (m, 2 H), 3.67 - 3.75 (m, 6 H), 3.76 - 3.86 (m, 2 H), 6.87 - 6.94 (m, 2 H), 7.23 - 7.29 (m, 2 H), 7.29 - 7.37 (m, 1 H), 7.61 (ddd, 1 H), 7.75 (d, 1 H).

**Пример 154**

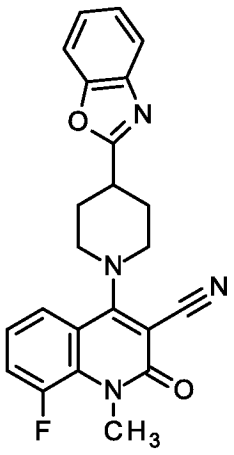
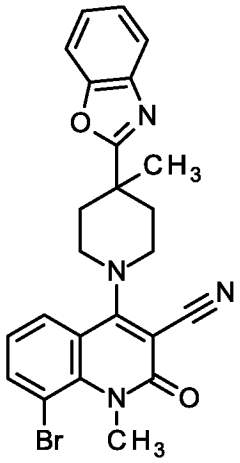
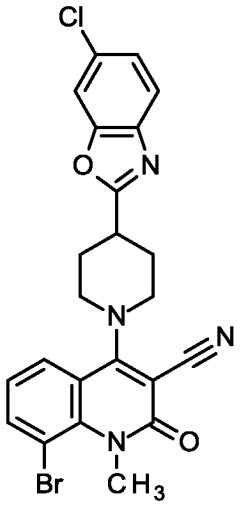
**4-[4-(1,3-бензотиазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-8-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**

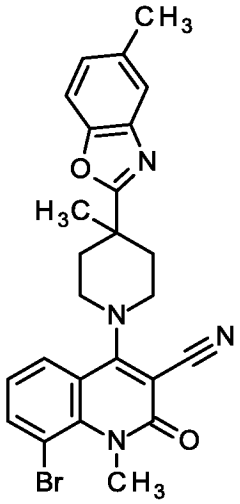
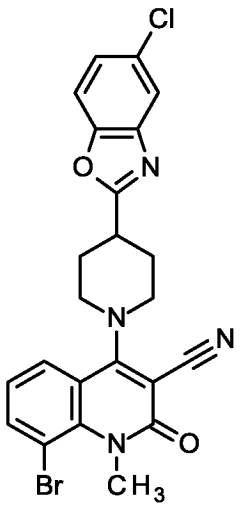
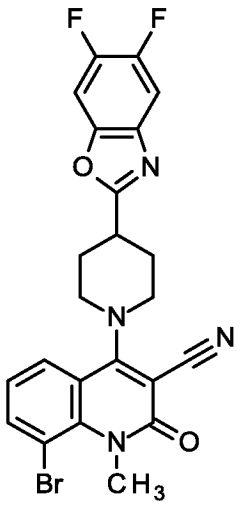


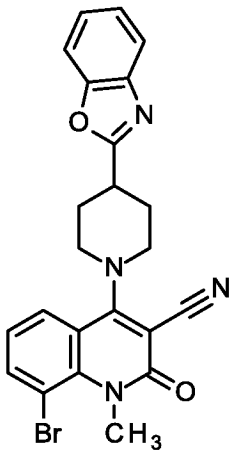
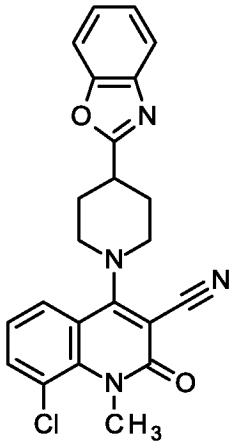
Раствор 100 мг 4-хлор-8-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (423 мкмоль, промежуточное соединение 83), 120 мг 2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазола (549 мкмоль, CAS 51784-73-7) и 120 мкл триэтиламина (850 мкмоль) в 2.8 мл 2-пропанола перемешивали в течение 4 ч при 90°C. По прошествии этого времени добавляли воду, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали водой и соляным раствором и растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0-3 %) с получением 122 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 66 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.07 - 2.21 (m, 2 H), 2.27 - 2.38 (m, 2 H), 3.50 - 3.66 (m, 3 H), 3.71 (d, 3 H), 3.80 - 3.90 (m, 2 H), 7.29 - 7.38 (m, 1 H), 7.40 - 7.47 (m, 1 H), 7.48 - 7.55 (m, 1 H), 7.62 (ddd, 1 H), 7.71 (d, 1 H), 7.99 (d, 1 H), 8.10 (d, 1 H).

**Таблица 7:** Следующие примеры из таблицы 7 получали из указанных исходных веществ и в соответствии с методикой примера 153.

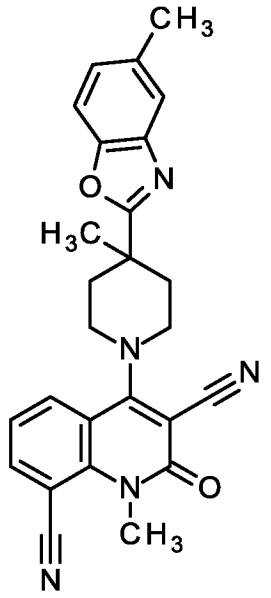
| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| **155** |  | 4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-8-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | промежуточное соединение 83 и 2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазол (CAS 51784-03-3) | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.08 - 2.22 (m, 2 H), 2.27 - 2.37 (m, 2 H), 3.42 - 3.53 (m, 1 H), 3.54 - 3.65 (m, 2 H), 3.71 (d, 3 H), 3.77 - 3.86 (m, 2 H), 7.29 - 7.42 (m, 3 H), 7.57 - 7.66 (m, 1 H), 7.68 - 7.77 (m, 3 H) |
| **156** |  | 4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)-4-метилпиперидин-1-ил]-8-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | промежуточное соединение 86 и промежуточное соединение 1 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.45 - 1.55 (m, 3 H), 2.07 (ddd, 2 H), 3.52 (br t, 2 H), 3.68 (s, 3 H), 3.70 - 3.80 (m, 2 H), 7.23 (s, 1 H), 7.34 - 7.44 (m, 2 H), 7.71 - 7.80 (m, 2 H), 7.87 (dd, 1 H), 7.97 - 8.01 (m, 1 H) |
| **157** |  | 8-бром-4-[4-(6-хлор-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | промежуточное соединение 86 и промежуточное соединение 7 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.07 - 2.21 (m, 2 H), 2.26 - 2.35 (m, 2 H), 3.43 - 3.54 (m, 1 H), 3.60 (s, 2 H), 3.7 (s, 3 H), 3.79 - 3.88 (m, 2 H), 7.26 (s, 1 H), 7.41 - 7.48 (m, 1 H), 7.76 (d, 1 H), 7.84 - 7.89 (m, 1 H), 7.95 (d, 1 H), 8.01 (dd, 1 H) |

| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| **158** |  | 8-бром-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | промежуточное соединение 86 и промежуточное соединение 52 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.49 (s, 3 H), 2.00 - 2.12 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 3.44 - 3.56 (m, 2 H), 3.65 - 3.78 (m+s, 5 H), 7.17 - 7.28 (m, 2 H), 7.54 - 7.57 (m, 1 H), 7.58 - 7.63 (m, 1 H), 7.87 (dd, 1 H), 8.00 (dd, 1 H) |
| **159** |  | 8-бром-4-[4-(5-хлор-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | промежуточное соединение 86 и промежуточное соединение 9 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.08 - 2.21 (m, 2 H), 2.26 - 2.36 (m, 2 H), 3.44 - 3.54 (m, 1 H), 3.54 - 3.65 (m, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 3.79 - 3.87 (m, 2 H), 7.26 (s, 1 H), 7.43 - 7.46 (m, 1 H), 7.78 (d, 1 H), 7.83 - 7.89 (m, 2 H), 8.01 (dd, 1 H) |
| **160** |  | 8-бром-4-[4-(5,6-дифтор-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | промежуточное соединение 86 и промежуточное соединение 12 | $^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.07 - 2.19 (m, 2 H), 2.26 - 2.34 (m, 2 H), 3.44 - 3.53 (m, 1 H), 3.55 - 3.65 (m, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 3.79 - 3.87 (m, 2 H), 7.26 (t, 1 H), 7.86 (dd, 1 H), 7.93 (dd, 1 H), 8.01 (dd, 1 H), 8.05 (dd, 1 H) |

| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| **161** |  | 4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-8-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | промежуточное соединение 86 и 2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазол (CAS 51784-03-3) | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.07 - 2.22 (m, 2 H), 2.25 - 2.36 (m, 2 H), 3.42 - 3.53 (m, 1 H), 3.55 - 3.67 (m, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 3.78 - 3.90 (m, 2 H), 7.26 (t, 1 H), 7.33 - 7.43 (m, 2 H), 7.68 - 7.77 (m, 2 H), 7.87 (dd, 1 H), 8.01 (dd, 1 H) |
| **162** |  | 4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-8-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | промежуточное соединение 89 и 2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазол (CAS 51784-03-3) | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.09 - 2.22 (m, 2 H), 2.27 - 2.37 (m, 2 H), 3.43 - 3.53 (m, 1 H), 3.55 - 3.66 (m, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 3.79 - 3.89 (m, 2 H), 7.31 - 7.42 (m, 3 H), 7.69 - 7.76 (m, 2 H), 7.80 - 7.86 (m, 2 H) |

**Пример 163**

**1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3,8-дикарбонитрил**

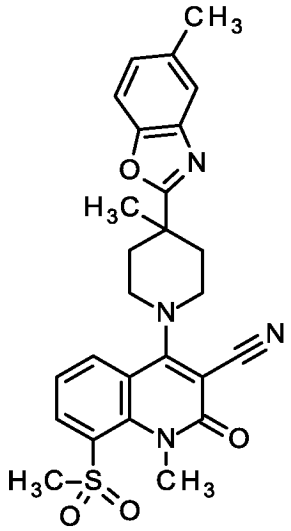


Раствор 50 мг 8-бром-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (102 мкмоль, пример 158), 2.6 мг димера палладий(1-фенилаллил)хлорида (5.1 мкмоль, CAS 12131-44-1), 2.8 мг 1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцена (5.1 мкмоль, CAS 12150-46-8), 14.3 мг цианида цинка (122 мкмоль, CAS 557-21-1) и 35 мкл N,N-диизопропилэтиламина (200 мкмоль) в 1 мл N,N-диметилацетамида продували аргоном и перемешивали в течение 14 часов при 80°C. Добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия, и смесь экстрагировали дихлорметаном (3x). Объединенные органические слои фильтровали через водоотталкивающий фильтр и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: YMC Triart C18, 5 мкм, 150x50 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.1 об.% муравьиной кислоты); градиент: 0.00–0.50 мин 56 % B, 0.51–8.50 мин 56-86 % B) с получением 14.5 мг указанного в заголовке соединения (чистота 99 %, выход 32 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.43 - 1.55 (m, 3 H), 1.99 - 2.13 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 3.44 - 3.59 (m, 2 H), 3.71 (br d, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 7.15 - 7.25 (m, 1 H), 7.38 - 7.47 (m, 1 H), 7.52 - 7.65 (m, 2 H), 8.17 (br t, 2 H).

**Пример 164**

**8-(метансульфонил)-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**

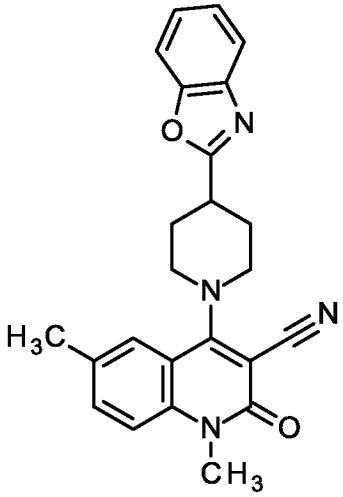


Раствор 100 мг 8-бром-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (193 мкмоль, пример 158) в 1.5 мл ДМСО дегазировали аргоном. К смеси добавляли 31.2 мг метансульфината натрия (290 мкмоль, CAS 20277-69-4), 79 мкл (1S,2S)-циклогексан-1,2-диамина (9.5 мкмоль, CAS 1121-22-8) и 9.7 мг соединения трифторметансульфонат меди(I) - бензол (2:2:1) (19.3 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 110°C. Смесь фильтровали и остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мк, 100x30 мм; подвижная фаза: вода (0.2 об.% водн. аммиака 32 %) / ацетонитрил) с получением 10 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 11 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.49 (s, 3 H), 2.00 - 2.13 (m, 3 H), 2.43 (s, 3 H), 3.48 - 3.58 (m+s, 5 H), 3.58 - 3.64 (m, 3 H), 3.68 - 3.79 (m, 2 H), 7.20 (dd, 1 H), 7.41 (t, 1 H), 7.54 - 7.57 (m, 1 H), 7.58 - 7.63 (m, 1 H), 8.10 (dd, 1 H), 8.40 (dd, 1 H).

**Пример 165**

**4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**

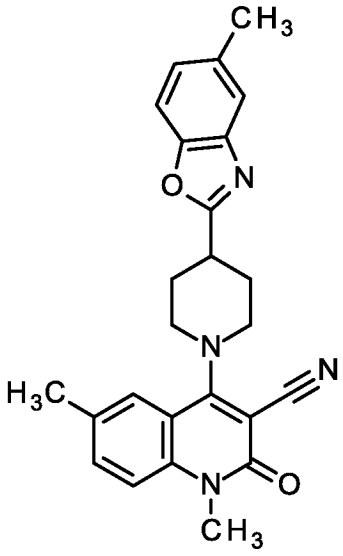


Раствор 150 мг 4-хлор-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (0.61 ммоль, промежуточное соединение 92), 175 мг 2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазола (0.74 ммоль, CAS 51784-03-3) и 0.17 мл триэтиламина (1.2 ммоль) в 6.2 мл 2-пропанола перемешивали в течение 4 ч при 90°C. По прошествии этого времени добавляли воду, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали водой и соляным раствором, и сушили над сульфатом натрия. После упаривания растворителя остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0-3 %) с получением 135 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 53 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.09 - 2.22 (m, 2 H), 2.30 - 2.39 (m, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 3.41 - 3.52 (m, 1 H), 3.53 - 3.66 (m, 5 H), 3.79 - 3.88 (m, 2 H), 7.35 - 7.41 (m, 2 H), 7.47 - 7.51 (m, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.71 - 7.76 (m, 2 H).

**Пример 166**

**1,6-диметил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**

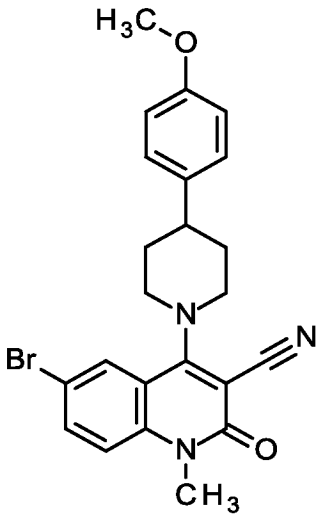


Раствор 150 мг 4-хлор-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (0.61 ммоль, промежуточное соединение 92), 167 мг 5-метил-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазола (0.74 ммоль, CAS 199292-77-8) и 0.17 мл триэтиламина (1.2 ммоль) в 6.2 мл 2-пропанола перемешивали в течение 3 ч при 90°C. По прошествии этого времени добавляли воду, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали водой и соляным раствором, и сушили над сульфатом натрия. После упаривания растворителя остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0-3 %) с получением 185 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 70 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.07 - 2.20 (m, 2 H), 2.26 - 2.36 (m, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 2.44 (s, 3 H), 3.37 - 3.48 (m, 1 H), 3.53 - 3.65 (m+s, 5 H), 3.78 - 3.88 (m, 2 H), 7.16 - 7.22 (m, 1 H), 7.45 - 7.51 (m, 1 H), 7.51 - 7.54 (m, 1 H), 7.55 - 7.62 (m, 2 H), 7.62 - 7.67 (m, 1 H).

**Пример 167**

**6-бром-4-[4-(4-метоксифенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**

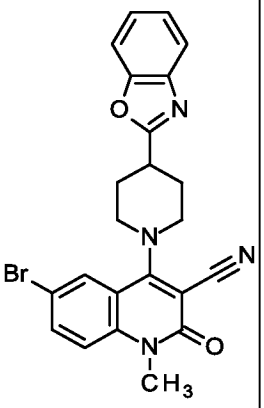
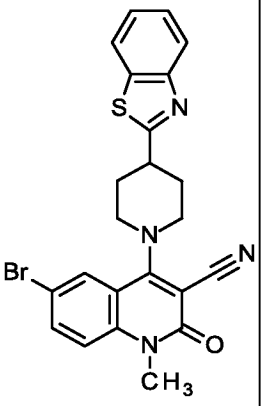
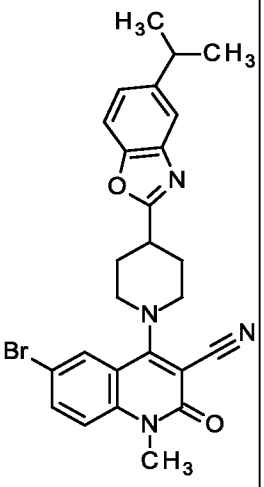


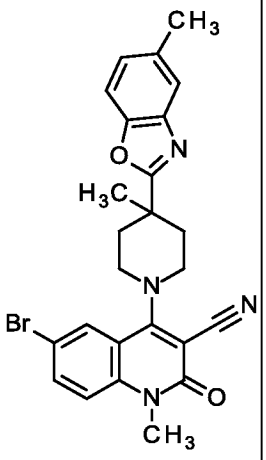
1.30 г 6-бром-4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (4.37 ммоль, промежуточное соединение 95) растворяли в 25 мл 2-пропанола, добавляли 1 г 4-(4-метоксифенил)пиперидина (5.24 ммоль, CAS 67259-62-5) и 2.3 мл N,N-диизопропилэтиламина (13 ммоль), и смесь нагревали в течение 2 ч при 90°C. Реакционную смесь охлаждали до к.т., разбавляли водой, полученное в результате твердое вещество отфильтровывали и сушили в вакууме с получением 1.82 г указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 87 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.81 - 2.00 (m, 4 H), 2.78 - 2.92 (m, 1 H), 3.49 - 3.62 (m, 5 H), 3.74 (s, 3 H), 3.79 - 3.88 (m, 2 H), 6.86 - 6.94 (m, 2 H), 7.22 - 7.32 (m, 2 H), 7.48 - 7.61 (m, 1 H), 7.84 - 8.02 (m, 2 H).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.41 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 452 $[M+H]^+$.

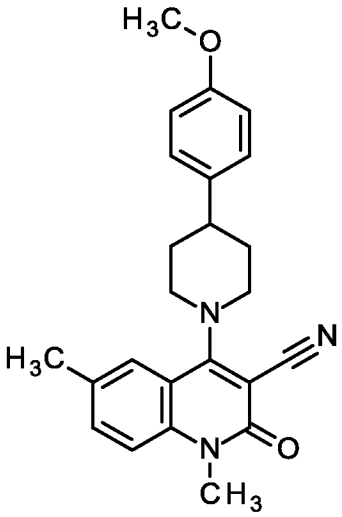
**Таблица 8:** Следующие примеры из таблицы 8 получали из указанных исходных веществ и в соответствии с методикой, приведенной в таблице.

| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| **168** |  | 4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-6-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 167, с промежуточным соединением 95 и 2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазолом (CAS 51784-03-3) | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.04 - 2.22 (m, 2 H), 2.27 - 2.41 (m, 2 H), 3.42 - 3.51 (m, 1 H), 3.53 - 3.70 (m, 5 H), 3.79 - 3.88 (m, 2 H), 7.30 - 7.43 (m, 2 H), 7.49 - 7.61 (m, 1 H), 7.65 - 7.82 (m, 2 H), 7.85 - 8.00 (m, 2 H) |
| **169** |  | 4-[4-(1,3-бензотиазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-6-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 167, с промежуточным соединением 95 и 2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензтиазолом (CAS 51784-73-7) | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.05 - 2.18 (m, 2 H), 2.29 - 2.41 (m, 2 H), 3.52 - 3.70 (m, 6 H), 3.81 - 3.92 (m, 2 H), 7.40 - 7.47 (m, 1 H), 7.48 - 7.59 (m, 2 H), 7.86 - 7.91 (m, 1 H), 7.92 - 7.96 (m, 1 H), 7.98 - 8.03 (m, 1 H), 8.07 - 8.13 (m, 1 H) |
| **170** |  | 6-бром-1-метил-2-оксо-4-{4-[5-(пропан-2-ил)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 153, с промежуточным соединением 95 и промежуточным соединением 6 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.25 (d, 6 H), 2.04 - 2.17 (m, 2 H), 2.27 - 2.35 (m, 2 H), 2.97 - 3.09 (m, 1 H), 3.40 - 3.50 (m, 1 H), 3.54 - 3.67 (m, 5 H), 3.78 - 3.87 (m, 2 H), 7.27 (dd, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.64 (br d, 2 H), 7.87 - 7.95 (m, 2 H) |

| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| 171 |  | 6-бром-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 153, с промежуточным соединением 95 и промежуточным соединением 52 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.50 (s, 3 H), 1.98 - 2.10 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 3.45 - 3.57 (m, 5 H), 3.68 - 3.78 (m, 2 H), 7.20 (dd, 1 H), 7.50 - 7.54 (m, 1 H), 7.55 - 7.58 (m, 1 H), 7.59 - 7.63 (m, 1 H), 7.88 (dd, 1 H), 7.95 (d, 1 H) |

**Пример 172**

**4-[4-(4-метоксифенил)пиперидин-1-ил]-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



К перемешиваемому раствору 100 мг 6-бром-4-[4-(4-метоксифенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (221 мкмоль, пример 167) в 3.5 мл дегазированного ТГФ добавляли 37.7 мг 2,4,4,5,5-пентаметил-1,3,2-диоксаборолана (265 мкмоль, CAS 94242-85-0), 800 мкл фосфата калия (0.50 М раствор в воде, 400 мкмоль) и 26.1 мг хлор(2-дициклогексилфосфино-2,4,6-триизопропил-1,1-бифенил)[2-(2-амино-1,1-бифенил)]палладия(II) (33.2 мкмоль, CAS1310584-14-5). Смесь перемешивали в течение ночи при 70°C. По прошествии этого времени

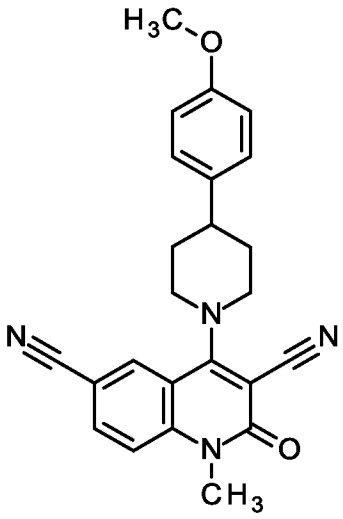
добавляли воду, и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном (2x). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.1 об.% муравьиной кислоты) с градиентом) с получением 26,4 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 29 %).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.36 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 389 $[M+H]^+$.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.85 - 1.99 (m, 4 H), 2.42 (s, 3 H), 2.83 (dt, 1 H), 3.45 - 3.54 (m, 2 H), 3.56 (s, 3 H), 3.74 (s, 3 H), 3.77 - 3.88 (m, 2 H), 6.85 - 6.95 (m, 2 H), 7.22 - 7.32 (m, 2 H), 7.46 - 7.53 (m, 1 H), 7.54 - 7.62 (m, 1 H), 7.64 - 7.72 (m, 1 H).

**Пример 173**

**4-[4-(4-метоксифенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3,6-дикарбонитрил**



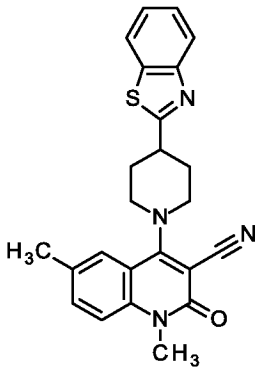
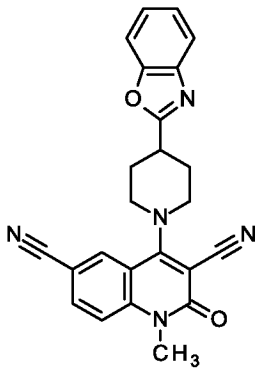
К 100 мг 6-бром-4-[4-(4-метоксифенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (221 мкмоль, пример 167) в 2 мл N,N-диметилацетамида добавляли 99.0 мг цианида меди(I) (1.11 ммоль), и смесь перемешивали в течение 12 ч при 150°C в микроволновой печи. Смесь охлаждали до к.т., фильтровали и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.1 об.% муравьиной кислоты) с градиентом). Загрязненный продукт кристаллизовали из этанола. Осадок собирали путем фильтрования и сушили в вакууме с

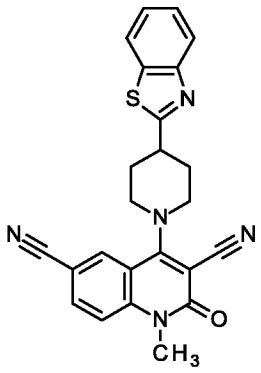
получением 5.7 мг указанного в заголовке соединения (чистота 90 %, выход 5 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.80 - 2.03 (m, 4 H), 2.75 - 2.90 (m, 1 H), 3.50 - 3.63 (m, 5 H), 3.74 (s, 3 H), 3.86 (br d, 2 H), 6.86 - 6.95 (m, 2 H), 7.28 (d, 2 H), 7.69 - 7.76 (m, 1 H), 8.06 - 8.16 (m, 1 H), 8.23 - 8.31 (m, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.23 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 399 $[M+H]^+$.

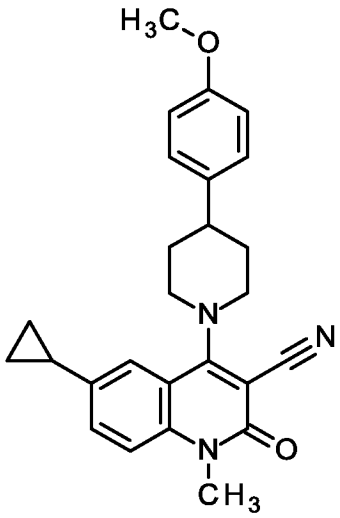
**Таблица 9:** Следующие примеры из таблицы 9 получали из указанных исходных веществ и в соответствии с методикой, приведенной в таблице.

| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| **174** |  | 4-[4-(1,3-бензотиазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 172, с примером 169 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.04 - 2.21 (m, 2 H), 2.29 - 2.35 (m, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 3.51 - 3.67 (m, 6 H), 3.81 - 3.94 (m, 2 H), 7.39 - 7.70 (m, 5 H), 7.95 - 8.07 (m, 1 H), 8.06 - 8.17 (m, 1 H) |
| **175** |  | 4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3,6-дикарбонитрил | По аналогии с примером 173, с примером 168 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.13 - 2.26 (m, 2 H), 2.32 - 2.34 (m, 2 H), 3.42 - 3.52 (m, 1 H), 3.57 - 3.60 (m, 3 H), 3.61 - 3.71 (m, 2 H), 3.83 - 3.92 (m, 2 H), 7.36 - 7.43 (m, 2 H), 7.70 - 7.77 (m, 3 H), 8.08 - 8.17 (m, 1 H), 8.23 - 8.27 (m, 1 H)<br>ЖХ-МС (Метод 3): $R_t$ = 1.08 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 410 $[M+H]^+$ |

| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| 176 |  | 4-[4-(1,3-бензотиазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3,6-дикарбонитрил | По аналогии с примером 173, с примером 169 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.12 - 2.25 (m, 2 H), 2.30 - 2.35 (m, 2 H), 3.51 - 3.61 (m, 4 H), 3.62 - 3.72 (m, 2 H), 3.84 - 3.96 (m, 2 H), 7.39 - 7.46 (m, 1 H), 7.47 - 7.57 (m, 1 H), 7.67 - 7.77 (m, 1 H), 7.97 - 8.05 (m, 1 H), 8.09 - 8.14 (m, 2 H), 8.21 - 8.31 (m, 1 H) |

**Пример 177**

**6-циклопропил-4-[4-(4-метоксифенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



К перемешиваемому раствору 100 мг 6-бром-4-[4-(4-метоксифенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (221 мкмоль, пример 167) в 4.0 мл дегазированного ТГФ добавляли 74.3 мг 2-циклопропил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (442 мкмоль, CAS 126689-01-8), 1.1 мл фосфата калия (0.50 М раствор в воде, 550 мкмоль) и 26.1 мг хлор(2-дициклогексилфосфино-2,4,6-триизопропил-1,1-бифенил)[2-(2-амино-1,1-бифенил)]палладия(II) (33.2 мкмоль). Смесь перемешивали в течение ночи при 70°C. По прошествии этого времени добавляли воду, и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном (2x).

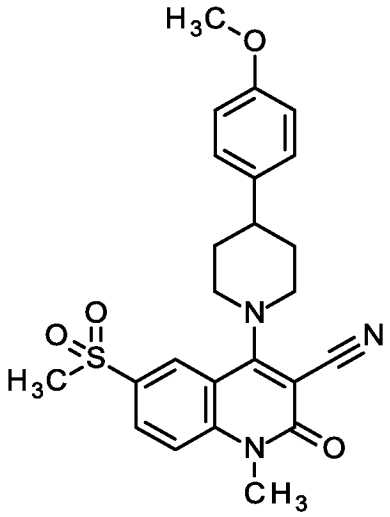
Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.1 об.% муравьиной кислоты) с градиентом) с получением 38.9 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 40 %).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.42 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 415 $[M+H]^+$.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 0.68 - 0.74 (m, 2 H), 0.98 - 1.06 (m, 2 H), 1.83 - 2.01 (m, 4 H), 2.03 - 2.15 (m, 1 H), 2.77 - 2.92 (m, 1 H), 3.46 - 3.58 (m, 5 H), 3.74 (s, 3 H), 3.77 - 3.88 (m, 2 H), 6.85 - 6.96 (m, 2 H), 7.24 - 7.30 (m, 2 H), 7.40 - 7.51 (m, 2 H), 7.51 - 7.57 (m, 1 H).

**Пример 178**

**6-(метансульфонил)-4-[4-(4-метоксифенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



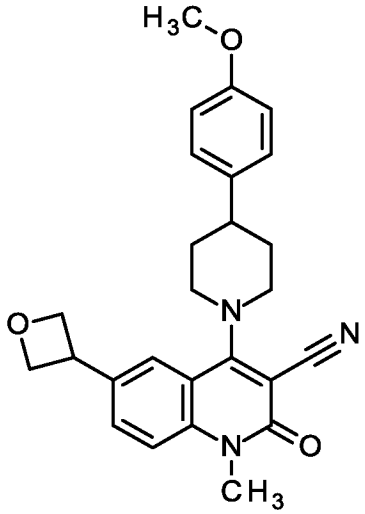
Раствор 100 мг 6-бром-4-[4-(4-метоксифенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (221 мкмоль, пример 167) в 4 мл ДМСО дегазировали аргоном. К смеси добавляли 33.9 мг метансульфината натрия (332 мкмоль, CAS 20277-69-4), 11 мкл (1S,2S)-циклогексан-1,2-диамина (91 мкмоль, CAS 1121-22-8) и 4.2 мг соединения трифторметансульфонат меди(I) - бензол (2:2:1) (22.1 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 110°C. Смесь фильтровали и остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.1 об.% муравьиной кислоты) с градиентом) с получением 36 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 34 %).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.10 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 452 $[M+H]^+$.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.82 - 2.03 (m, 4 H), 2.82 - 2.97 (m, 1 H), 3.29 (s, 3 H), 3.52 - 3.64 (m, 5 H), 3.74 (s, 3 H), 3.86 - 3.95 (m, 2 H), 6.90 - 6.95 (m, 2 H), 7.20 - 7.27 (m, 2 H), 7.77 - 7.84 (m, 1 H), 8.17 - 8.22 (m, 1 H), 8.32 - 8.37 (m, 1 H).

**Пример 179**

**4-[4-(4-метоксифенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-6-(оксетан-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



100 мг 6-бром-4-[4-(4-метоксифенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (221 мкмоль, пример 167), 4.96 мг гексафторфосфата бис{3,5-дифтор-2-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]фенил}иридия(I) (4.42 мкмоль), 68 мкл трис(триметилсилил)силана (220 мкмоль) и 141 мг карбоната натрия (1.33 ммоль) суспендировали в 4.0 мл трифтортолуола. В отдельной пробирке 240 мкг аддукта хлорид никеля(II) - диметоксиэтан (1,1 мкмоль) и 300 мкг 4,4'ди-*трет*-бутил-2,2'-бипиридина (1.1 мкмоль) солюбилизировали в 2.0 мл N,N-диметилацетамида, и перемешивали в течение 5 мин. Раствор катализатора с помощью шприца вводили в закупоренную реакционную пробирку и через раствор барботировали аргон в течение еще 5 мин. Затем добавляли 83 мкл 3-бромоксетана (990 мкмоль, CAS 39267-79-3). Вслед за этим пробирку для микроволновой обработки, помещенную на водяную баню для того, чтобы поддерживать температуру ниже 35°C, облучали в течение 20 ч двумя 40 Вт светодиодными светильниками для аквариума Kessil (40 Вт каждый, расстояние 4 см). Реакционную смесь очищали

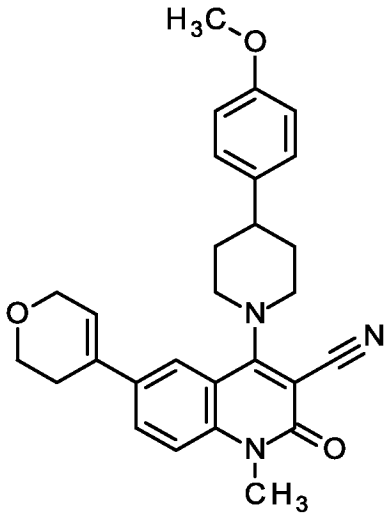
с помощью ОФ–ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мк, 100x30 мм; подвижная фаза: вода (0.2 об.% водн. аммиака 32 %) / ацетонитрил) с градиентом) с получением 44.1 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 44 %).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.20 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 431 $[M+H]^+$.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.85 - 2.01 (m, 4 H), 2.80 - 2.92 (m, 1 H), 3.48 - 3.62 (m, 5 H), 3.74 (s, 3 H), 3.86 (br d, 2 H), 4.30 - 4.43 (m, 1 H), 4.61 (t, 2 H), 5.01 (dd, 2 H), 6.86 - 6.95 (m, 2 H), 7.21 - 7.31 (m, 2 H), 7.53 - 7.65 (m, 1 H), 7.78 - 7.94 (m, 2 H).

**Пример 180**

**6-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-4-[4-(4-метоксифенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



К перемешиваемому раствору 100 мг 6-бром-4-[4-(4-метоксифенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (221 мкмоль, пример 167) в 3.5 мл дегазированного ТГФ добавляли 55.7 мг 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пирана (265 мкмоль, CAS 287944-16-5), 800 мкл фосфата калия (0.50 М раствор в воде, 400 мкмоль) и 26.1 мг хлор(2-дициклогексилфосфино-2′,4′,6′-триизопропил-1,1′-бифенил)[2-(2′-амино-1,1′-бифенил)]палладия(II) (33.2 мкмоль, CAS 1310584-14-5). Смесь перемешивали в течение ночи при к.т. Добавляли воду, и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном (2x). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ

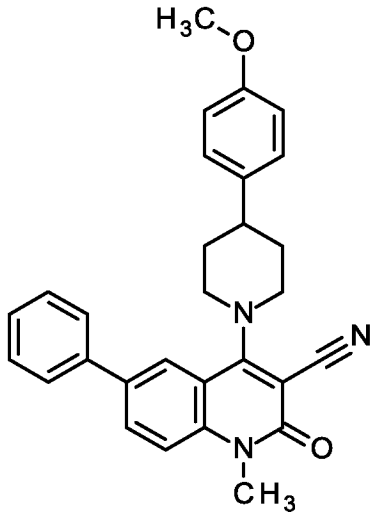
(силикагель, дихлорметан / этанол; 95:5) с получением 14 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 14 %).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.28 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 456 $[M+H]^+$.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.83 - 2.03 (m, 4 H), 2.52 - 2.56 (m, 2 H), 2.80 - 2.92 (m, 1 H), 3.48 - 3.62 (m, 5 H), 3.74 (s, 3 H), 3.82 - 3.92 (m, 4 H), 4.21 - 4.31 (m, 2 H), 6.36 - 6.47 (m, 1 H), 6.86 - 6.95 (m, 2 H), 7.21 - 7.31 (m, 2 H), 7.53 - 7.60 (m, 1 H), 7.77 - 7.84 (m, 1 H), 7.86 - 7.96 (m, 1 H).

**Пример 181**

**4-[4-(4-метоксифенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-6-фенил-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



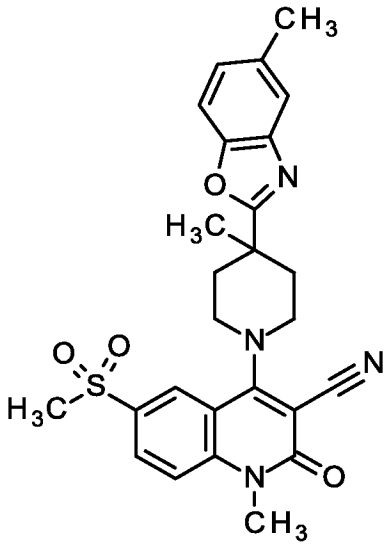
К перемешиваемому раствору 100 мг 6-бром-4-[4-(4-метоксифенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (221 мкмоль, пример 167) в 3.5 мл дегазированного ТГФ добавляли 32.3 мг фенилбороновой кислоты (265 мкмоль; CAS 98-80-6), 800 мкл фосфата калия (0.50 М раствор в воде, 400 мкмоль) и 26.1 мг хлор(2-дициклогексилфосфино-2′,4′,6′-триизопропил-1,1′-бифенил)[2-(2′-амино-1,1′-бифенил)]палладия(II) (33.2 мкмоль, CAS 1310584-14-5). Смесь перемешивали в течение ночи при 70°C. По прошествии этого времени добавляли воду, и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном (2x). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (силикагель, гексан / этилацетат; 4:6) с получением 42 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 41 %).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.44 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 450 $[M+H]^+$.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.85 - 2.04 (m, 4 H), 2.81 - 2.93 (m, 1 H), 3.52 - 3.65 (m, 5 H), 3.73 (s, 3 H), 3.91 - 3.99 (m, 2 H), 6.85 - 6.96 (m, 2 H), 7.23 - 7.30 (m, 2 H), 7.36 - 7.44 (m, 1 H), 7.48 - 7.55 (m, 2 H), 7.64 - 7.69 (m, 1 H), 7.70 - 7.76 (m, 2 H), 8.03 - 8.12 (m, 2 H).

**Пример 182**

**6-(метансульфонил)-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**

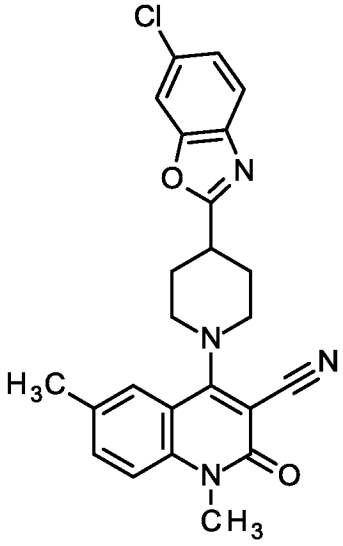


Раствор 100 мг 6-бром-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (193 мкмоль, пример 171) в 1.5 мл ДМСО дегазировали аргоном. К смеси добавляли 31.2 мг метансульфината натрия (290 мкмоль, CAS 20277-69-4), 79 мкл (1S,2S)-циклогексан-1,2-диамина (9.5 мкмоль, CAS 1121-22-8) и 9.7 мг соединения трифторметансульфонат меди(I) - бензол (2:2:1) (19.3 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 110°C. Смесь фильтровали и остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.2 об.% аммиака 32 %) с градиентом) с получением 30 мг указанного в заголовке соединения (чистота 98 %, выход 31 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.50 (s, 3 H), 1.96 - 2.10 (m, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 3.29 (s, 3 H), 3.51 - 3.64 (m+s, 5 H), 3.76 - 3.88 (m, 2 H), 7.18 - 7.24 (m, 1 H), 7.55 - 7.64 (m, 2 H), 7.79 (d, 1 H), 8.18 (dd, 1 H), 8.29 (d, 1 H).

**Пример 183**

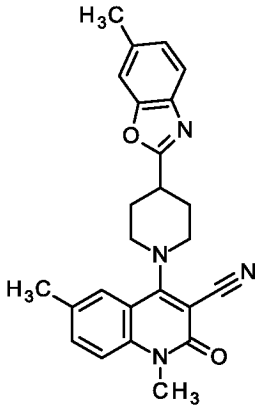
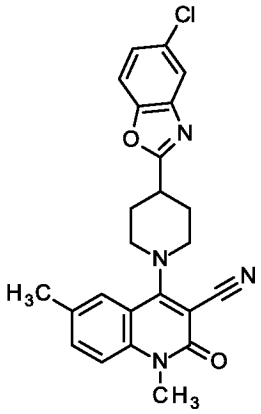
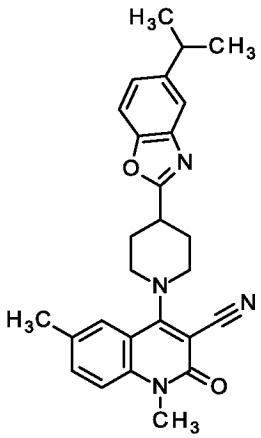
**4-[4-(6-хлор-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**

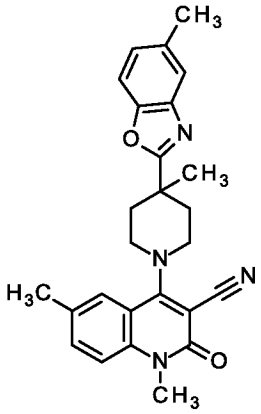
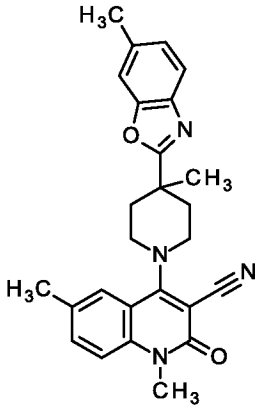
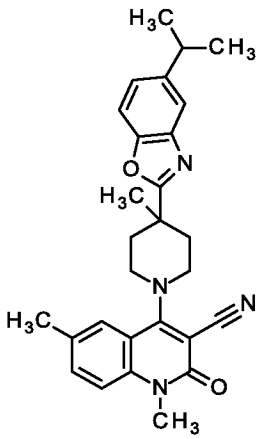


Раствор 120 мг 4-хлор-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (0.49 ммоль, промежуточное соединение 92), 146 мг 6-хлор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазола (0.59 ммоль, промежуточное соединение 7) и 0.14 мл триэтиламина (0.98 ммоль) в 4.9 мл 2-пропанола перемешивали в течение 4 ч при 90°C. По прошествии этого времени добавляли воду, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали водой и соляным раствором, сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.2 об.% аммиака 32 %) с градиентом) с получением 58 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 26 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.08 - 2.21 (m, 2 H), 2.28 - 2.37 (m, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 3.43 - 3.53 (m, 1 H), 3.53 - 3.65 (m+s, 5 H), 3.83 (br d, 2 H), 7.41 - 7.46 (m, 1 H), 7.46 - 7.52 (m, 1 H), 7.55 - 7.60 (m, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.76 (d, 1 H), 7.95 (d, 1 H).

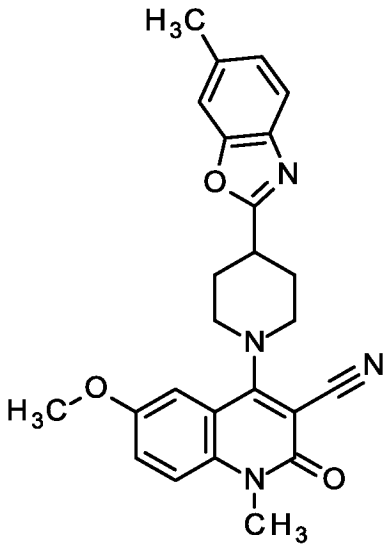
**Таблица 10:** Следующие примеры из таблицы 10 получали из указанных исходных веществ и в соответствии с методикой, приведенной в примере 183.

| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| **184** |  | 1,6-диметил-4-[4-(6-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | промежуточное соединение 92 и 6-метил-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазол (CAS 951921-15-6) | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.07 - 2.20 (m, 2 H), 2.27 - 2.36 (m, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 2.44 (s, 3 H), 3.37 - 3.48 (m, 1 H), 3.52 - 3.64 (m+s, 5 H), 3.77 - 3.88 (m, 2 H), 7.18 (dd, 1 H), 7.45 - 7.51 (m, 1 H), 7.51 - 7.54 (m, 1 H), 7.55 - 7.65 (m, 3 H) |
| **185** |  | 4-[4-(5-хлор-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | промежуточное соединение 92 и промежуточное соединение 9 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.08 - 2.21 (m, 2 H), 2.30 - 2.38 (m, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 3.43 - 3.53 (m, 1 H), 3.53 - 3.65 (m+s, 5 H), 3.78 - 3.88 (m, 2 H), 7.42 - 7.46 (m, 1 H), 7.46 - 7.51 (m, 1 H), 7.55 - 7.60 (m, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.78 (d, 1 H), 7.87 (d, 1 H) |
| **186** |  | 1,6-диметил-2-оксо-4-{4-[5-(пропан-2-ил)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | промежуточное соединение 92 и промежуточное соединение 6 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.25 (d, 6 H), 2.08 - 2.21 (m, 2 H), 2.26 - 2.36 (m, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 2.97 - 3.09 (m, 1 H), 3.39 - 3.49 (m, 1 H), 3.53 - 3.65 (m+s, 5 H), 3.78 - 3.88 (m, 2 H), 7.27 (dd, 1 H), 7.47 - 7.50 (m, 1 H), 7.56 - 7.64 (m, 4 H) |

| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| **187** |  | 1,6-диметил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | промежуточное соединение 92 и промежуточное соединение 52 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.50 (s, 3 H), 2.00 - 2.12 (m, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 2.43 (s, 3 H), 3.44 - 3.57 (m+s, 5 H), 3.68 - 3.79 (m, 2 H), 7.20 (dd, 1 H), 7.47 (d, 1 H), 7.53 - 7.58 (m, 2 H), 7.60 (d, 1 H), 7.64 (s, 1 H) |
| **188** |  | 1,6-диметил-4-[4-метил-4-(6-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | промежуточное соединение 92 и промежуточное соединение 96 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.50 (s, 3 H), 2.02 - 2.12 (m, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 2.44 (s, 3 H), 3.44 - 3.57 (m, 5 H), 3.68 - 3.78 (m, 2 H), 7.17 - 7.22 (m, 1 H), 7.44 - 7.49 (m, 1 H), 7.54 - 7.65 (m, 4 H) |
| **189** |  | 1,6-диметил-4-{4-метил-4-[5-(пропан-2-ил)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | промежуточное соединение 92 и промежуточное соединение 11 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.25 (d, 6 H), 1.49 (s, 3 H), 2.06 (br s, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 2.97 - 3.09 (m, 1 H), 3.45 - 3.57 (m+s, 5 H), 3.69 - 3.79 (m, 2 H), 7.28 (dd, 1 H), 7.45 - 7.49 (m, 1 H), 7.53 - 7.59 (m, 1 H), 7.60 - 7.67 (m, 3 H) |

**Пример 190**

**6-метокси-1-метил-4-[4-(6-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**

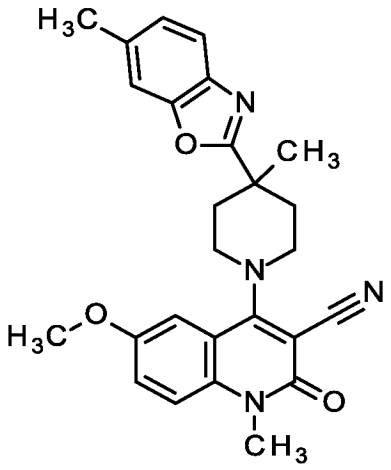


Раствор 100 мг 4-хлор-6-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (0.4 ммоль, промежуточное соединение 99), 104 мг 6-метил-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазола (0.48 ммоль, CAS 951921-15-6) и 0.11 мл триэтиламина (0.8 ммоль) в 5.7 мл 2-пропанола перемешивали в течение 5 ч при 90°C. По прошествии этого времени добавляли воду, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали водой и соляным раствором, сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.2 об.% аммиака 32 %) с градиентом) с получением 72 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 40 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.03 - 2.18 (m, 2 H), 2.30 - 2.38 (m, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 3.39 - 3.49 (m, 1 H), 3.54 - 3.64 (m+s, 5 H), 3.78 - 3.89 (m+s, 5 H), 7.18 (dd, 1 H), 7.24 (d, 1 H), 7.38 - 7.42 (m, 1 H), 7.51 - 7.57 (m, 2 H), 7.57 - 7.63 (m, 1 H).

**Пример 191**

**6-метокси-1-метил-4-[4-метил-4-(6-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**

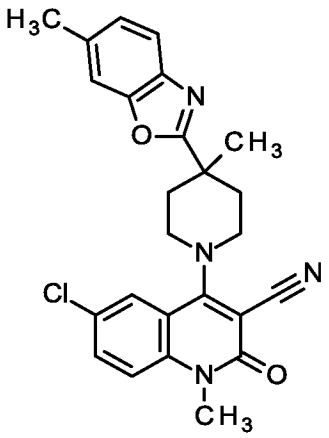


Раствор 100 мг 4-хлор-6-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (0.4 ммоль, промежуточное соединение 99), 111 мг 6-метил-2-(4-метилпиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазола (0.48 ммоль, промежуточное соединение 95) и 0.11 мл триэтиламина (0.8 ммоль) в 5.7 мл 2-пропанола перемешивали в течение 4 ч при 90°C. По прошествии этого времени добавляли воду, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали водой и соляным раствором, сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.2 об.% аммиака 32 %) с градиентом) с получением 12 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 6 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.50 (s, 3 H), 2.00 - 2.11 (m, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 3.41 - 3.52 (m, 2 H), 3.53 - 3.59 (m, 3 H), 3.68 - 3.78 (m, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 7.17 - 7.22 (m, 1 H), 7.23 - 7.29 (m, 1 H), 7.40 (dd, 1 H), 7.52 - 7.55 (m, 2 H), 7.63 (d, 1 H).

**Пример 192**

**6-хлор-1-метил-4-[4-метил-4-(6-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**

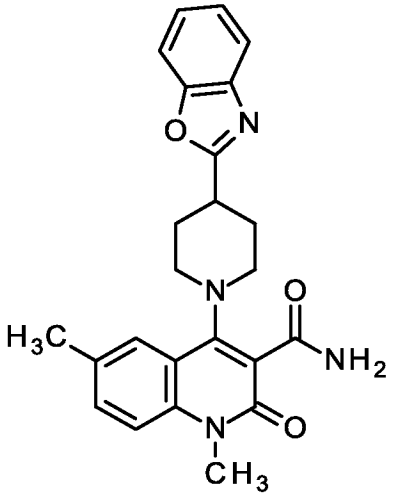


Раствор 90 мг 4,6-дихлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (0.36 ммоль, промежуточное соединение 100), 98 мг 6-метил-2-(4-метилпиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазола (0.43 ммоль, промежуточное соединение 95) и 0.1 мл триэтиламина (0.7 ммоль) в 5 мл 2-пропанола перемешивали в течение 3 ч при 90°C. По прошествии этого времени добавляли воду, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали водой и соляным раствором, сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Остаток перемешивали в ДМСО, и через 24 ч наблюдали появление осадка, который затем собирали путем фильтрования и промывали этилацетатом с получением 60 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 36 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.51 (s, 3 H), 2.02 - 2.14 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 3.52 - 3.64 (m, 2 H), 3.81 - 3.91 (m, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 7.20 (dd, 1 H), 7.30 (d, 1 H), 7.52 - 7.56 (m, 2 H), 7.63 (d, 1 H), 7.83 (d, 1 H).

**Пример 193**

**4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид**

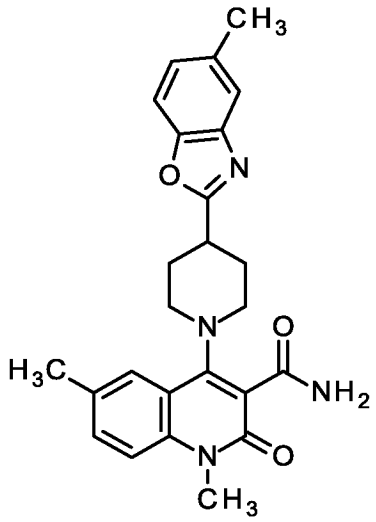


75 мг 4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (пример 165, 179 мкмоль), 10 мг ацетата палладия(II) (45 мкмоль) и 117.2 мг ацетальдоксима (1.72 ммоль) перемешивали в 10 мл этанола в течение 4 ч при 80°C. Реакционную смесь разбавляли водой, два раза экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над сульфатом натрия и растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.2 об.% аммиака 32 %) с градиентом) с получением 38 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 48 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.04 - 2.17 (m, 2 H), 2.20 - 2.29 (m, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 3.11 - 3.29 (m, 3 H), 3.36 - 3.44 (m, 2 H), 3.57 (s, 3 H), 7.34 - 7.42 (m, 2 H), 7.42 - 7.51 (m, 3 H), 7.66 - 7.77 (m, 4 H).

**Пример 194**

**1,6-диметил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид**

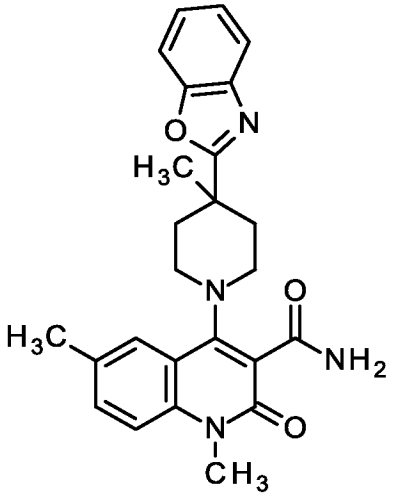


90 мг 1,6-диметил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (пример 166, 207 мкмоль), 11.6 мг ацетата палладия(II) (52 мкмоль) и 122.4 мг ацетальдоксима (2.08 ммоль) перемешивали в 11 мл этанола в течение 4 ч при 80°C. Реакционную смесь разбавляли водой, два раза экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над сульфатом натрия и растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.2 об.% аммиака 32 %) с градиентом) с получением 100 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.02 - 2.15 (m, 2 H), 2.19 - 2.27 (m, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 2.44 (s, 3 H), 3.14 - 3.26 (m, 3 H), 3.35 - 3.35 (m, 1 H), 3.35 - 3.43 (m, 2 H), 3.57 (s, 3 H), 7.16 - 7.21 (m, 1 H), 7.41 - 7.49 (m, 3 H), 7.52 (d, 1 H), 7.59 (d, 1 H), 7.68 (s, 2 H).

**Пример 195**

**4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)-4-метилпиперидин-1-ил]-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид**

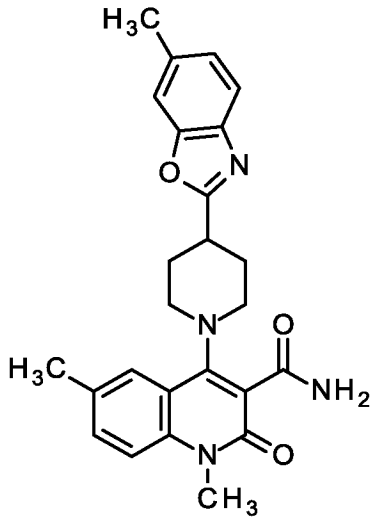


70 мг 4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)-4-метилпиперидин-1-ил]-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (пример 214, 161 мкмоль), 9 мг ацетата палладия(II) (40 мкмоль) и 95 мг ацетальдоксима (1.6 ммоль) перемешивали в 8.9 мл этанола в течение 4 ч при 80°C. Реакционную смесь разбавляли водой, два раза экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над сульфатом натрия и растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.2 об.% аммиака 32 %) с градиентом) с получением 42 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 57 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.47 (s, 3 H), 2.02 (br d, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 3.05 - 3.16 (m, 2 H), 3.54 (s, 3 H), 7.34 - 7.48 (m, 5 H), 7.53 - 7.60 (m, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.71 - 7.82 (m, 2 H).

**Пример 196**

**1,6-диметил-4-[4-(6-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид**

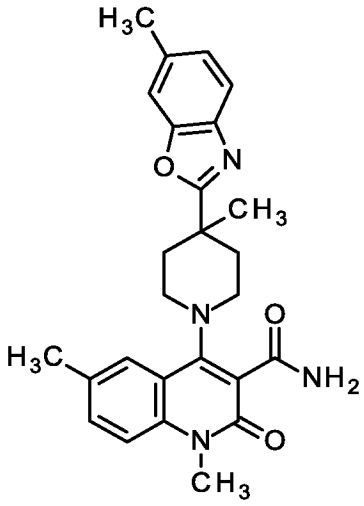


170 мг 1,6-диметил-4-[4-(6-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (пример 184, 392 мкмоль), 22 мг ацетата палладия(II) (98 мкмоль) и 232 мг ацетальдоксима (4 ммоль) перемешивали в 22 мл этанола в течение 4 ч при 80°C. Реакционную смесь разбавляли водой, два раза экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над сульфатом натрия и растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.2 об.% аммиака 32 %) с градиентом) с получением 75 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 42 %).

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.04 - 2.13 (m, 2 H), 2.23 (br dd, 2 H), 2.40 - 2.43 (m, 3 H), 2.44 (s, 3 H), 3.15 - 3.24 (m, 3 H), 3.38 (br d, 2 H), 3.56 (s, 3 H), 7.18 (dd, 1 H), 7.41 - 7.48 (m, 3 H), 7.51 - 7.53 (m, 1 H), 7.59 (d, 1 H), 7.68 (s, 2 H).

**Пример 197**

**1,6-диметил-4-[4-метил-4-(6-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид**

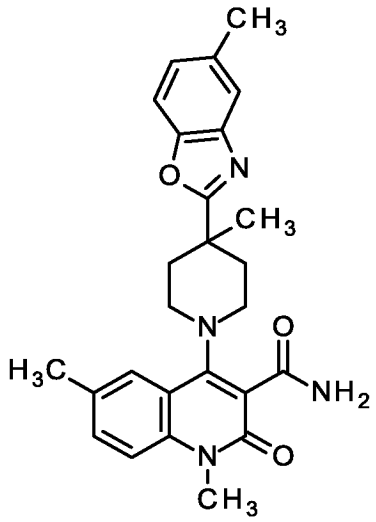


170 мг 1,6-диметил-4-[4-метил-4-(6-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (пример 188, 379 мкмоль), 21 мг ацетата палладия(II) (95 мкмоль) и 224 мг ацетальдоксима (3.8 ммоль) перемешивали в 21 мл этанола в течение 4 ч при 80°C. Реакционную смесь разбавляли водой, два раза экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над сульфатом натрия и растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.2 об.% аммиака 32 %) с градиентом) с получением 130 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 73 %).

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.45 (s, 3 H), 1.95 - 2.04 (m, 2 H), 2.41 - 2.48 (m+2s, 8 H), 3.09 (br s, 2 H), 3.23 - 3.32 (m, 2 H), 3.54 (s, 3 H), 7.16 - 7.21 (m, 1 H), 7.37 - 7.40 (m, 1 H), 7.40 - 7.43 (m, 1 H), 7.43 - 7.47 (m, 1 H), 7.53 - 7.57 (m, 2 H), 7.61 (d, 1 H), 7.69 (s, 1 H).

**Пример 198**

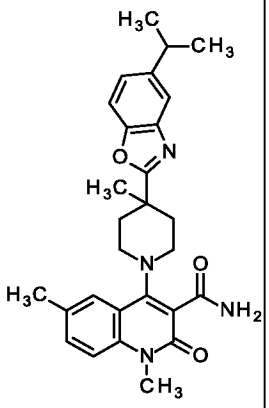
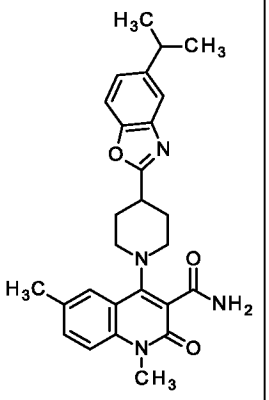
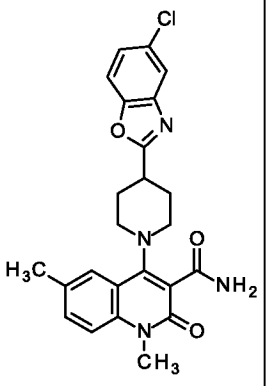
**1,6-диметил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид**

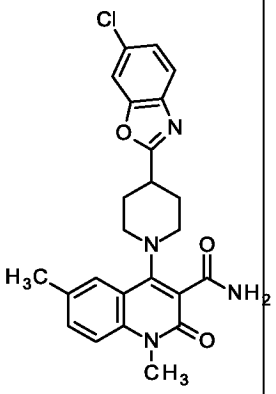
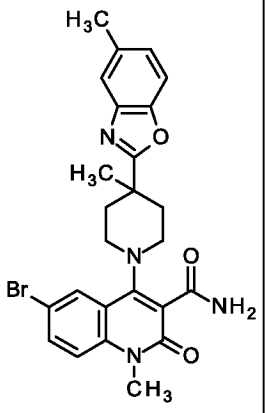
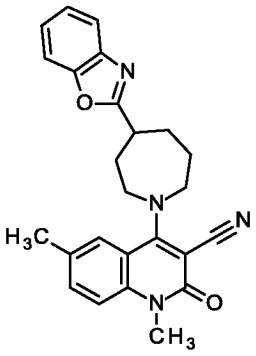


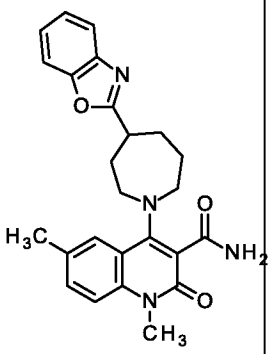
140 мг 1,6-диметил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (пример 187, 312 мкмоль), 17.5 мг ацетата палладия(II) (78 мкмоль) и 184 мг ацетальдоксима (3.1 ммоль) перемешивали в 17 мл этанола в течение 4 ч при 80°C. Реакционную смесь разбавляли водой, два раза экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над сульфатом натрия и растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.2 об.% аммиака 32 %) с градиентом) с получением 45 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 31 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.45 (s, 3 H), 1.99 (br s, 2 H), 2.43 (m+s, 8 H), 3.09 (br s, 2 H), 3.23 - 3.32 (m, 2 H), 3.54 (s, 3 H), 7.17 - 7.21 (m, 1 H), 7.37 - 7.40 (m, 1 H), 7.40 - 7.43 (m, 1 H), 7.43 - 7.47 (m, 1 H), 7.51 - 7.57 (m, 2 H), 7.57 - 7.62 (m, 1 H), 7.69 (s, 1 H).

**Таблица 11:** Следующие примеры из таблицы 11 получали из указанных исходных веществ и в соответствии с методикой, приведенной в таблице.

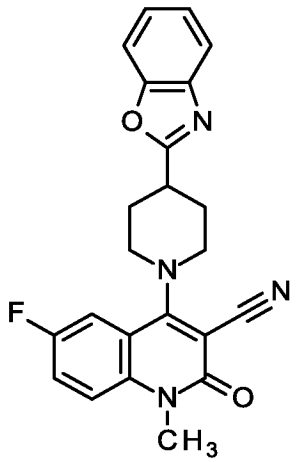
| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| **199** |  | 1,6-диметил-4-{4-метил-4-[5-(пропан-2-ил)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид | По аналогии с примером 198, с примером 189 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.26 (d, 6 H), 1.45 (s, 3 H), 1.95 - 2.06 (m, 2 H), 2.40 – 2.49 (m+s, 5 H, частично перекрывается с сигналом ДМСО), 3.15 (s, 3 H), 3.25 - 3.32 (m, 2 H), 3.54 (s, 3 H), 7.26 (dd, 1 H), 7.37 - 7.43 (m, 2 H), 7.43 - 7.48 (m, 1 H), 7.54 - 7.59 (m, 1 H), 7.59 - 7.64 (m, 2 H), 7.69 (s, 1 H) |
| **200** |  | 1,6-диметил-2-оксо-4-{4-[5-(пропан-2-ил)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид | По аналогии с примером 198, с примером 186 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.25 (d, 6 H), 2.03 - 2.16 (m, 2 H), 2.18 - 2.28 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 2.97 - 3.08 (m, 1 H), 3.15 - 3.26 (m, 3 H), 3.35 - 3.43 (m, 2 H), 3.57 (s, 3 H), 7.24 - 7.29 (m, 1 H), 7.41 - 7.48 (m, 3 H), 7.58 - 7.61 (m, 2 H), 7.68 (s, 2 H) |
| **201** |  | 4-[4-(5-хлор-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид | По аналогии с примером 198, с примером 185 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.04 - 2.17 (m, 2 H), 2.20 - 2.29 (m, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 3.14 - 3.31 (m, 3 H), 3.35 - 3.43 (m, 2 H), 3.57 (s, 3 H), 7.41 - 7.49 (m, 4 H), 7.68 (br s, 2 H), 7.77 (d, 1 H), 7.86 (d, 1 H) |

| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| **202** |  | 4-[4-(6-хлор-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид | По аналогии с примером 198, с примером 183 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.04 - 2.16 (m, 2 H), 2.20 - 2.28 (m, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 3.14 - 3.30 (m, 3 H), 3.35 - 3.43 (m, 2 H), 3.57 (s, 3 H), 7.41 - 7.48 (m, 4 H), 7.68 (s, 2 H), 7.76 (d, 1 H), 7.94 (d, 1 H) |
| **203** |  | 6-бром-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид | По аналогии с примером 198, с примером 171 | $^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.45 (s, 3 H), 1.92 - 2.02 (m, 2 H), 2.40 - 2.48 (m+s, 5 H), 3.04 - 3.13 (m, 2 H), 3.24 - 3.31 (m, 2 H), 3.55 (s, 3 H), 7.17 - 7.22 (m, 1 H), 7.45 - 7.48 (m, 1 H), 7.48 - 7.51 (m, 1 H), 7.53 - 7.55 (m, 1 H), 7.57 - 7.64 (m, 2 H), 7.76 (s, 1 H), 7.97 (d, 1 H) |
| **204** |  | 4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)азепан-1-ил]-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 183, с промежуточным соединением 92 и промежуточным соединением 56 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.93 - 2.18 (m, 3 H), 2.20 - 2.31 (m, 1 H), 2.34 - 2.46 (m, 5 H), 3.46 - 3.54 (m, 1 H), 3.54 - 3.58 (m, 3 H), 3.62 - 3.70 (m, 1 H), 3.73 - 3.86 (m, 2 H), 3.86 - 3.96 (m, 1 H), 7.32 - 7.40 (m, 2 H), 7.46 - 7.50 (m, 1 H), 7.54 - 7.58 (m, 1 H), 7.66 - 7.74 (m, 2 H), 7.74 - 7.78 (m, 1 H) |

| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| **205** |  | 4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)азепан-1-ил]-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид | По аналогии с примером 198, с примером 204 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.86 - 1.98 (m, 2 H), 2.04 - 2.24 (m, 2 H), 2.25 - 2.36 (m, 3 H), 2.38 - 2.42 (m, 3 H), 3.39 - 3.51 (m, 3 H), 3.58 (s, 3 H), 7.31 - 7.40 (m, 2 H), 7.43 - 7.48 (m, 3 H), 7.63 (br d, 1 H), 7.67 - 7.75 (m, 3 H) |

**Пример 206**

**4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-6-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



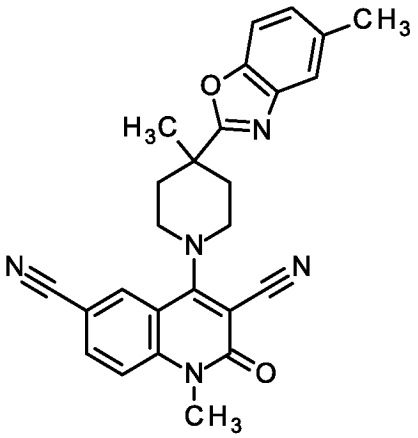
120 мг 4-хлор-6-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (507 мкмоль, промежуточное соединение 103) растворяли в 3.4 мл 2-пропанола, добавляли 260 мкл N,N-диизопропилэтиламина (1.5 ммоль) и 130 мг 2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазола (609 мкмоль, CAS 51784-03-3), и смесь перемешивали в течение 2 ч при 90°C. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и суспензию разбавляли водой и перемешивали в течение 15 мин. Твердое вещество отфильтровывали и промывали водой и небольшим количеством этанола и гексана с получением 203 мг указанного в заголовке соединения (чистота 100 %, выход 99 %).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.23 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 403 $[M+H]^+$.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.07 - 2.23 (m, 3 H), 2.27 - 2.37 (m, 3 H), 3.37 - 3.53 (m, 2 H), 3.58 (s, 5 H), 3.60 - 3.67 (m, 2 H), 3.77 - 3.89 (m, 3 H), 7.33 - 7.42 (m, 3 H), 7.54 - 7.61 (m, 2 H), 7.61 - 7.70 (m, 3 H), 7.70 - 7.78 (m, 3 H).

**Пример 207**

**1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3,6-дикарбонитрил**

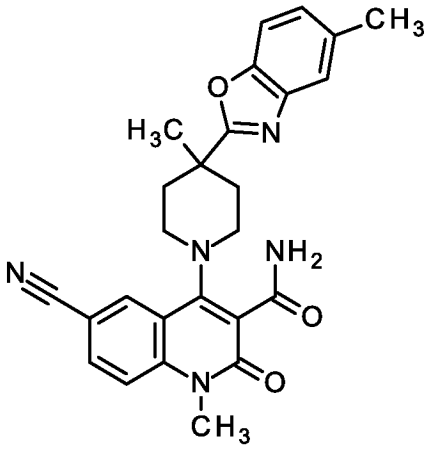


Раствор 50 мг 6-бром-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (102 мкмоль, пример 171), 2.6 мг димера палладий(1-фенилаллил)хлорида (5.1 мкмоль, CAS 12131-44-1), 2.8 мг 1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцена (5.1 мкмоль, CAS 12150-46-8), 14.3 мг цианида цинка (122 мкмоль, CAS 557-21-1) и 35 мкл N,N-диизопропилэтиламина (200 мкмоль) в 1 мл N,N-диметилацетамида продували аргоном и перемешивали в течение ночи при 80°C. Добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия, и смесь экстрагировали дихлорметаном (3x). Объединенные органические слои фильтровали через водоотталкивающий фильтр и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.1 об.% муравьиной кислоты) с градиентом) с получением 18.2 мг указанного в заголовке соединения (чистота 99 %, выход 40 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, АЦЕТОНИТРИЛ-$d_3$) δ м.д.: 1.31 (s, 3 H), 1.82 - 1.91 (m, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 2.36 (br d, 2 H), 3.31 - 3.42 (m+s, 5 H), 3.50 - 3.57 (m, 2 H), 6.98 (dd, 1 H), 7.23 - 7.28 (m, 1 H), 7.29 - 7.32 (m, 1 H), 7.32 - 7.37 (m, 1 H), 7.70 (dd, 1 H), 7.95 (d, 1 H).

**Пример 208**

**6-циано-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид**

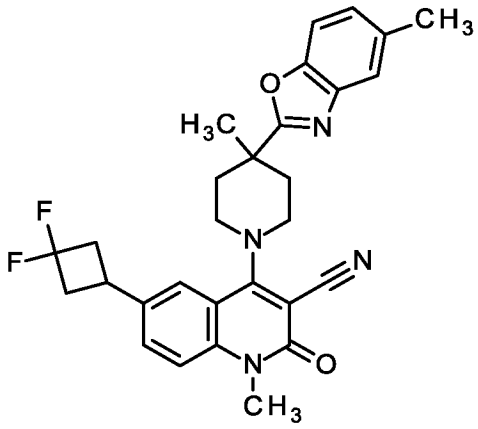


Раствор 30 мг 6-бром-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамида (59 мкмоль, пример 203), 1.5 мг димера палладий(1-фенилаллил)хлорида (2.9 мкмоль, CAS 12131-44-1), 1.6 мг 1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцена (2.9 мкмоль, CAS 12150-46-8), 8.3 мг цианида цинка (71 мкмоль, CAS 557-21-1) и 21 мкл N,N-диизопропилэтиламина (120 мкмоль) в 0.5 мл N,N-диметилацетамида продували аргоном и перемешивали в течение ночи при 80°C. Добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия, и смесь экстрагировали дихлорметаном (3x). Объединенные органические слои фильтровали через водоотталкивающий фильтр и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.1 об.% муравьиной кислоты) с градиентом) с получением 13.5 мг указанного в заголовке соединения (чистота 99 %, выход 50 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, АЦЕТОНИТРИЛ-$d_3$) δ м.д.: 1.48 (s, 3 H), 1.98 - 2.08 (m, 2 H), 2.43 - 2.46 (m, 3 H), 2.47 - 2.58 (m, 2 H), 3.09 - 3.22 (m, 2 H), 3.26 - 3.36 (m, 2 H), 3.58 (s, 3 H), 6.09 (br s, 1 H), 6.54 (br s, 1 H), 7.18 (dd, 1 H), 7.43 - 7.47 (m, 1 H), 7.48 - 7.50 (m, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 7.86 (dd, 1 H), 8.28 (d, 1 H).

**Пример 209**

**6-(3,3-дифторциклобутил)-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**

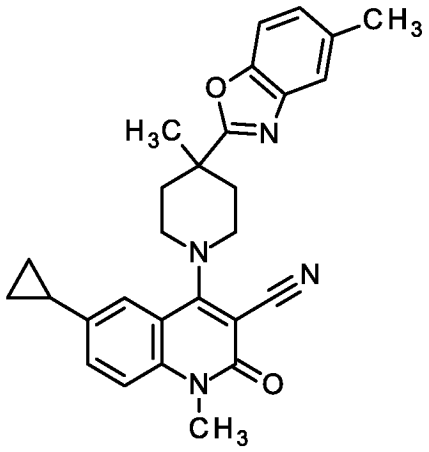


80 мг 6-бром-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (163 мкмоль, пример 171), 3.7 мг соединения гексафторфосфат бис{3,5-дифтор-2-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]фенил}иридия(I) - 4,4-ди-*трет*-бутил-2,2-бипиридин (1:1:1) (3.3 мкмоль, CAS 870987-63-6) и 110 мкл 2,6-диметилпиридина (1 ммоль) растворяли в реакционной пробирке в 2 мл 1,2-диметоксиэтана. В отдельной пробирке Ni-катализатор получали путем растворения 1.8 мг 1,2-диметоксиэтандихлорникеля (1:1) (8.1 мкмоль) и 2.2 мг 4,4-ди-*трет*-бутил-2,2-бипиридина (8.1 мкмоль) в 1 мл 1,2-диметоксиэтана с последующим перемешиванием в течение 5 мин. Раствор катализатора с помощью шприца вводили в закупоренную реакционную пробирку и дегазировали аргоном в течение 5 мин, и затем добавляли 89 мкл 3-бром-1,1-дифторциклобутана (730 мкмоль, CAS 1310729-91-9) и 50 мкл 1,1,1,3,3,3-гексаметил-2-(триметилсилил)трисилана (160 мкмоль). Пробирку помещали на водяную баню (для того, чтобы поддерживать температуру ниже 35°C) и вслед за этим облучали двумя 40 Вт светодиодными лампами для аквариума Kessil в течение 20 ч. Реакционную смесь гасили водой, экстрагировали этилацетатом (3x), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Сырое вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0-3 %) с получением 12 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 14 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.50 (s, 3 H), 2.01 - 2.12 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 2.68 - 2.82 (m, 2 H), 3.00 - 3.14 (m, 2 H), 3.45 - 3.61 (m, 5 H), 3.70 - 3.80 (m, 2 H), 7.05 (s, 1 H), 7.21 (dd, 1 H), 7.51 - 7.58 (m, 2 H), 7.58 - 7.64 (m, 1 H), 7.68 - 7.74 (m, 2 H).

**Пример 210**

**6-циклопропил-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**

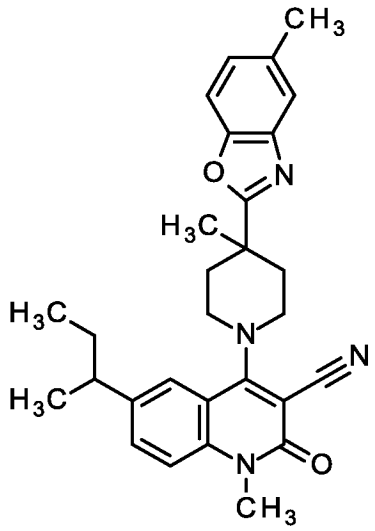


Раствор 50 мг 6-бром-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (102 мкмоль, пример 171), 8.8 мг ди-μ-йодбис(три-*трет*-бутилфосфино)дипалладия(I) (10 мкмоль, CAS 166445-62-1) и 1 мл толуола (который предварительно продували аргоном) загружали в реакционный сосуд, сосуд закупоривали и смесь перемешивали в течение 10 мин при к.т. По каплям добавляли 610 мкл бромида циклопропилцинка (0.5 М раствор в ТГФ, 305 мкмоль, CAS 126403-68-7), и смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь фильтровали через набивку силикагеля, промывали смесью дихлорметан / метанол (9:1) и органические фазы концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.1 об.% муравьиной кислоты) с градиентом) с получением 29.8 мг указанного в заголовке соединения (чистота 100 %, выход 65 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, АЦЕТОНИТРИЛ-$d_3$) δ м.д.: 0.69 - 0.74 (m, 2 H), 0.97 - 1.05 (m, 2 H), 1.51 (s, 3 H), 1.97 - 2.11 (m, 3 H), 2.44 (s, 3 H), 2.53 - 2.62 (m, 2 H), 3.49 - 3.58 (m, 5 H), 3.68 - 3.76 (m, 2 H), 7.19 (dd, 1 H), 7.32 - 7.36 (m, 1 H), 7.36 - 7.40 (m, 1 H), 7.43 - 7.48 (m, 1 H), 7.49 - 7.51 (m, 1 H), 7.52 - 7.55 (m, 1 H).

**Пример 211**

**6-(бутан-2-ил)-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



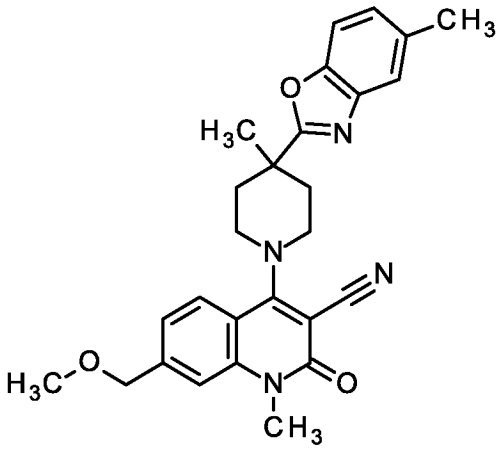
80 мг 6-бром-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (163 мкмоль, пример 171), 3.7 мг соединения гексафторфосфат бис{3,5-дифтор-2-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]фенил}иридия(I) - 4,4-ди-*трет*-бутил-2,2-бипиридин (1:1:1) (3.3 мкмоль, CAS 870987-63-6) и 110 мкл 2,6-диметилпиридина (1 ммоль) растворяли в реакционной пробирке в 2 мл 1,2-диметоксиэтана. В отдельной пробирке Ni-катализатор получали путем растворения 1.8 мг 1,2-диметоксиэтандихлорникеля (1:1) (8.1 мкмоль) и 2.2 мг 4,4-ди-*трет*-бутил-2,2-бипиридина (8.1 мкмоль) в 1 мл 1,2-диметоксиэтана с последующим перемешиванием в течение 5 мин. Раствор катализатора с помощью шприца вводили в закупоренную реакционную пробирку и дегазировали аргоном в течение 5 мин, и затем добавляли 80 мкл 2-бромбутана (730 мкмоль, CAS 78-76-2) и 50 мкл 1,1,1,3,3,3-гексаметил-2-(триметилсилил)трисилана (160 мкмоль). Пробирку помещали на водяную баню (для того, чтобы поддерживать температуру ниже 35°C) и вслед за этим облучали двумя 40 Вт светодиодными лампами для аквариума Kessil в течение 6 ч. Реакционную смесь гасили водой, экстрагировали этилацетатом (3x), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Сырое вещество очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная

фаза: ацетонитрил / вода (0.2 об.% аммиака 32 %) с градиентом) с получением 20 мг указанного в заголовке соединения (чистота 92 %, выход 24 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 0.79 (t, 3 H), 1.24 (d, 3 H), 1.50 (s, 3 H), 1.53 - 1.69 (m, 2 H), 2.00 - 2.12 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 2.69 - 2.81 (m, 1 H), 3.44 - 3.57 (m, 5 H), 3.69 - 3.79 (m, 2 H), 7.20 (dd, 1 H), 7.50 (d, 1 H), 7.55 - 7.58 (m, 1 H), 7.58 - 7.65 (m, 3 H).

**Пример 212**

**7-(метоксиметил)-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



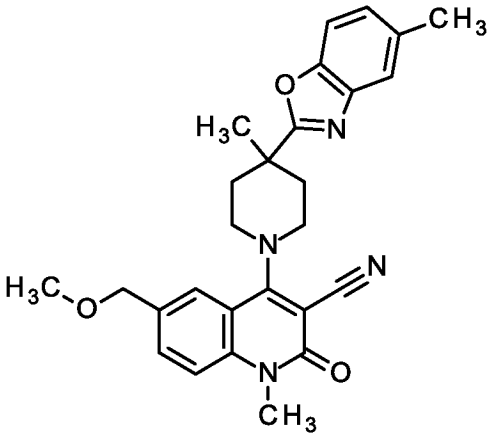
60 мг 7-бром-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (122 мкмоль, пример 110), 2.7 мг соединения гексафторфосфат бис{3,5-дифтор-2-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]фенил}иридия(I) - 4,4-ди-*трет*-бутил-2,2-бипиридин (1:1:1) (2.4 мкмоль, CAS 870987-63-6) и 5.7 мг гидрофосфата дикалия (33 мкмоль) растворяли в реакционной пробирке в 0.6 мл N,N-диметилацетамида. В отдельной пробирке Ni-катализатор получали путем растворения 0.8 мг 1,2-диметоксиэтандихлорникеля (1:1) (3.6 мкмоль) и 0.9 мг 4,4-ди-*трет*-бутил-2,2-бипиридина (3.6 мкмоль) в 2.4 мл диоксана с последующим перемешиванием в течение 5 мин. Раствор катализатора с помощью шприца вводили в закупоренную реакционную пробирку и дегазировали аргоном в течение 5 мин, и затем добавляли 33 мг трифторидо(метоксиметил)бората калия (220 мкмоль, CAS 910251-11-5). Пробирку помещали на водяную баню (для того, чтобы поддерживать температуру ниже 35°C) и вслед за этим облучали двумя 40 Вт светодиодными

лампами для аквариума Kessil в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водой, экстрагировали этилацетатом (3x), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Сырое вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0-3 %). Получали 20 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 35 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.50 (s, 3 H), 1.99 - 2.12 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 3.36 (s, 3 H), 3.43 - 3.59 (m+s, 5 H), 3.67 - 3.80 (m, 2 H), 4.57 (s, 2 H), 7.20 (dd, 1 H), 7.27 (dd, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.53 - 7.58 (m, 1 H), 7.60 (d, 1 H), 7.85 (s, 1 H).

**Пример 213**

**6-(метоксиметил)-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



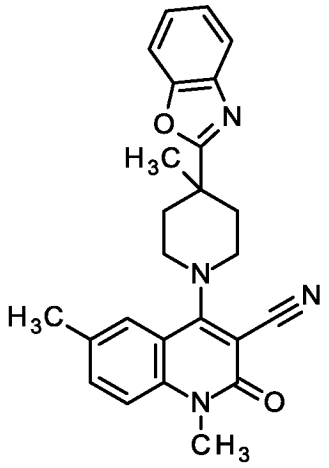
60 мг 6-бром-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (122 мкмоль, пример 171), 2.7 мг соединения гексафторфосфат бис{3,5-дифтор-2-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]фенил}иридия(I) - 4,4-ди-*трет*-бутил-2,2-бипиридин (1:1:1) (2.4 мкмоль, CAS 870987-63-6) и 26 мг карбоната натрия (244 мкмоль) растворяли в реакционной пробирке в 0.6 мл N,N-диметилацетамида. В отдельной пробирке Ni-катализатор получали путем растворения 0.8 мг 1,2-диметоксиэтандихлорникеля (1:1) (3.6 мкмоль) и 1 мг 4,4-ди-*трет*-бутил-2,2-бипиридина (3.7 мкмоль) в 2.4 мл диоксана с последующим перемешиванием в течение 5 мин. Раствор катализатора с помощью шприца вводили в закупоренную реакционную пробирку и дегазировали аргоном в течение 5 мин, и затем добавляли 33 мг трифторидо(метоксиметил)бората калия (220 мкмоль,

CAS 910251-11-5). Пробирку помещали на водяную баню (для того, чтобы поддерживать температуру ниже 35°C) и вслед за этим облучали двумя 40 Вт светодиодными лампами для аквариума Kessil в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водой, экстрагировали этилацетатом (3x), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Сырое вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0-3 %). Получали 30 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 51 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.50 (s, 3 H), 1.99 - 2.11 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 3.32 (s, 3 H), 3.46 - 3.59 (m+s, 5 H), 3.70 - 3.80 (m, 2 H), 4.52 (s, 2 H), 7.18 - 7.23 (m, 1 H), 7.53 - 7.58 (m, 2 H), 7.58 - 7.63 (m, 1 H), 7.65 - 7.71 (m, 1 H), 7.78 (d, 1 H).

**Пример 214**

**4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)-4-метилпиперидин-1-ил]-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



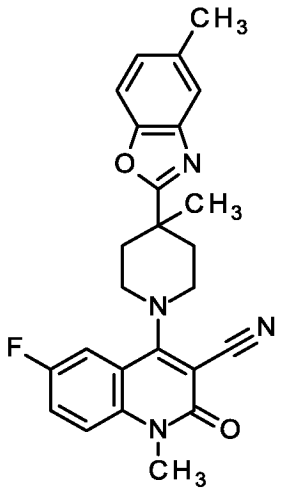
Раствор 100 мг 4-хлор-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (0.41 ммоль, промежуточное соединение 92), 125 мг 2-(4-метилпиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазола (0.49 ммоль, промежуточное соединение 1) и 0.11 мл триэтиламина (0.8 ммоль) в 4.1 мл 2-пропанола перемешивали в течение 4 ч при 90°C. По прошествии этого времени добавляли воду, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали водой и соляным раствором, сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии

(силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0-3 %) с получением 110 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 62 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.51 (s, 3 H), 2.01 - 2.14 (m, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 2.51 - 2.57 (m, 2 H), 3.46 - 3.58 (m+s, 5 H), 3.69 - 3.80 (m, 2 H), 7.35 - 7.43 (m, 2 H), 7.44 - 7.49 (m, 1 H), 7.54 - 7.59 (m, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.72 - 7.81 (m, 2 H).

**Пример 215**

**6-фтор-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



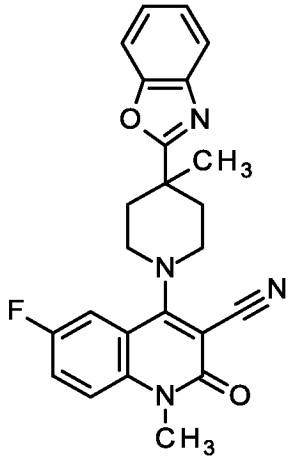
75 мг 4-хлор-6-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (317 мкмоль, промежуточное соединение 103) суспендировали в 2.5 мл 2-пропанола, добавляли 170 мкл N,N-диизопропилэтиламина (950 мкмоль) и 87.6 мг 5-метил-2-(4-метилпиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазола (380 мкмоль, промежуточное соединение 52), и смесь перемешивали в течение 2 ч при 90°C. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и суспензию разбавляли водой и перемешивали в течение 15 мин. Твердое вещество отфильтровывали и промывали водой и этанолом с получением 116 мг указанного в заголовке соединения (чистота 100 %, выход 85 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.49 (s, 3 H), 2.01 - 2.12 (m, 2 H), 2.41 - 2.44 (m, 3 H), 2.51 - 2.53 (m, 2 H), 3.44 - 3.53 (m, 2 H), 3.56 (s, 3 H), 3.71 (br d, 2 H), 7.16 - 7.27 (m, 1 H), 7.53 - 7.74 (m, 5 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.38 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 331.5 $[M+H]^+$.

**Пример 216**

**4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)-4-метилпиперидин-1-ил]-6-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



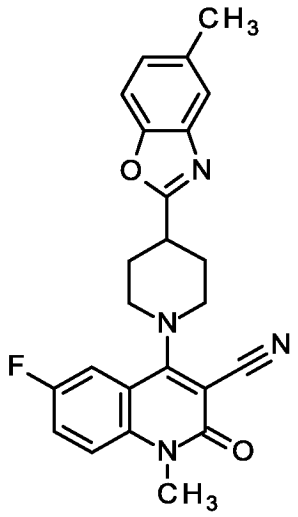
100 мг 4-хлор-6-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (423 мкмоль, промежуточное соединение 103) суспендировали в 3 мл 2-пропанола, добавляли 220 мкл N,N-диизопропилэтиламина (1.3 ммоль) и 115 мг 2-(4-метилпиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазола (507 мкмоль, промежуточное соединение 1), и смесь перемешивали в течение 2 ч при 90°C. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и суспензию разбавляли водой и перемешивали в течение 15 мин. Твердое вещество отфильтровывали и промывали водой, небольшим количеством этанола и небольшим количеством гексана с получением 169 мг указанного в заголовке соединения (чистота 100 %, выход 96 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.51 (s, 3 H), 2.08 (ddd, 2 H), 2.51 - 2.55 (m, 2 H), 3.46 - 3.55 (m, 2 H), 3.56 (s, 3 H), 3.68 - 3.78 (m, 2 H), 7.35 - 7.43 (m, 2 H), 7.58 - 7.69 (m, 3 H), 7.71 - 7.80 (m, 2 H).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.30 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 417.4 $[M+H]^+$.

**Пример 217**

**6-фтор-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



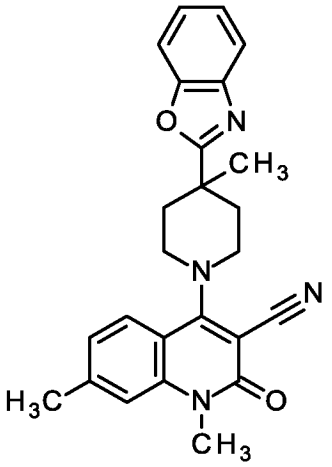
80 мг 4-хлор-6-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (338 мкмоль, промежуточное соединение 103) суспендировали в 2.5 мл 2-пропанола, добавляли 180 мкл N,N-диизопропилэтиламина (1.0 ммоль) и 87.7 мг 5-метил-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазола (406 мкмоль, CAS 199292-77-8), и смесь перемешивали в течение 2 ч при 90°C. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и суспензию разбавляли водой и перемешивали в течение 15 мин. Твердое вещество отфильтровывали и промывали водой и этанолом с получением 127 мг указанного в заголовке соединения (чистота 98 %, выход 88 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.07 - 2.19 (m, 2 H), 2.27 - 2.35 (m, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 3.43 (tt, 1 H), 3.55 - 3.64 (m, 5 H), 3.81 (br d, 2 H), 7.18 (dd, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 7.54 - 7.61 (m, 2 H), 7.61 - 7.70 (m, 2 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.32 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 417.4 $[M+H]^+$.

**Пример 218**

**4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)-4-метилпиперидин-1-ил]-1,7-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



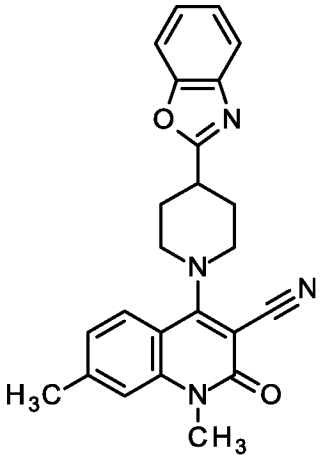
75 мг 4-хлор-1,7-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (306 мкмоль, промежуточное соединение 106) суспендировали в 2.5 мл 2-пропанола, добавляли 160 мкл N,N-диизопропилэтиламина (920 мкмоль) и 83.7 мг 2-(4-метилпиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазола (367 мкмоль, промежуточное соединение 1), и смесь перемешивали в течение 2 ч при 90°C. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и суспензию разбавляли водой и перемешивали в течение 15 мин. Твердое вещество отфильтровывали и промывали водой и этанолом с получением 129 мг указанного в заголовке соединения (чистота 100 %, выход 102 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.51 (s, 3 H), 2.06 (ddd, 2 H), 2.46 (s, 3 H), 2.51 - 2.56 (m, 2 H), 3.45 - 3.57 (m, 5 H), 3.69 - 3.78 (m, 2 H), 7.16 (dd, 1 H), 7.36 - 7.43 (m, 3 H), 7.71 - 7.80 (m, 3 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.35 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 413.5 $[M+H]^+$.

**Пример 219**

**4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1,7-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



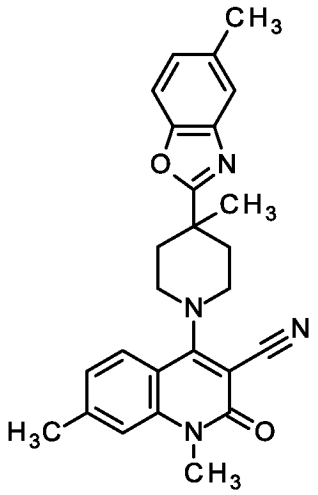
75 мг 4-хлор-1,7-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (306 мкмоль, промежуточное соединение 106) суспендировали в 2.5 мл 2-пропанола, добавляли 160 мкл N,N-диизопропилэтиламина (920 мкмоль) и 78.2 мг 2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазола (367 мкмоль, CAS 51784-03-3), и смесь перемешивали в течение 2 ч при 90°C. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и суспензию разбавляли водой и перемешивали в течение 15 мин. Твердое вещество отфильтровывали и промывали водой и этанолом с получением 124 мг указанного в заголовке соединения (чистота 100 %, выход 101 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.08 - 2.21 (m, 2 H), 2.27 - 2.36 (m, 2 H), 2.47 (s, 3 H), 3.41 - 3.52 (m, 1 H), 3.54 - 3.64 (m, 5 H), 3.82 (br d, 2 H), 7.18 (d, 1 H), 7.34 - 7.42 (m, 3 H), 7.69 - 7.79 (m, 3 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.28 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 399.5 $[M+H]^+$.

**Пример 220**

**1,7-диметил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



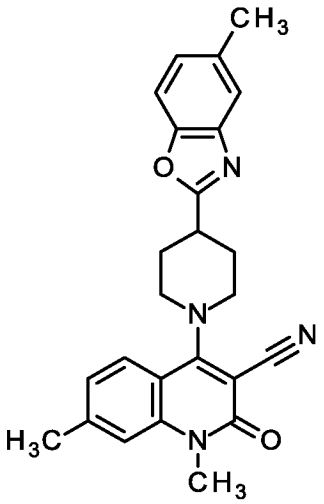
75 мг 4-хлор-1,7-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (306 мкмоль, промежуточное соединение 106) суспендировали в 2.5 мл 2-пропанола, добавляли 160 мкл N,N-диизопропилэтиламина (920 мкмоль) и 84.6 мг 5-метил-2-(4-метилпиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазола (367 мкмоль, промежуточное соединение 52), и смесь перемешивали в течение 2 ч при 90°C. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и суспензию разбавляли водой и перемешивали в течение 15 мин. Твердое вещество отфильтровывали и промывали водой и этанолом с получением 135 мг указанного в заголовке соединения (чистота 100 %, выход 103 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.49 (s, 3 H), 1.99 - 2.10 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 2.46 (s, 3 H), 2.51 - 2.53 (m, 2 H), 3.48 (br t, 2 H), 3.54 (s, 3 H), 3.67 - 3.76 (m, 2 H), 7.16 (dd, 1 H), 7.18 - 7.23 (m, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.54 - 7.57 (m, 1 H), 7.60 (d, 1 H), 7.76 (d, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.42 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 427.5 $[M+H]^+$.

**Пример 221**

**1,7-диметил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



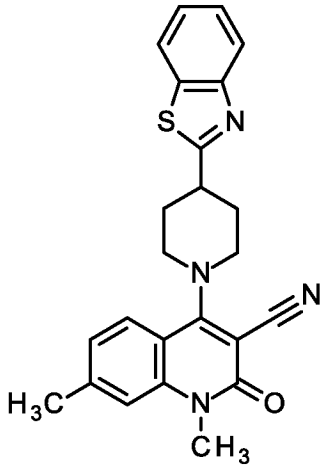
75 мг 4-хлор-1,7-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (306 мкмоль, промежуточное соединение 106) суспендировали в 2.5 мл 2-пропанола, добавляли 160 мкл N,N-диизопропилэтиламина (920 мкмоль) и 83.7 мг 5-метил-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазола (367 мкмоль, CAS 199292-77-8), и смесь перемешивали в течение 2 ч при 90°C. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и суспензию разбавляли водой и перемешивали в течение 15 мин. Твердое вещество отфильтровывали и промывали водой и этанолом с получением 126 мг указанного в заголовке соединения (чистота 100 %, выход 99 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.06 - 2.19 (m, 2 H), 2.26 - 2.34 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 2.47 (s, 3 H), 3.43 (tt, 1 H), 3.54 - 3.62 (m, 5 H), 3.81 (br d, 2 H), 7.16 - 7.21 (m, 2 H), 7.40 (s, 1 H), 7.51 - 7.54 (m, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.76 (d, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.35 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 413.5 $[M+H]^+$.

**Пример 222**

**4-[4-(1,3-бензотиазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1,7-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**

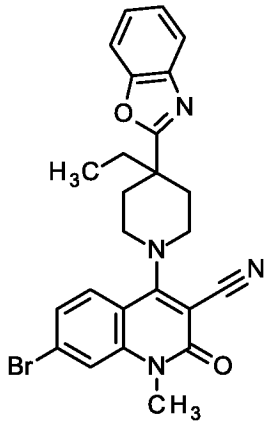
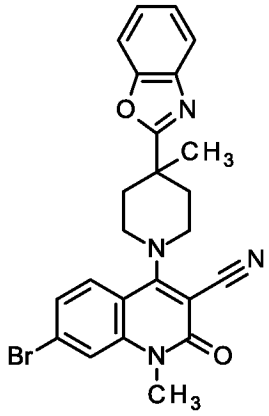
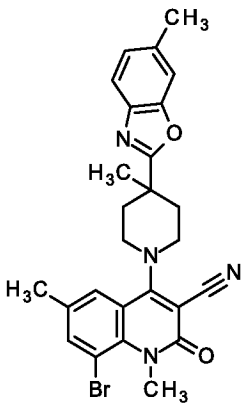


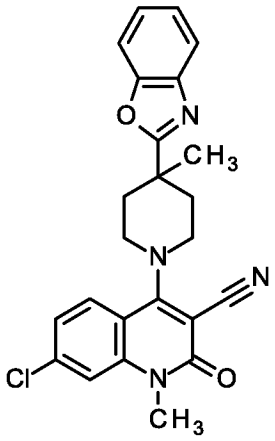
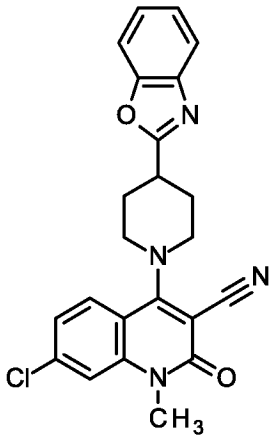
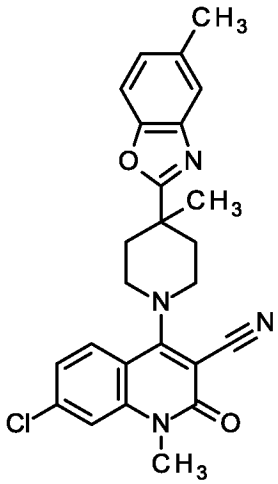
30 мг 4-[4-(1,3-бензотиазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-7-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (62.6 мкмоль, пример 33), 18.7 мг метилбороновой кислоты (313 мкмоль, CAS 13061-96-6), 25.9 мг карбоната калия (188 мкмоль, CAS 584-08-7) и 5.11 мг комплекса [1,1′-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (6.26 мкмоль, CAS 95464-05-4) загружали в реакционный сосуд, сосуд закупоривали и продували аргоном. Добавляли 600 мкл 1,4-диоксана и 300 мкл воды (обе жидкости предварительно продували аргоном), и смесь перемешивали при 130°C в течение 1 ч. Смесь фильтровали через водоотталкивающий фильтр и фильтр два раза промывали дихлорметаном. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и подвергали дополнительной очистке с помощью препаративной ВЭЖХ, используя систему очистки Waters Auto с колонкой YMC Triart C18, 5 мк, 150x50 мм; элюент A: вода + 0.1 об.% муравьиной кислоты (99%) и элюент B: ацетонитрил, со следующим градиентом: 0.00–0.50 мин 55 % B (40->100 мл/мин), 0.51–8.50 мин 55 – 85 % B (100 мл/мин) с получением 4 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95%, выход 15 %).

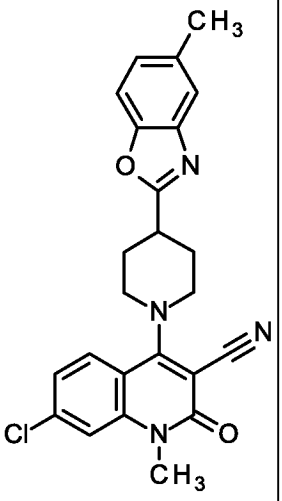
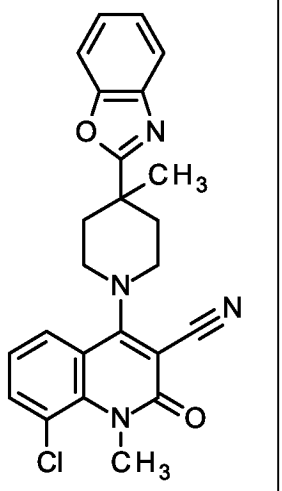
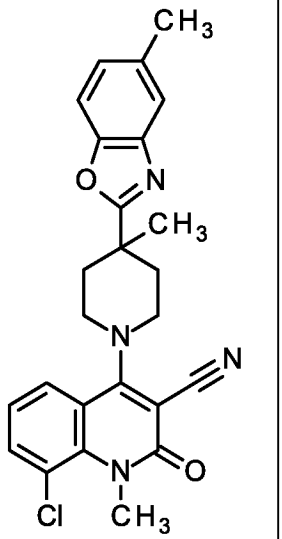
$^1$H ЯМР (400 МГц, АЦЕТОНИТРИЛ-$d_3$) δ м.д.: 2.17 - 2.25 (m, 2 H), 2.32 - 2.40 (m, 2 H), 2.48 (s, 3 H), 3.40 - 3.66 (m, 1 H), 3.47 - 3.65 (m, 5 H), 3.89 (br d, 2 H), 7.14 (d, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.39 - 7.46 (m, 1 H), 7.50 (td, 1 H), 7.80 (d, 1 H), 7.94 - 8.01 (m, 2 H)

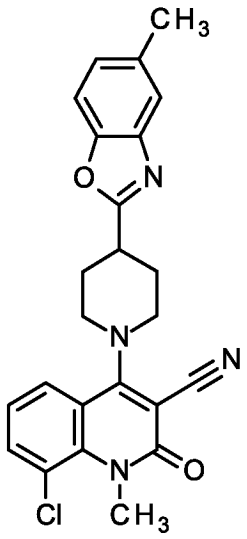
ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.31 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 415.24 $[M+H]^+$.

**Таблица 12:** Следующие примеры из таблицы 12 получали из указанных исходных веществ и в соответствии с методикой, приведенной в таблице.

| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| **223** |  | 4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)-4-этилпиперидин-1-ил]-7-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 191, с 7-бром-4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (промежуточное соединение 21) и 2-(4-этилпиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазолом (промежуточное соединение 51) | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 0.72 (t, 3 H), 1.88 (q, 2 H), 1.98 - 2.10 (m, 2 H), 2.53 - 2.59 (m, 2 H), 3.39 - 3.50 (m, 2 H), 3.54 (s, 3 H), 3.73 (br s, 2 H), 7.35 - 7.50 (m, 3 H), 7.70 - 7.85 (m, 4 H). ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.44 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 493.4 $[M+H]^+$ |
| **224** |  | 4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)-4-метилпиперидин-1-ил]-7-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 149, с 7-бром-4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (промежуточное соединение 21) и 2-(4-метилпиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазолом (промежуточное соединение 1) | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.50 (s, 3 H), 2.00 - 2.12 (m, 2 H), 2.52 (br d, 2 H), 3.45 - 3.59 (m, 5 H), 3.65 - 3.80 (m, 2 H), 7.29 - 7.43 (m, 2 H), 7.46 - 7.52 (m, 1 H), 7.68 - 7.86 (m, 4 H). ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.38 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 479.5 $[M+H]^+$ |
| **225** |  | 8-бром-1,6-диметил-4-[4-метил-4-(6-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 214, с 8-бром-4-хлор-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (промежуточное соединение 109) и 6-метил-2-(4-метилпиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазолом (промежуточное соединение 95) | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.48 (s, 3 H), 2.04 (ddd, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 2.41 - 2.49 (m, 5 H), 3.45 - 3.56 (m, 2 H), 3.66 (s, 3 H), 3.70 - 3.78 (m, 2 H), 7.14 - 7.23 (m, 1 H), 7.50 - 7.57 (m, 1 H), 7.59 - 7.68 (m, 2 H), 7.80 - 7.92 (m, 1 H). ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.51 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 507.5 $[M+H]^+$ |

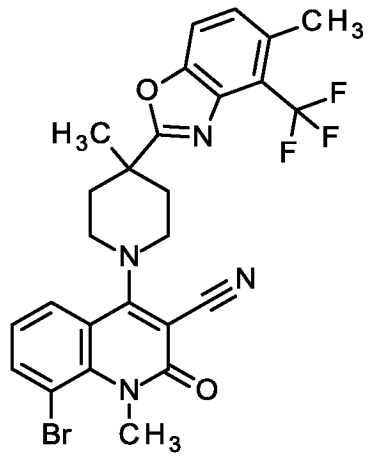
| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| **226** |  | 4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)-4-метилпиперидин-1-ил]-7-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 221, с 4,7-дихлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (промежуточное соединение 112) и 2-(4-метилпиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазолом (промежуточное соединение 1) | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.51 (s, 3 H), 2.06 (ddd, 2 H), 2.52 (br d, 2 H), 3.54 (s, 5 H), 3.73 (br d, 2 H), 7.33 - 7.43 (m, 3 H), 7.62 - 7.67 (m, 1 H), 7.72 - 7.80 (m, 2 H), 7.84 - 7.90 (m, 1 H). ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.38 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 433.4 $[M+H]^+$ |
| **227** |  | 4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-7-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 221, с 4,7-дихлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (промежуточное соединение 112) и 2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазолом (CAS 51784-03-3) | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.08 - 2.21 (m, 2 H), 2.27 - 2.36 (m, 2 H), 3.42 - 3.53 (m, 1 H), 3.53 - 3.64 (m, 5 H), 3.82 (br d, 2 H), 7.34 - 7.42 (m, 3 H), 7.66 (d, 1 H), 7.69 - 7.77 (m, 2 H), 7.87 (d, 1 H). ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.31 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 419.4 $[M+H]^+$ |
| **228** |  | 7-хлор-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 221, с 4,7-дихлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (промежуточное соединение 112) и 5-метил-2-(4-метилпиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазолом (промежуточное соединение 52) | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.49 (s, 3 H), 2.00 - 2.10 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 2.45 - 2.49 (m, 2 H), 3.44 - 3.53 (m, 2 H), 3.54 (s, 3 H), 3.67 - 3.77 (m, 2 H), 7.20 (dd, 1 H), 7.36 (dd, 1 H), 7.54 - 7.58 (m, 1 H), 7.60 (d, 1 H), 7.64 (d, 1 H), 7.87 (d, 1 H). ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.45 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 447.5 $[M+H]^+$ |

| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| **229** |  | 7-хлор-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 221, с 4,7-дихлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (промежуточное соединение 112) и 5-метил-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазолом (CAS 199292-77-8) | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.07 - 2.19 (m, 2 H), 2.25 - 2.34 (m, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 3.39 - 3.48 (m, 1 H), 3.54 - 3.63 (m, 5 H), 3.81 (br d, 2 H), 7.18 (dd, 1 H), 7.38 (dd, 1 H), 7.52 (d, 1 H), 7.59 (d, 1 H), 7.66 (d, 1 H), 7.87 (d, 1 H). ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.39 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 433.4 $[M+H]^+$ |
| **230** |  | 4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)-4-метилпиперидин-1-ил]-8-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 221, с 4,8-дихлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (промежуточное соединение 88) и 2-(4-метилпиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазолом (промежуточное соединение 1) | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.50 (s, 3 H), 2.07 (ddd, 2 H), 2.52 (br s, 2 H), 3.47 - 3.58 (m, 2 H), 3.69 (s, 3 H), 3.71 - 3.79 (m, 2 H), 7.32 (t, 1 H), 7.35 - 7.43 (m, 2 H), 7.73 - 7.79 (m, 2 H), 7.82 (ddd, 2 H). ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.37 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 433.4 $[M+H]^+$ |
| **231** |  | 8-хлор-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 221, с 4,8-дихлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (промежуточное соединение 88) и 5-метил-2-(4-метилпиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазолом (промежуточное соединение 52) | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.49 (s, 3 H), 2.00 - 2.10 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 2.45 - 2.49 (m, 2 H), 3.45 - 3.55 (m, 2 H), 3.69 (s, 3 H), 3.70 - 3.78 (m, 2 H), 7.18 - 7.23 (m, 1 H), 7.32 (t, 1 H), 7.54 - 7.57 (m, 1 H), 7.60 (d, 1 H), 7.82 (ddd, 2 H). ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.44 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 447.5 $[M+H]^+$ |

| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| | | | | |
| **232** |  | 8-хлор-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 221, с 4,8-дихлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (промежуточное соединение 88) и 5-метил-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазолом (CAS 199292-77-8) | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.07 - 2.19 (m, 2 H), 2.26 - 2.34 (m, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 3.39 - 3.49 (m, 1 H), 3.55 - 3.64 (m, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 3.82 (br d, 2 H), 7.18 (dd, 1 H), 7.34 (t, 1 H), 7.52 (d, 1 H), 7.59 (d, 1 H), 7.82 (td, 2 H). ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.38 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 433.4 $[M+H]^+$ |

**Пример 233**

**8-бром-1-метил-4-{4-метил-4-[5-метил-4-(трифторметил)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



150 мг 8-бром-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (305 мкмоль, пример 158), 381 мг трифторметансульфината натрия (2.44 ммоль, CAS 2926-29-6) и 22.1 мг трифторметансульфоната меди (61.1 мкмоль, CAS 34946-82-2), загружали в 5 мл реакционный сосуд, сосуд закупоривали и продували аргоном.

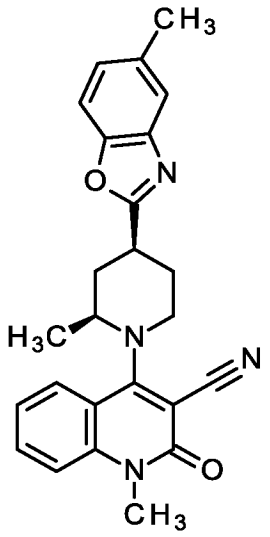
Добавляли 2.0 мл ацетонитрила (который предварительно продували аргоном) и добавляли 290 мкл *трет*-бутилгидропероксида (70 % в воде, 3.1 ммоль, CAS 75-91-2) в течение 30 минут. Смесь перемешивали в течение 2 часов при к.т., с последующим перемешиванием при 40°C в течение 30 минут. Смесь фильтровали через 2 г силикагелевую колонку, колонку промывали смесью дихлорметан:метанол (9:1), растворитель удаляли при пониженном давлении, и продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, используя систему очистки Waters Auto с колонкой YMC Triart C18, 5 мк, 150x50 мм; элюент A: вода + 0.1 об.% муравьиной кислоты (99%) и элюент B: ацетонитрил, со следующим градиентом: 0.00–0.50 мин 75 % B (50->100 мл/мин), 0.51–8.50 мин 75 – 95 % B (100 мл/мин), с получением 1 мг указанного в заголовке соединения (чистота 90 %, выход 1 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, АЦЕТОНИТРИЛ-$d_3$) δ м.д.: 1.58 (s, 3 H), 2.11 (m, 2 H), 2.53 - 2.64 (m, 5 H), 3.55 - 3.69 (m, 2 H), 3.72 - 3.83 (m, 5 H), 7.18 (t, 1 H), 7.38 (d, 1 H), 7.42 - 7.42 (m, 1 H), 7.70 - 7.80 (m, 1 H), 7.87 (dd, 1 H), 7.91 - 7.96 (m, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.54 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 559.14 $[M+H]^+$.

**Пример 234**

**1-метил-4-[(2S,4S)-2-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



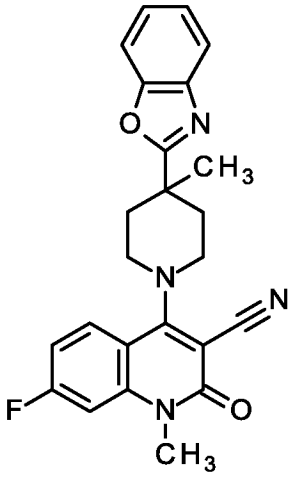
Раствор 100 мг 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (434 мкмоль, CAS 150617-68-8), 105 мг 5-метил-2-[(2S,4S)-2-метилпиперидин-4-

ил]-1,3-бензоксазола (434 мкмоль, промежуточное соединение 113) и 0.12 мл триэтиламина (0.87 ммоль) в 3 мл 2-пропанола перемешивали в течение 2 ч при 90°C. По прошествии этого времени добавляли воду, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали водой и соляным раствором, сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.2 об.% аммиака 32 %) с градиентом) с получением 25 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 13 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.30 (d, 3 H), 1.85 - 1.99 (m, 1 H), 2.07 - 2.18 (m, 1 H), 2.27 - 2.36 (m, 1 H), 2.41 - 2.45 (m, 3 H), 3.37 - 3.48 (m, 2 H), 3.54 - 3.74 (m, 4 H), 4.05 (td, 1 H), 4.21 - 4.32 (m, 1 H), 7.15 - 7.22 (m, 1 H), 7.30 - 7.41 (m, 1 H), 7.48 - 7.54 (m, 1 H), 7.54 - 7.63 (m, 2 H), 7.75 (ddd, 1 H), 7.90 (dd, 1 H).

**Пример 235**

**4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)-4-метилпиперидин-1-ил]-7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



100 мг 4-хлор-7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (406 мкмоль, промежуточное соединение 116) суспендировали в 3 мл 2-пропанола, добавляли 210 мкл N,N-диизопропилэтиламина (1.2 ммоль) и 111 мг 2-(4-метилпиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазола (487 мкмоль, промежуточное соединение 1), и смесь перемешивали в течение 2 ч при 90°C. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и суспензию разбавляли водой и перемешивали в течение 15 мин. Твердое вещество отфильтровывали и промывали водой и

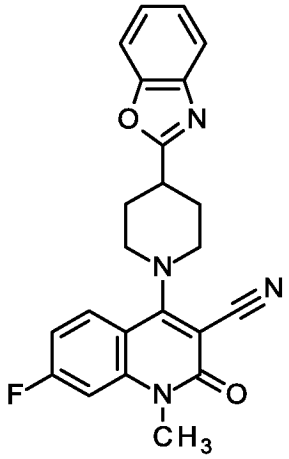
небольшим количеством этанола и гексана с получением 164 мг указанного в заголовке соединения (чистота 99 %, выход 96 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.51 (s, 3 H), 2.07 (ddd, 2 H), 2.51 - 2.57 (m, 2 H), 3.46 - 3.57 (m, 5 H), 3.68 - 3.78 (m, 2 H), 7.19 (ddd, 1 H), 7.35 - 7.48 (m, 3 H), 7.71 - 7.80 (m, 2 H), 7.94 (dd, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.30 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 417.4 $[M+H]^+$.

**Пример 236**

**4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



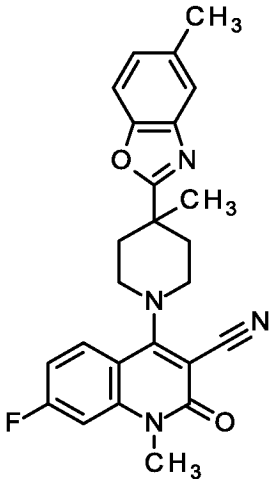
120 мг 4-хлор-7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (487 мкмоль, промежуточное соединение 116) суспендировали в 3.2 мл 2-пропанола, добавляли 250 мкл N,N-диизопропилэтиламина (1.5 ммоль) и 124 мг 2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазола (584 мкмоль, CAS 51784-03-3), и смесь перемешивали в течение 2 ч при 90°C. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и суспензию разбавляли водой и перемешивали в течение 15 мин. Твердое вещество отфильтровывали и промывали водой и небольшим количеством этанола и гексана с получением 185 мг указанного в заголовке соединения (чистота 98 %, выход 93 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.09 - 2.21 (m, 2 H), 2.27 - 2.36 (m, 2 H), 3.47 (tt, 1 H), 3.54 (s, 3 H), 3.56 - 3.65 (m, 2 H), 3.82 (br d, 2 H), 7.21 (ddd, 1 H), 7.34 - 7.42 (m, 2 H), 7.46 (dd, 1 H), 7.70 - 7.76 (m, 2 H), 7.94 (dd, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.23 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 403.4 $[M+H]^+$.

**Пример 237**

**7-фтор-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



5

75 мг 4-хлор-7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (304 мкмоль, промежуточное соединение 116) суспендировали в 2.5 мл 2-пропанола, добавляли 160 мкл N,N-диизопропилэтиламина (910 мкмоль) и 84.1 мг 5-метил-2-(4-метилпиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазола (365 мкмоль,
10 промежуточное соединение 52), и смесь перемешивали в течение 2 ч при 90°C. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и суспензию разбавляли водой и перемешивали в течение 15 мин. Твердое вещество отфильтровывали и промывали водой и этанолом с получением 121 мг указанного в заголовке соединения (чистота 100 %, выход 93 %).

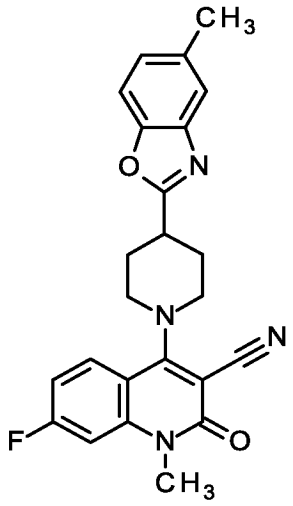
15 $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.49 (s, 3 H), 2.00 - 2.10 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 2.45 - 2.49 (m, 2 H), 3.43 - 3.56 (m, 5 H), 3.67 - 3.76 (m, 2 H), 7.15 - 7.23 (m, 2 H), 7.44 (dd, 1 H), 7.54 - 7.57 (m, 1 H), 7.60 (d, 1 H), 7.94 (dd, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.37 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 431.5 $[M+H]^+$.

20

**Пример 238**

**7-фтор-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



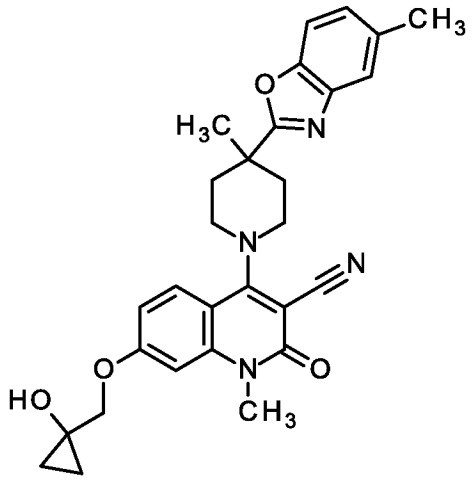
80 мг 4-хлор-7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (325 мкмоль, промежуточное соединение 116) суспендировали в 2.5 мл 2-пропанола, добавляли 170 мкл N,N-диизопропилэтиламина (970 мкмоль) и 84.2 мг 5-метил-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазола (389 мкмоль, CAS 199292-77-8), и смесь перемешивали в течение 2 ч при 90°C. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и суспензию разбавляли водой и перемешивали в течение 15 мин. Твердое вещество отфильтровывали и промывали водой и этанолом с получением 115 мг указанного в заголовке соединения (чистота 96 %, выход 82 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.06 - 2.19 (m, 2 H), 2.25 - 2.34 (m, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 3.44 (tt, 1 H), 3.52 - 3.63 (m, 5 H), 3.81 (br d, 2 H), 7.16 - 7.24 (m, 2 H), 7.46 (dd, 1 H), 7.51 - 7.54 (m, 1 H), 7.59 (d, 1 H), 7.93 (dd, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.32 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 417.4 $[M+H]^+$.

**Пример 239**

**7-[(1-гидроксициклопропил)метокси]-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



50 мг 7-бром-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (102 мкмоль, пример 110), 8.5 мг метансульфоната [(2-ди-*трет*-бутилфосфино-3-метокси-6-метил-2′,4′,6′-триизопропил-1,1′-бифенил)-2-(2-аминобифенил)]палладия(II) (10.2 мкмоль), 4.8 мг 2-ди(*трет*-бутил)фосфино-2′,4′,6′-триизопропил-3-метокси-6-метилбифенила (10.2 мкмоль, CAS 1262046-34-3) и 46.4 мг карбоната цезия (142 мкмоль, CAS 534-17-8) загружали в 5 мл реакционный сосуд, сосуд закупоривали и продували аргоном. Добавляли 660 мкл дегазированного толуола и 89.6 мг 1-(гидроксиметил)циклопропанола (1.02 ммоль, CAS 42082-92-8), и смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Смесь фильтровали через 2 г силикагелевую колонку, колонку промывали смесью дихлорметан:метанол (9:1), растворитель удаляли при пониженном давлении, и продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, используя систему очистки Waters Auto с колонкой XBrigde C18, 5 мк, 100x30 мм; элюент A: вода + 0.1 об.% муравьиной кислоты (99%) и элюент B: ацетонитрил, со следующим градиентом: 0.00-0.50 мин 43 % B (25 - 70 мл/мин), 0.51–5.50 мин 43 – 63 % B (70 мл/мин), с получением 11.8 мг указанного в заголовке соединения (чистота 90 %, выход 1 %).

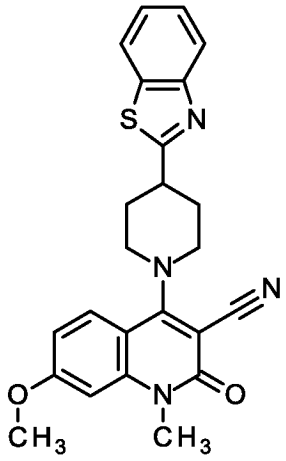
$^1$H ЯМР (400 МГц, АЦЕТОНИТРИЛ-$d_3$) δ м.д.: 0.67 - 0.71 (m, 2 H), 0.74 - 0.82 (m, 2 H), 1.50 (s, 3 H), 2.04 (ddd, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 2.52 - 2.58 (m, 2 H), 3.49 -

3.57 (m, 5 H), 3.67 - 3.78 (m, 2 H), 4.13 (s, 2 H), 6.83 - 6.89 (m, 2 H), 7.17 - 7.21 (m, 1 H), 7.44 - 7.51 (m, 3 H), 7.80 (d, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.25 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 499.28 $[M+H]^+$.

**Пример 240**

**4-[4-(1,3-бензотиазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-7-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



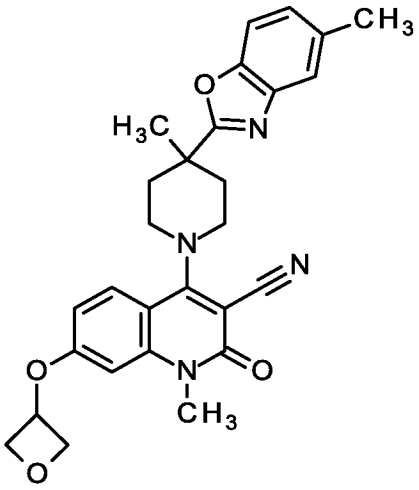
30 мг 4-[4-(1,3-бензотиазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-7-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (62.6 мкмоль, пример 33), 5.4 мг метансульфоната [(2-ди-*трет*-бутилфосфино-3,6-диметокси-2′,4′,6′-триизопропил-1,1′-бифенил)-2-(2′-амино-1,1′-бифенил)]палладия(II) (6.26 мкмоль, CAS 1536473-72-9), 3 мг 2-(ди-*трет*-бутилфосфино)-2′,4′,6′-триизопропил-3,6-диметокси-1,1′-бифенила (6.26 мкмоль, CAS 1160861-53-9) и 28.5 мг карбоната цезия (87.6 мкмоль, CAS 534-17-8) загружали в 5 мл реакционный сосуд, сосуд закупоривали и продували аргоном. Добавляли 1 мл дегазированного толуола и 25 мкл метанола (630 мкмоль), и смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Смесь фильтровали через 2 г силикагелевую колонку, колонку промывали смесью дихлорметан:метанол (9:1), и растворитель удаляли при пониженном давлении. Очистку выполняли с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.2 об.% аммиака 32 %) с градиентом) с получением 2,6 мг указанного в заголовке соединения (чистота 93 %, выход 9 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, АЦЕТОНИТРИЛ-$d_3$) δ м.д.: 1.95 - 2.03 (m, 2 H), 2.14 (br dd, 2 H), 3.24 - 3.42 (m, 6 H), 3.65 (br d, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 6.64 - 6.70 (m, 2 H), 7.18 - 7.23 (m, 1 H), 7.29 (ddd, 1 H), 7.63 (d, 1 H), 7.73 - 7.80 (m, 2 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.29 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 431.3 $[M+H]^+$.

**Пример 241**

**1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-7-[(оксетан-3-ил)окси]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



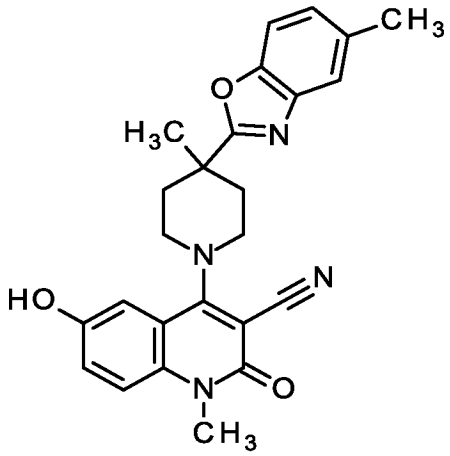
Указанное в заголовке соединение (5.0 мг, чистота 95%, выход 10 %) получали, используя методику, аналогичную используемой для получения соединения примера 239, из соединения примера 110, используя 68 мкл 3-гидроксиоксетана (1.0 ммоль, CAS 7748-36-9) с очисткой с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.2 об.% аммиака 32 %) с градиентом).

$^1$H ЯМР (400 МГц, АЦЕТОНИТРИЛ-d3) δ м.д.: 1.50 (s, 3 H), 2.00 - 2.08 (m, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 2.55 (br d, 2 H), 3.46 - 3.58 (m, 5 H), 3.70 (dt, 2 H), 4.60 - 4.65 (m, 2 H), 4.99 (m, 2 H), 5.33 - 5.44 (m, 1 H), 6.61 (d, 1 H), 6.71 (dd, 1 H), 7.19 (d, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.80 (d, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.27 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 485.34 $[M+H]^+$.

**Пример 242**

**6-гидрокси-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



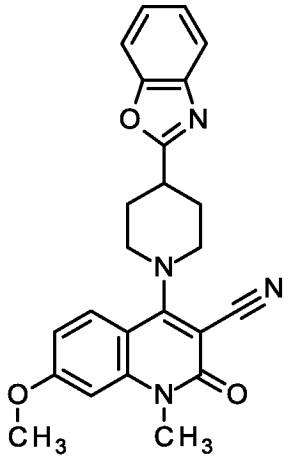
Указанное в заголовке соединение (0.9 мг, чистота 70%, выход 1.3 %) получали, используя методику, аналогичную используемой для получения соединения примера 239, из соединения примера 171, используя 66 мкл 3-гидроксипропионитрила (1.0 ммоль, CAS 109-78-4) с очисткой с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.2 об.% аммиака 32 %) с градиентом).

$^1$H ЯМР (400 МГц, АЦЕТОНИТРИЛ-d3) δ м.д.: 1.52 (s, 3 H), 2.04 - 2.12 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 2.53 - 2.62 (m, 2 H), 3.49 - 3.60 (m, 5 H), 3.66 - 3.78 (m, 2 H), 7.16 - 7.24 (m, 2 H), 7.26 (d, 1 H), 7.35 (d, 1 H), 7.46 (d, 1 H), 7.51 (d, 1 H), 8.10 - 8.18 (m, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 0.93 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 429.29 $[M+H]^+$.

**Пример 243**

**4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-7-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



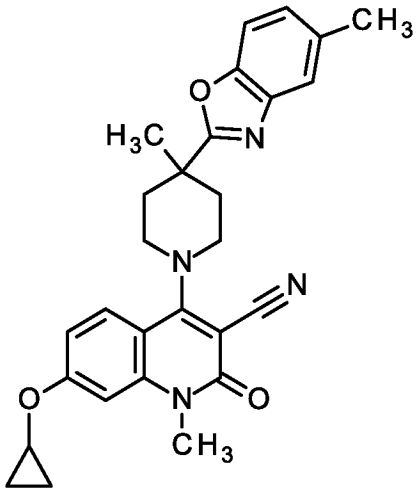
Указанное в заголовке соединение (16.2 мг, чистота 94%, выход 57 %) получали, используя методику, аналогичную используемой для получения соединения примера 240, из 30 мг соединения примера 27 (65 мкмоль), используя 26 мкл метанола (0.65 ммоль, CAS 67-56-1) с очисткой с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.2 об.% аммиака 32 %) с градиентом).

$^1$H ЯМР (400 МГц, АЦЕТОНИТРИЛ-$d_3$) δ м.д.: 2.16 - 2.25 (m, 2 H), 2.31 - 2.39 (m, 2 H), 3.30 - 3.41 (m, 1 H), 3.53 - 3.63 (m, 5 H), 3.77 - 3.87 (m, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 6.84 - 6.86 (m, 1 H), 6.86 - 6.92 (m, 1 H), 7.30 - 7.40 (m, 2 H), 7.55 - 7.60 (m, 1 H), 7.64 - 7.71 (m, 1 H), 7.79 - 7.85 (m, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.22 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 415.3 $[M+H]^+$.

**Пример 244**

**7-(циклопропилокси)-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



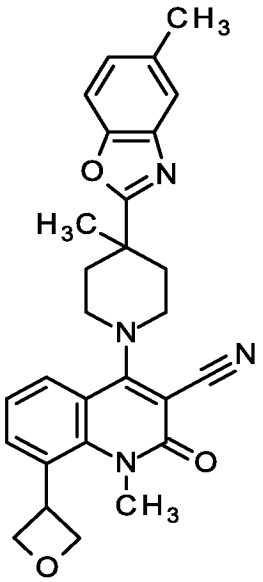
Указанное в заголовке соединение (10.1 мг, чистота 95%, выход 21 %) получали, используя методику, аналогичную используемой для получения соединения примера 239, из соединения примера 110, используя 49 мкл циклопропанола (1.0 ммоль, CAS 16545-68-9) с очисткой с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.1 об.% муравьиной кислоты) с градиентом).

$^1$H ЯМР (400 МГц, АЦЕТОНИТРИЛ-$d_3$) δ м.д.: 0.68 - 0.81 (m, 2 H), 0.81 - 0.94 (m, 2 H), 1.50 (s, 3 H), 1.96 - 2.09 (m, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 2.49 (s, 1 H), 2.55 (br d, 2 H), 3.55 (br d, 5 H), 3.63 - 3.74 (m, 2 H), 3.94 (dt, 1 H), 6.97 (dd, 1 H), 7.03 (d, 1 H), 7.19 (d, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.80 (d, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.47 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 469.32 $[M+H]^+$.

**Пример 245**

**1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-8-(оксетан-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



80 мг 8-бром-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (163 мкмоль, пример 158), 3.7 мг соединения гексафторфосфат бис{3,5-дифтор-2-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]фенил}иридия(I) - 4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-бипиридин (1:1:1) (3.3 мкмоль, CAS 870987-63-6) и 110 мкл 2,6-диметилпиридина (980 мкмоль) растворяли в реакционной пробирке в 3 мл 1,2-диметоксиэтана. В отдельной пробирке Ni-катализатор получали путем растворения 1.8 мг 1,2-диметоксиэтандихлорникеля (1:1) (8.1 мкмоль) и 2.2 мг 4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-бипиридина (8.1 мкмоль) в 3 мл 1,2-диметоксиэтана с последующим перемешиванием в течение 5 мин. Раствор катализатора с помощью шприца вводили в закупоренную реакционную пробирку и дегазировали аргоном в течение 5 мин, и затем добавляли 61 мкл 3-бромоксетана (730 мкмоль, CAS 39267-79-3) и 50 мкл 1,1,1,3,3,3-гексаметил-2-(триметилсилил)трисилана (160 мкмоль). Пробирку помещали на водяную баню (для того, чтобы поддерживать температуру ниже 35°C) и вслед за этим облучали двумя 40 Вт светодиодными лампами для аквариума Kessil в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Сырое вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с

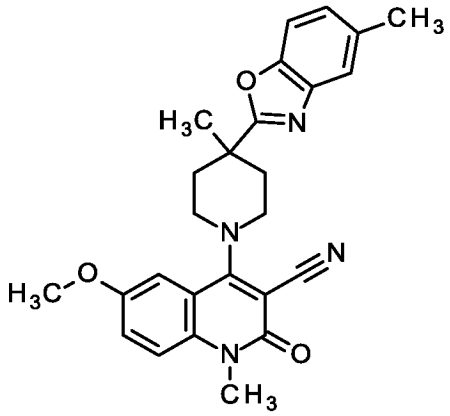
градиентом 0-2 %). Получали 20 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 25 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.49 (s, 3 H), 2.00 - 2.11 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 2.51 - 2.53 (m, 2 H), 3.31 (s, 3 H), 3.42 - 3.54 (m, 2 H), 3.65 - 3.80 (m, 2 H), 4.57 - 4.69 (m, 2 H), 4.70 - 4.86 (m, 1 H), 4.93 - 5.04 (m, 2 H), 7.18 - 7.24 (m, 1 H), 7.33 - 7.42 (m, 1 H), 7.52 - 7.62 (m, 2 H), 7.74 - 7.83 (m, 1 H), 7.87 - 7.93 (m, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.28 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 469.5 $[M+H]^+$.

**Пример 246**

**6-метокси-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



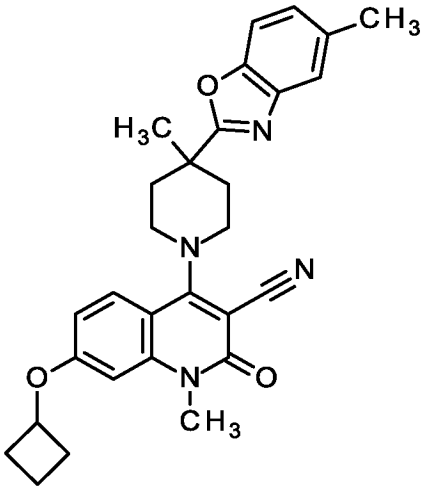
Указанное в заголовке соединение (4 мг, чистота 95%, выход 9 %) получали, используя методику, аналогичную используемой для получения соединения примера 239, из соединения примера 171, используя 41 мкл метанола (1.0 ммоль, CAS 67-56-1) с очисткой с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.2 об.% аммиака 32 %) с градиентом).

$^1$H ЯМР (400 МГц, АЦЕТОНИТРИЛ-$d_3$) δ м.д.: 1.29 - 1.33 (m, 3 H), 1.79 - 1.90 (m, 2 H), 2.25 (s, 3 H), 2.33 - 2.42 (m, 2 H), 3.29 - 3.39 (m, 5 H), 3.47 - 3.58 (m, 2 H), 3.67 (s, 3 H), 6.95 - 7.02 (m, 1 H), 7.07 - 7.14 (m, 2 H), 7.20 - 7.24 (m, 1 H), 7.24 - 7.27 (m, 1 H), 7.29 - 7.34 (m, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.31 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 443.28 $[M+H]^+$.

**Пример 247**

**7-(циклобутилокси)-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



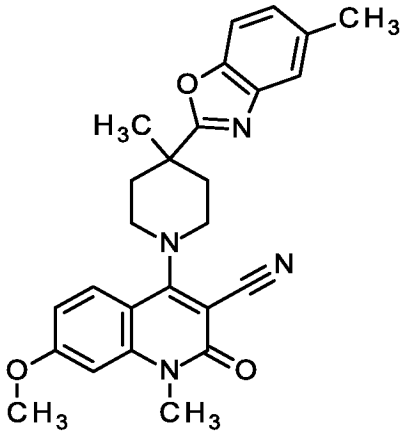
Указанное в заголовке соединение (21.8 мг, чистота 95%, выход 44 %) получали, используя методику, аналогичную используемой для получения соединения примера 239, из 50 мг соединения примера 110 (0.102 ммоль), используя 80 мкл циклобутанола (1.0 ммоль, CAS 2919-23-5) с очисткой с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.1 об.% муравьиной кислоты) с градиентом).

$^1$H ЯМР (400 МГц, АЦЕТОНИТРИЛ-$d_3$) δ м.д.: 1.50 (s, 3 H), 1.65 - 1.78 (m, 1 H), 1.81 - 1.91 (m, 1 H), 2.03 (m, 2 H), 2.08 - 2.20 (m, 2 H), 2.43 - 2.57 (m, 7 H), 3.46 - 3.59 (m, 5 H), 3.69 (m, 2 H), 4.81 - 4.88 (m, 1 H), 6.71 (d, 1 H), 6.77 (dd, 1 H), 7.18 (d, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 7.49 (dt, 1 H), 7.77 (d, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.54 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 483.33 $[M+H]^+$.

**Пример 248**

**7-метокси-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



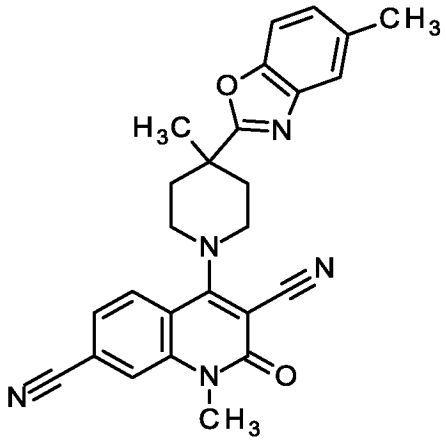
Указанное в заголовке соединение (3 мг, чистота 95%, выход 7 %) получали, используя методику, аналогичную используемой для получения соединения примера 239, из 50 мг соединения примера 110 (1.02 ммоль), используя 41 мкл метанола (1.0 ммоль, CAS 67-56-1) с очисткой с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.2 об.% аммиака 32 %) с градиентом).

$^1$H ЯМР (400 МГц, АЦЕТОНИТРИЛ-$d_3$) δ м.д.: 1.51 (s, 3 H), 2.04 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 2.55 (br d, 2 H), 3.50 - 3.58 (m, 5 H), 3.63 - 3.78 (m, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 6.83 - 6.84 (m, 1 H), 6.87 (d, 1 H), 7.16 - 7.23 (m, 1 H), 7.46 (d, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.80 (d, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.33 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 443.3 $[M+H]^+$.

**Пример 249**

**1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3,7-дикарбонитрил**



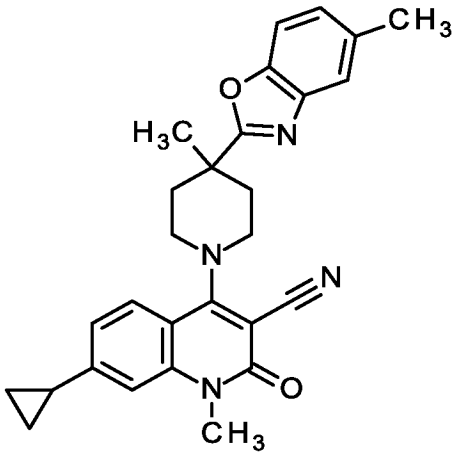
Указанное в заголовке соединение (1.9 мг, чистота 95%, выход 4 %) получали, используя методику, аналогичную используемой для получения соединения примера 208, из 50 мг соединения примера 110 (0.102 ммоль) с очисткой с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.1 об.% муравьиной кислоты) с градиентом).

$^1$H ЯМР (400 МГц, АЦЕТОНИТРИЛ-$d_3$) δ м.д.: 1.54 (s, 3 H), 2.06 - 2.14 (m, 2 H), 2.48 (s, 3 H), 2.60 (br d, 2 H), 3.54 - 3.63 (m, 5 H), 3.76 (dt, 2 H), 7.23 (dd, 1 H), 7.49 (d, 1 H), 7.52 - 7.55 (m, 1 H), 7.57 (dd, 1 H), 7.87 (d, 1 H), 8.01 (d, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.30 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 438.31 $[M+H]^+$.

**Пример 250**

**7-циклопропил-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



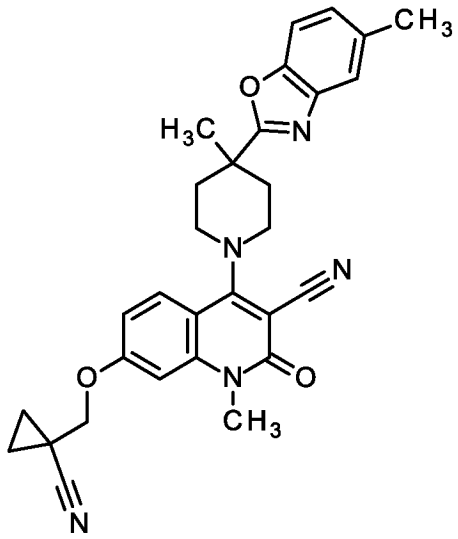
Указанное в заголовке соединение (31.6 мг, чистота 94%, выход 65 %) получали, используя методику, аналогичную используемой для получения соединения примера 210, из 50 мг соединения примера 110 (0.102 ммоль) с очисткой с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.1 об.% муравьиной кислоты) с градиентом).

$^1$H ЯМР (400 МГц, АЦЕТОНИТРИЛ-$d_3$) δ м.д.: 0.81 - 0.87 (m, 2 H), 1.05 - 1.13 (m, 2 H), 1.49 (s, 3 H), 1.98 - 2.08 (m, 3 H), 2.14 (s, 3 H), 2.44 (s, 3 H), 2.53 (br d, 2 H), 3.46 - 3.56 (m, 5 H), 3.63 - 3.75 (m, 2 H), 6.91 (dd, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 7.13 - 7.15 (m, 1 H), 7.17 (d, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 7.46 - 7.47 (m, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.72 (d, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.17 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 453.35 $[M+H]^+$.

**Пример 251**

**7-[(1-цианоциклопропил)метокси]-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



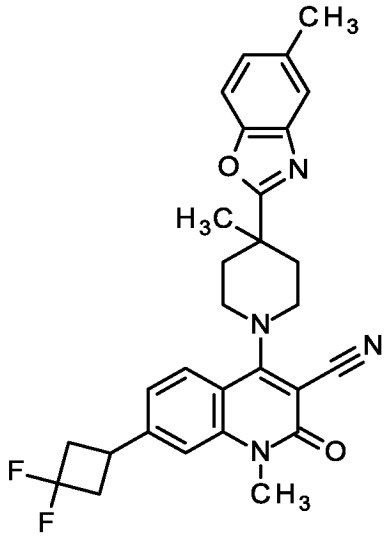
Указанное в заголовке соединение (31.6 мг, чистота 94%, выход 65 %) получали, используя методику, аналогичную используемой для получения соединения примера 239, из 50 мг соединения примера 110 (0.102 ммоль) с 98.8 мкл 1-(гидроксиметил)циклопропанкарбонитрила (1.02 ммоль, CAS 98730-77-9) и с очисткой с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.2 об.% аммиака 32 %) с градиентом).

$^1$H ЯМР (400 МГц, АЦЕТОНИТРИЛ-$d_3$) δ м.д.: 1.12 - 1.23 (m, 2 H), 1.35 - 1.45 (m, 2 H), 1.51 (s, 3 H), 2.04 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 2.55 (br d, 2 H), 3.49 - 3.57 (m, 5 H), 3.70 (dt, 2 H), 4.13 (s, 2 H), 6.83 (s, 1 H), 6.86 (d, 1 H), 7.19 (d, 1 H), 7.46 (d, 1 H), 7.47 - 7.48 (m, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.81 (d, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.31 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 508.31 $[M+H]^+$.

**Пример 252**

**7-(3,3-дифторциклобутил)-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



80 мг 7-бром-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (163 мкмоль, пример 110), 3.7 мг соединения гексафторфосфат бис{3,5-дифтор-2-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]фенил}иридия(I) - 4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-бипиридин (1:1:1) (3.3 мкмоль, CAS 870987-63-6) и 114 мкл 2,6-диметилпиридина (977 мкмоль) растворяли в реакционной пробирке в 3 мл 1,2-диметоксиэтана. В отдельной пробирке Ni-катализатор получали путем растворения 1.8 мг 1,2-диметоксиэтандихлорникеля (1:1) (8.1 мкмоль) и 2.2 мг 4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-бипиридина (8.1 мкмоль) в 3 мл 1,2-диметоксиэтана с последующим перемешиванием в течение 5 мин. Раствор катализатора с помощью шприца вводили в закупоренную реакционную пробирку и дегазировали аргоном в течение 5 мин, и затем добавляли 89 мкл 3-бром-1,1-дифторциклобутана (733 мкмоль, CAS 1310729-91-9) и 50 мкл 1,1,1,3,3,3-гексаметил-2-(триметилсилил)трисилана (163 мкмоль). Пробирку помещали на водяную баню (для того, чтобы поддерживать температуру ниже 35°C) и вслед за этим облучали двумя 40 Вт светодиодными лампами для аквариума Kessil в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Сырое вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с

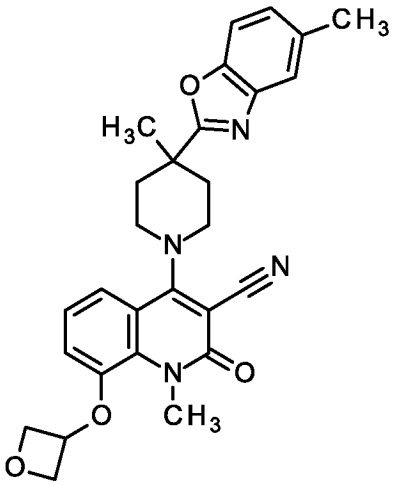
градиентом 0-3 %). Получали 40 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 46 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.49 (s, 3 H), 1.99 - 2.11 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 2.76 - 2.93 (m, 2 H), 2.98 - 3.17 (m, 2 H), 3.43 - 3.54 (m, 2 H), 3.54 - 3.63 (m, 4 H), 3.67 - 3.79 (m, 2 H), 7.17 - 7.23 (m, 1 H), 7.27 - 7.33 (m, 1 H), 7.40 - 7.47 (m, 1 H), 7.53 - 7.64 (m, 2 H), 7.80 - 7.89 (m, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.44 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 503.6 $[M+H]^+$.

**Пример 253**

**1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-8-[(оксетан-3-ил)окси]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



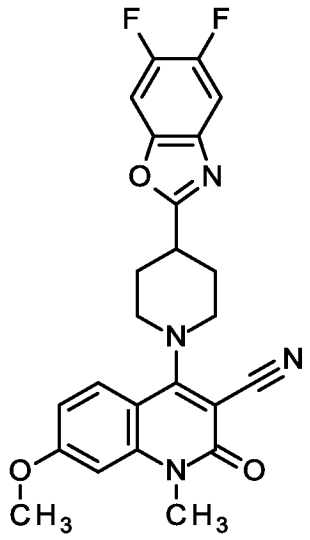
Указанное в заголовке соединение (2.8 мг, чистота 97%, выход 7 %) получали, используя методику, аналогичную используемой для получения соединения примера 239, из 40 мг соединения примера 158 (0.081 ммоль) с 54 мкл оксетан-3-ола (1.02 ммоль, CAS 16545-68-9) с очисткой с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: YMC Triart C18, 5 мк, 150x50 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.1 об.% муравьиной кислоты 99 %) с градиентом).

$^1$H ЯМР (400 МГц, АЦЕТОНИТРИЛ-$d_3$) δ м.д.: 1.49 (s, 3 H), 2.03 (m, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 2.54 (br d, 2 H), 3.51 (m, 2 H), 3.69 (dt, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 4.68 - 4.73 (m, 2 H), 4.92 - 4.97 (m, 2 H), 5.24 - 5.30 (m, 1 H), 6.75 (dd, 1 H), 7.11 - 7.21 (m, 2 H), 7.43 - 7.51 (m, 3 H).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.28 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 485.28 $[M+H]^+$.

**Пример 254**

**4-[4-(5,6-дифтор-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-7-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



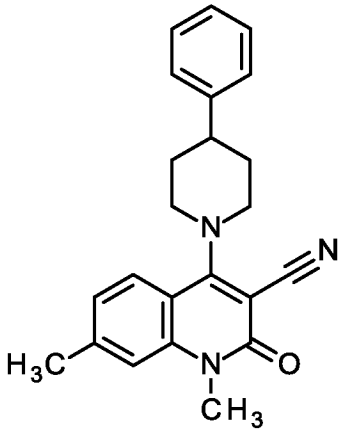
Указанное в заголовке соединение (2.1 мг, чистота 95%, выход 7 %) получали, используя методику, аналогичную используемой для получения соединения примера 240, из 30 мг соединения примера 160 (0.060 ммоль), используя 24 мкл метанола (0.60 ммоль, CAS 67-56-1) с очисткой с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.2 об.% аммиака 32 %) с градиентом).

$^1$H ЯМР (400 МГц, АЦЕТОНИТРИЛ-$d_3$) δ м.д.: 2.09 - 2.22 (m, 2 H), 2.33 (br dd, 2 H), 3.32 - 3.55 - 3.62 (m, 5 H), 3.83 (dt, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 6.85 - 6.91 (m, 2 H), 7.56 - 7.64 (m, 2 H), 7.82 (d, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.38 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 451.22 $[M+H]^+$.

**Пример 255**

**1,7-диметил-2-оксо-4-(4-фенилпиперидин-1-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



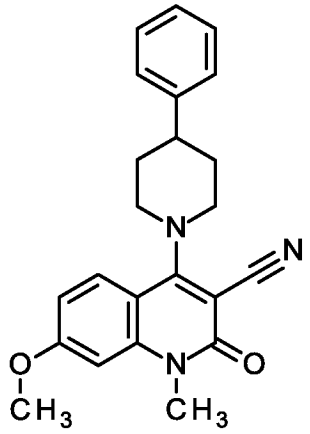
Указанное в заголовке соединение (12.1 мг, чистота 95%, выход 48 %) получали, используя методику, аналогичную используемой для получения соединения примера 222, из 30 мг соединения примера 90 (0.060 ммоль) с очисткой с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: YMC Triart C18, 5 мк, 150x50 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.1 об.% муравьиной кислоты 99 %) с градиентом).

$^1$H ЯМР (400 МГц, АЦЕТОНИТРИЛ-$d_3$) δ м.д.: 1.91 - 2.08 (m, 4 H), 2.49 (s, 3 H), 2.91 (tt, 1 H), 3.51 - 3.61 (m, 5 H), 3.87 (br d, 2 H), 7.14 (d, 1 H), 7.22 - 7.38 (m, 6 H), 7.84 (d, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.36 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 358.17 $[M+H]^+$.

**Пример 256**

**7-метокси-1-метил-2-оксо-4-(4-фенилпиперидин-1-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



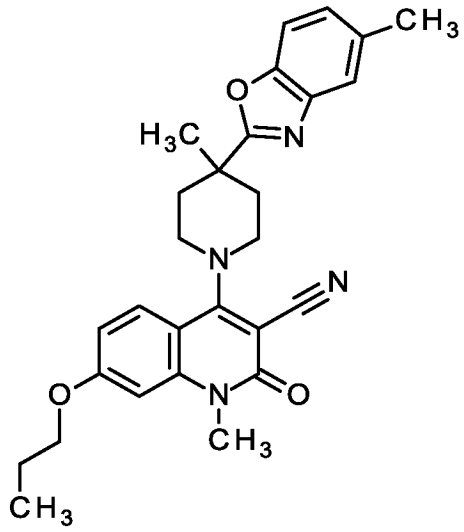
Указанное в заголовке соединение (15.4 мг, чистота 95%, выход 58 %) получали, используя методику, аналогичную используемой для получения соединения примера 240, из 30 мг соединения примера 90 (0.071 ммоль), используя 29 мкл метанола (0.71 ммоль, CAS 67-56-1) с очисткой с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.2 об.% аммиака 32 %) с градиентом).

$^1$H ЯМР (400 МГц, АЦЕТОНИТРИЛ-$d_3$) δ м.д.: 1.92 - 2.03 (m, 4 H), 2.85 - 2.94 (m, 1 H), 3.50 - 3.60 (m, 5 H), 3.76 - 3.87 (m, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 6.85 (s, 1 H), 6.88 (d, 1 H), 7.21 - 7.27 (m, 1 H), 7.35 (d, 4 H), 7.87 (d, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.43 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 374.20 $[M+H]^+$.

**Пример 257**

**1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-пропокси-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



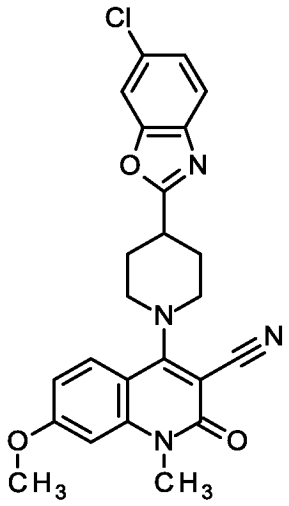
Указанное в заголовке соединение (9.2 мг, чистота 95%, выход 19 %) получали, используя методику, аналогичную используемой для получения соединения примера 239, из 50 мг соединения примера 110 (0.102 ммоль), используя 76 мкл 1-пропанола (1.02 ммоль, CAS 71-23-8) с очисткой с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.2 об.% аммиака 32 %) с градиентом).

$^1$H ЯМР (400 МГц, АЦЕТОНИТРИЛ-$d_3$) δ м.д.: 1.04 (t, 3 H), 1.51 (s, 3 H), 1.82 (sxt, 2 H), 2.01 - 2.09 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 2.55 (br d, 2 H), 3.49 - 3.57 (m, 5 H), 3.71 (dt, 2 H), 4.09 (t, 2 H), 6.81 - 6.87 (m, 2 H), 7.19 (dd, 1 H), 7.46 (d, 1 H), 7.49 - 7.53 (m, 1 H), 7.79 (d, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.49 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 471.33 $[M+H]^+$.

**Пример 258**

**4-[4-(6-хлор-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-7-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**

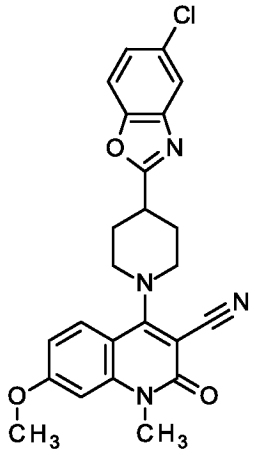
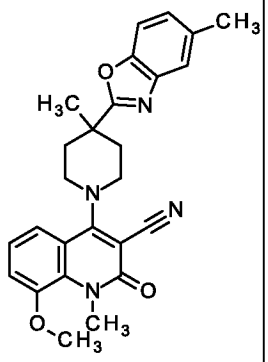
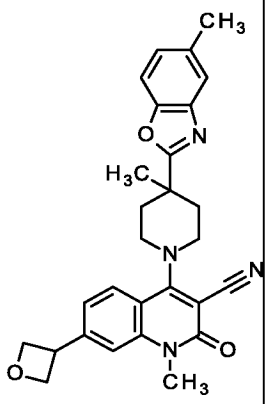


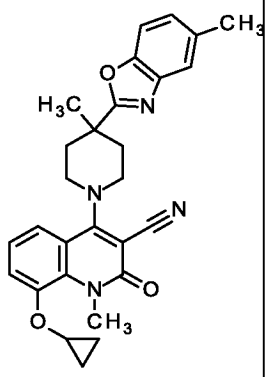
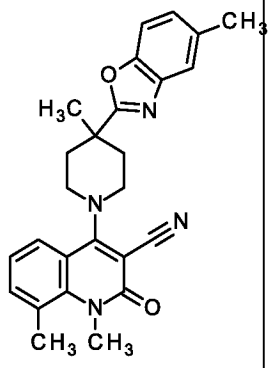
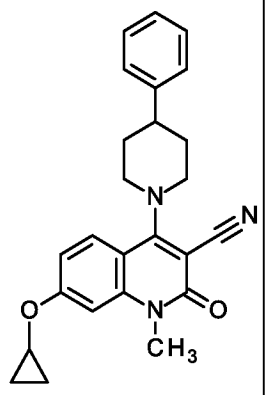
Указанное в заголовке соединение (3.8 мг, чистота 90%, выход 13 %) получали, используя методику, аналогичную используемой для получения соединения примера 240, из 30 мг соединения примера 32 (0.060 ммоль), используя 24 мкл метанола (0.70 ммоль, CAS 67-56-1) с очисткой с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.2 об.% аммиака 32 %) с градиентом).

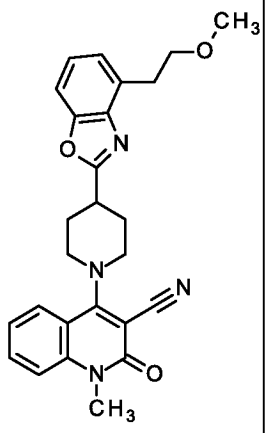
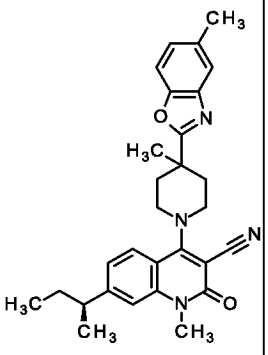
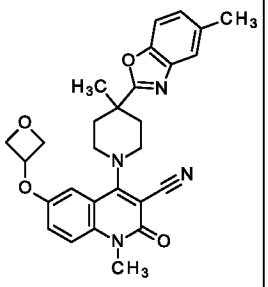
$^1$H ЯМР (400 МГц, АЦЕТОНИТРИЛ-$d_3$) δ м.д.: 2.17 - 2.24 (m, 4 H), 2.27 - 2.40 (m, 3 H), 3.54 - 3.63 (m, 5 H), 3.79 - 3.88 (m, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 6.83 - 6.92 (m, 2 H), 7.35 - 7.41 (m, 1 H), 7.63 - 7.70 (m, 2 H), 7.79 - 7.85 (m, 1 H).

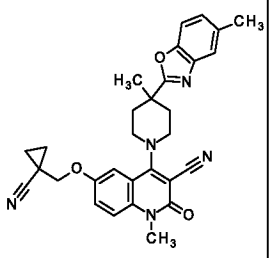
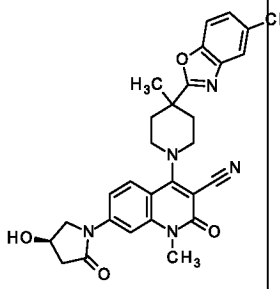
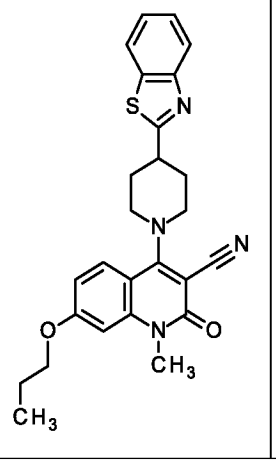
ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.46 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 449.19 $[M+H]^+$.

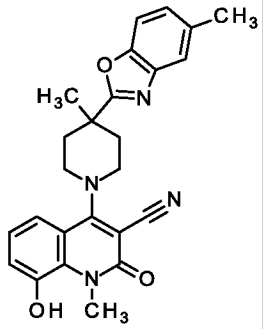
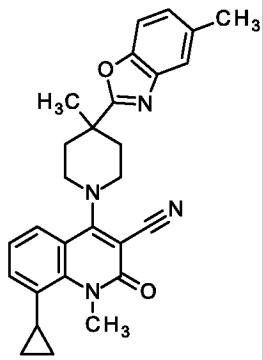
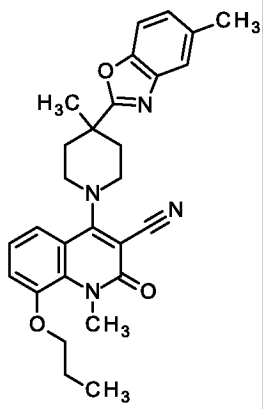
**Таблица 13:** Следующие примеры из таблицы 13 получали из указанных исходных веществ и в соответствии с методикой, приведенной в таблице.

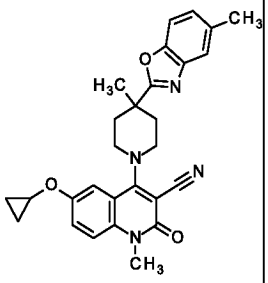
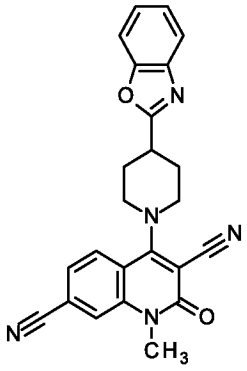
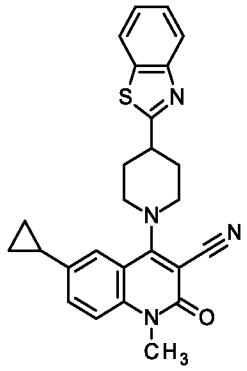
| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| **259** |  | 4-[4-(5-хлор-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-7-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 240, из 7-бром-4-[4-(5-хлор-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (пример 29) и метанола | $^1$H ЯМР (400 МГц, АЦЕТОНИТРИЛ-$d_3$) δ м.д.: 2.17 - 2.24 (m, 2 H), 2.29 - 2.36 (m, 2 H), 3.55 - 3.63 (m, 5 H), 3.80 - 3.87 (m, 2 H), 3.92 - 3.95 (m, 3 H), 6.85 - 6.87 (m, 1 H), 6.88 - 6.92 (m, 1 H), 7.37 (dd, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.72 - 7.75 (m, 1 H), 7.80 - 7.84 (m, 1 H).<br>ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.34 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 449.3 $[M+H]^+$ |
| **260** |  | 8-метокси-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 240, из 8-бром-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (пример 158) и метанола | $^1$H ЯМР (400 МГц, АЦЕТОНИТРИЛ-$d_3$) δ м.д.: 1.29 (s, 3 H), 1.78 - 1.87 (m, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 2.30 - 2.37 (m, 2 H), 3.30 (m, 2 H), 3.46 - 3.55 (m, 5 H), 3.67 (s, 3 H), 6.96 - 7.06 (m, 3 H), 7.23 - 7.30 (m, 3 H).<br>ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.39 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 443.4 $[M+H]^+$ |
| **261** |  | 1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-7-(оксетан-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 252, с 7-бром-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (пример 110) и 3-бромоксетаном (CAS 39267-79-3) | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.50 (s, 3 H), 1.99 - 2.15 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 2.52 (br s, 2 H), 3.44 - 3.54 (m, 2 H), 3.58 (s, 3 H), 3.69 - 3.79 (m, 2 H), 4.37 - 4.50 (m, 1 H), 4.70 (t, 2 H), 4.99 (dd, 2 H), 7.16 - 7.24 (m, 1 H), 7.39 - 7.52 (m, 2 H), 7.54 - 7.64 (m, 2 H), 7.86 - 7.96 (m, 1 H).<br>ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.27 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 469.6 $[M+H]^+$ |

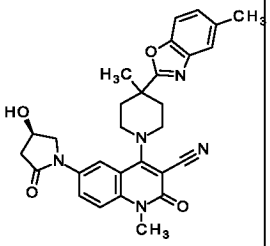
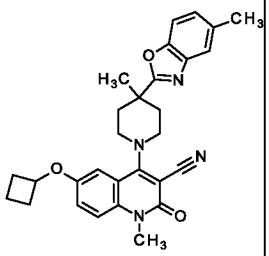
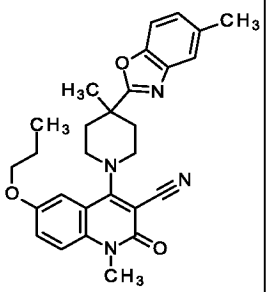
| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| **262** |  | 8-(циклопропил-окси)-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 239, из 8-бром-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (пример 158) и циклопропанола (CAS 16545-68-9) | $^1$H ЯМР (400 МГц, АЦЕТОНИТРИЛ-$d_3$) δ м.д.: 0.76 - 0.85 (m, 4 H), 1.50 (s, 3 H), 1.98 - 2.08 (m, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 2.49 - 2.58 (m, 2 H), 3.51 (m, 2 H), 3.65 - 3.74 (m, 5 H), 3.87 (tt, 1 H), 7.14 - 7.25 (m, 2 H), 7.39 - 7.50 (m, 4 H), 7.59 (d, 1 H).<br>ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.48 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 469.4 $[M+H]^+$ |
| **263** |  | 1,8-диметил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 222, из 8-бром-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (пример 158) | $^1$H ЯМР (400 МГц, АЦЕТОНИТРИЛ-$d_3$) δ м.д.: 1.51 (s, 3 H), 2.00 - 2.10 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 2.53 - 2.63 (m, 5 H), 3.47 - 3.60 (m, 2 H), 3.61 - 3.74 (m, 5 H), 7.15 - 7.22 (m, 2 H), 7.40 - 7.53 (m, 3 H), 7.73 (d, 1 H).<br>ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.38 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 427.5 $[M+H]^+$ |
| **264** |  | 7-(циклопропил-окси)-1-метил-2-оксо-4-(4-фенилпиперидин-1-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 239, из 7-бром-1-метил-2-оксо-4-(4-фенилпиперидин-1-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (пример 90) и циклопропанола (CAS 16545-68-9) | $^1$H ЯМР (400 МГц, АЦЕТОНИТРИЛ-$d_3$) δ м.д.: 0.51 - 0.61 (m, 2 H), 0.61 - 0.73 (m, 2 H), 1.75 - 1.88 (m, 4 H), 2.63 - 2.73 (m, 1 H), 3.29 - 3.38 (m, 5 H), 3.59 - 3.66 (m, 2 H), 3.75 (tt, 1 H), 6.78 (d, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 6.98 - 7.07 (m, 1 H), 7.14 (d, 4 H), 7.66 (d, 1 H).<br>ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.48 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 400.24 $[M+H]^+$ |

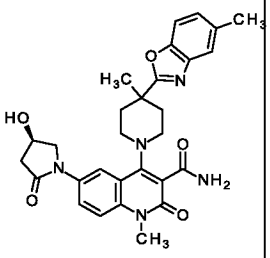
| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| **265** |  | 4-{4-[4-(2-метоксиэтил)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 214, с 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (CAS 150617-68-8) и 4-(2-метоксиэтил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазолом (промежуточное соединение 120) | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.09 - 2.23 (m, 2 H), 2.26 - 2.37 (m, 2 H), 3.11 - 3.19 (m, 2 H), 3.26 (s, 3 H), 3.42 - 3.53 (m, 1 H), 3.55 - 3.65 (m, 5 H), 3.66 - 3.74 (m, 2 H), 3.81 - 3.94 (m, 2 H), 7.20 - 7.42 (m, 3 H), 7.51 - 7.62 (m, 2 H), 7.69 - 7.79 (m, 1 H), 7.84 - 7.97 (m, 1 H).<br>ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.25 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 443.7 $[M+H]^+$ |
| **266** |  | 7-[(2S)-бутан-2-ил]-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 252, с 7-бром-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (пример 110) и 3-бром-1,1-дифтор циклобутаном (CAS 1310729-91-9) | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 0.80 (t, 3 H), 1.25 (d, 3 H), 1.49 (s, 3 H), 1.58 - 1.69 (m, 2 H), 1.98 - 2.15 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 2.52 (br s, 2 H), 2.73 - 2.85 (m, 1 H), 3.43 - 3.53 (m, 2 H), 3.56 (s, 3 H), 3.66 - 3.81 (m, 2 H), 7.15 - 7.26 (m, 2 H), 7.28 - 7.38 (m, 1 H), 7.51 - 7.64 (m, 2 H), 7.79 - 7.87 (m, 1 H).<br>ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.57 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 469.6 $[M+H]^+$ |
| **267** |  | 1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-6-[(оксетан-3-ил)окси]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 239, из 6-бром-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (пример 171) и 3-гидроксиоксетана (CAS 7748-36-9) | $^1$H ЯМР (400 МГц, АЦЕТОНИТРИЛ-$d_3$) δ м.д.: 1.52 - 1.54 (m, 3 H), 1.98 - 2.07 (m, 2 H), 2.42 - 2.47 (m, 3 H), 2.53 - 2.62 (m, 2 H), 3.47 - 3.57 (m, 5 H), 3.62 - 3.72 (m, 2 H), 4.61 - 4.66 (m, 2 H), 4.94 - 5.02 (m, 2 H), 5.28 - 5.37 (m, 1 H), 7.03 (d, 1 H), 7.17 - 7.23 (m, 2 H), 7.40 - 7.51 (m, 3 H)<br>ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.25 мин; МС (ЭРИ |

| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| | | | | - положит.): m/z = 485.31 $[M+H]^+$ |
| **268** |  | 6-[(1-цианоцикло-пропил)метокси]-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 239, из 6-бром-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (пример 171) и 1-(гидроксиметил) Циклопропанкарбонитрила (CAS 98730-77-9) | $^1$H ЯМР (400 МГц, АЦЕТОНИТРИЛ-$d_3$) δ м.д.: 1.11 - 1.17 (m, 2 H), 1.31 - 1.44 (m, 2 H), 1.51 (s, 3 H), 2.01 - 2.08 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 2.57 (br d, 2 H), 3.49 - 3.59 (m, 5 H), 3.72 (m, 2 H), 4.06 (s, 2 H), 7.19 (br d, 1 H), 7.27 (d, 1 H), 7.31 - 7.37 (m, 1 H), 7.39 - 7.51 (m, 3 H).<br>ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.30 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 508.33 $[M+H]^+$ |
| **269** |  | 7-[(4R)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 239, из 7-бром-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (пример 110) и 4-гидроксипирролидин-2-она (CAS 22677-21-0) | $^1$H ЯМР (400 МГц, АЦЕТОНИТРИЛ-$d_3$) δ м.д.: 1.50 (s, 3 H), 1.95 - 2.02 (m, 2 H), 2.45 (s, 3H), 2.50- 5.60 (m, 2H), 2.83 - 2.92 (m, 1 H), 3.46 - 3.60 (m, 6 H), 4.12 – 1.16 (m, 1H), 3.72 – 3.78 (m, 3H), 4.49 - 4.54 (m, 1 H), 7.16 - 7.22 (m, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 7.50 (d, 1 H), 7.56 - 7.61 (m, 1 H), 7.79 (d, 1 H), 7.86 (d, 1 H).<br>ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.09 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 512.30 $[M+H]^+$ |
| **270** |  | 4-[4-(1,3-бензотиазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-7-пропокси-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 239, из 4-[4-(1,3-бензотиазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-7-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (пример 33) и 1-пропанола | $^1$H ЯМР (400 МГц, АЦЕТОНИТРИЛ-$d_3$) δ м.д.: 1.03 (t, 3 H), 1.77 - 1.87 (m, 2 H), 2.16 - 2.23 (m, 2 H), 2.30 - 2.38 (m, 2 H), 3.56 - 3.62 (m, 5 H), 3.86 (br d, 2 H), 4.09 (t, 2 H), 6.83 (s, 1 H), 6.87 (d, 1 H), 7.41 (t, 1 H), 7.45 - 7.53 (m, 1 H), 7.49 (t, 1 H), 7.82 (d, 1 H), 7.93 - 8.00 (m, 2 H).<br>ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ |

| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| | | | | = 1.47 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 459.26 $[M+H]^+$ |
| **271** |  | 8-гидрокси-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 239, из 8-бром-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (пример 158) и 3-гидроксипропионитрила (CAS 16545-68-9) | $^1$H ЯМР (400 МГц, АЦЕТОНИТРИЛ-$d_3$) δ м.д.: 1.50 (s, 3 H), 2.00-2.07 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 2.51 - 2.58 (m, 2 H), 3.51 (m, 2 H), 3.69 (dt, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 7.07 - 7.13 (m, 2 H), 7.19 (dd, 1 H), 7.41 (dd, 1 H), 7.46 (d, 1 H), 7.48 - 7.52 (m, 1 H).<br>ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 0.96 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 427.29 $[M+H]^+$ |
| **272** |  | 8-циклопропил-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 210, из 8-бром-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (пример 158) | $^1$H ЯМР (400 МГц, АЦЕТОНИТРИЛ-$d_3$) δ м.д.: 0.65 - 0.69 (m, 2 H), 0.98 - 1.07 (m, 2 H), 1.51 (s, 3 H), 2.01 – 2.08 (m, 2 H), 2.30 - 2.39 (m, 1 H), 2.45 (s, 3 H), 2.52 - 2.59 (m, 2 H), 3.49 – 3.55 (m, 2 H), 3.66 – 3.72 (m, 2 H), 3.75 (s, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 7.14 - 7.21 (m, 2 H), 7.46 (d, 1 H), 7.48 - 7.54 (m, 2 H), 7.72 (dd, 1 H).<br>ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.46 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 453.28 $[M+H]^+$ |
| **273** |  | 1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-8-пропокси-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 239, из 8-бром-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (пример 158) и 1-пропанола (CAS 71-23-8) | $^1$H ЯМР (400 МГц, АЦЕТОНИТРИЛ-$d_3$) δ м.д.: 1.05 (t, 3 H), 1.51 (s, 3 H), 1.82 - 1.92 (m, 2 H), 2.01 – 2.08 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 2.55 (br d, 2 H), 3.48 – 3.55 (m, 2 H), 3.68 – 3.72 (m, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 4.02 (t, 2 H), 7.17 - 7.25 (m, 3 H), 7.42 - 7.48 (m, 2 H), 7.50 (s, 1 H).<br>ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ |

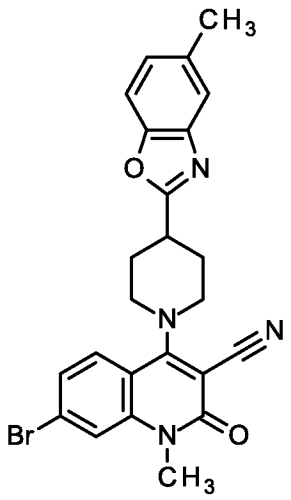
| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| | | | | = 1.62 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 471.34 $[M+H]^+$ |
| **274** |  | 6-(циклопропил-окси)-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 239, из 6-бром-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (пример 171) и циклопропанола | $^1$H ЯМР (400 МГц, АЦЕТОНИТРИЛ-$d_3$) δ м.д.: 0.72 - 0.78 (m, 2 H), 0.83 - 0.90 (m, 2 H), 1.52 (s, 3 H), 2.02 – 2.09 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 2.60 (br. d, 2H), 3.52 - 3.60 (m, 5 H), 3.75 (dt, 2 H), 3.89 (tt, 1 H), 7.19 (d, 1 H), 7.30 - 7.37 (m, 1 H), 7.38 - 7.52 (m, 3 H), 7.56 (d, 1 H). ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.40 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 469.33 $[M+H]^+$ |
| **275** |  | 4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3,7-дикарбонитрил | По аналогии с примером 208, из 4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-7-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (пример 27) | $^1$H ЯМР (400 МГц, АЦЕТОНИТРИЛ-$d_3$) δ м.д.: 2.19 - 2.29 (m, 2 H), 2.32 - 2.41 (m, 2 H), 3.35 - 3.44 (m, 1 H), 3.57 - 3.66 (m, 5 H), 3.82 - 3.91 (m, 2 H), 7.33 - 7.41 (m, 2 H), 7.53 - 7.64 (m, 3 H), 7.69 (dt, 1 H), 7.87 (d, 1 H), 8.01 (d, 1 H). ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.21 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 410.20 $[M+H]^+$ |
| **276** |  | 4-[4-(1,3-бензотиазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-6-циклопропил-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 210, из 4-[4-(1,3-бензотиазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-6-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (пример 169) | $^1$H ЯМР (400 МГц, АЦЕТОНИТРИЛ-$d_3$) δ м.д.: 0.69 - 0.77 (m, 2 H), 0.95 - 1.08 (m, 2 H), 1.98 - 2.06 (m, 1 H), 2.17 - 2.25 (m, 2 H), 2.35 - 2.43 (m, 2 H), 3.46 - 3.65 (m, 6 H), 3.84 - 3.92 (m, 2 H), 7.36 - 7.46 (m, 3 H), 7.50 (ddd, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.94 - 8.02 (m, 2 H). ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.43 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 441.25 $[M+H]^+$ |

| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| **277** |  | 6-[(4R)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 239, из 6-бром-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (пример 171) и 4-гидроксипирролидин-2-она (CAS 22677-21-0) | $^1$H ЯМР (400 МГц, АЦЕТОНИТРИЛ-$d_3$) δ м.д.: 1.52 (s, 3 H), 2.06 - 2.12 (m, 2 H), 2.42 (dd, 1 H), 2.46 (s, 3 H), 2.55 - 2.62 (m, 2 H), 2.85 (dd, 1 H), 3.46 - 3.62 (m, 6 H), 3.70 - 3.82 (m, 3 H), 4.14 (dd, 1 H), 4.53 (br s, 1 H), 7.20 (dd, 1 H), 7.44 - 7.50 (m, 2 H), 7.51 (d, 1 H), 7.84 (dd, 1 H), 8.34 (d, 1 H).<br>ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.03 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 512.32 $[M+H]^+$ |
| **278** |  | 6-(циклобутилокси)-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 239, из 6-бром-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (пример 171) и циклобутанола (CAS 2919-23-5) | $^1$H ЯМР (400 МГц, АЦЕТОНИТРИЛ-$d_3$) δ м.д.: 1.54 (s, 3 H), 1.70 - 1.79 (m, 1 H), 1.83 - 1.92 (m, 1 H), 2.01 - 2.18 (m, 4 H), 2.44 - 2.53 (m, 5 H), 2.56 - 2.63 (m, 2 H), 3.51 - 3.58 (m, 5 H), 3.68 – 3.73 (m, 2 H), 4.78 (quin, 1 H), 7.18 - 7.26 (m, 3 H), 7.40 (d, 1 H), 7.46 (d, 1 H), 7.51 (s, 1 H).<br>ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.52 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 483.32 $[M+H]^+$ |
| **279** |  | 1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-6-пропокси-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 239, из 6-бром-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (пример 171) и 1-пропанола | $^1$H ЯМР (400 МГц, АЦЕТОНИТРИЛ-$d_3$) δ м.д.: 1.04 (t, 3 H), 1.52 (s, 3 H), 1.75 - 1.87 (m, 2 H), 2.05 (ddd, 2 H), 2.14 (s, 4 H), 2.45 (s, 3 H), 2.58 (br d, 2 H), 3.51 - 3.58 (m, 5 H), 3.73 (dt, 2 H), 4.03 (t, 2 H), 7.19 (dd, 1 H), 7.26 - 7.31 (m, 2 H), 7.38 - 7.43 (m, 1 H), 7.46 (d, 1 H), 7.49 - 7.52 (m, 1 H).<br>ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.46 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = |

| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| | | | | 471.32 $[M+H]^+$ |
| **280** |  | 6-[(4R)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид | По аналогии с примером 239, из 6-бром-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамида (пример 277) и 4-гидроксипирролидин-2-она (CAS 22677-21-0) | $^1$H ЯМР (400 МГц, АЦЕТОНИТРИЛ-$d_3$) δ м.д.: 1.48 (s, 3 H), 1.99 - 2.09 (m, 3 H), 2.41 (dd, 1 H), 2.45 (s, 3 H), 2.47 - 2.55 (m, 2 H), 2.84 (dd, 1 H), 3.13 - 3.22 (m, 2 H), 3.30 - 3.42 (m, 2 H), 3.42 - 3.48 (m, 1 H), 3.59 (s, 3 H), 3.70 - 3.75 (m, 1 H), 4.16 (dd, 1 H), 4.50 - 4.54 (m, 1 H), 5.99 - 6.06 (m, 1 H), 6.61 - 6.68 (m, 1 H), 7.18 (dd, 1 H), 7.42 - 7.50 (m, 3 H), 7.82 (dd, 1 H), 8.38 (d, 1 H).<br>ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 0.86 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 530.28 $[M+H]^+$ |

**Пример 281**

**7-бром-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



Раствор 700 мг 7-бром-4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (2.35 ммоль, промежуточное соединение 21), 509 мг 5-метил-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазола (2.35 ммоль, CAS 199292-77-8) и 0.66 мл триэтиламина (4.7 ммоль) в 30 мл 2-пропанола перемешивали в течение 2 ч при

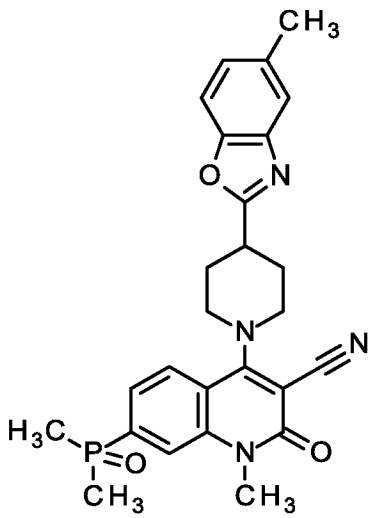
90°C и в течение 70 ч при к.т. По прошествии этого времени добавляли воду и этилацетат, и твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и этанолом с получением 860 мг указанного в заголовке соединения (чистота 99 %, выход 76 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.07 - 2.19 (m, 2 H), 2.26 - 2.34 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 3.36 - 3.50 (m, 1 H), 3.54 - 3.65 (m, 5 H), 3.81 (br d, 2 H), 7.19 (dd, 1 H), 7.49 - 7.59 (m, 3 H), 7.78 (dd, 2 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.41 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 479.3 $[M+H]^+$.

**Пример 282**

**7-(диметилфосфорил)-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



К суспензии 360 мг 7-бром-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (754 мкмоль, пример 281), 26.2 мг (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-диил)бис(дифенилфосфина) (45 мкмоль), 8.47 мг диацетата палладия(II) (38 мкмоль) и 176 мг трикалийфосфата (830 мкмоль) в 12 мл ДМФА добавляли 64.7 мг оксида диметилфосфина (830 мкмоль, CAS 7211-39-4), и смесь перемешивали в течение 6 ч при 130°C. Добавляли воду, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (2x). Органическую фазу промывали водой и соляным раствором, и сушили над сульфатом натрия. После упаривания растворителя остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0-5 %). Загрязненный продукт перемешивали в гексане в течение 1 ч.

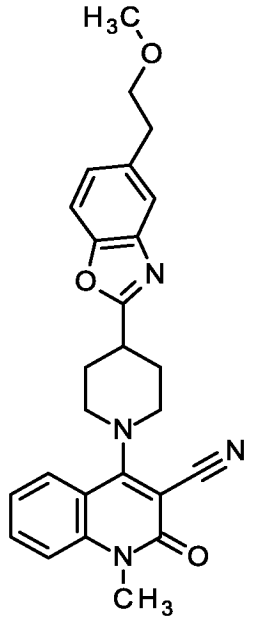
Твердое вещество, выпавшее в осадок в результате выполнения этой методики, собирали путем фильтрования и сушили. Получали 150 мг указанного в заголовке соединения (чистота 85 %, выход 36 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.74 (d, 6 H), 2.12 - 2.22 (m, 2 H), 2.26 - 2.33 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 3.39 - 3.52 (m, 1 H), 3.56 - 3.69 (m, 5 H), 3.79 - 3.89 (m, 2 H), 7.15 - 7.22 (m, 1 H), 7.50 - 7.56 (m, 1 H), 7.57 - 7.61 (m, 1 H), 7.69 (ddd, 1 H), 7.80 - 7.86 (m, 1 H), 7.94 - 8.05 (m, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.03 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 475.6 $[M+H]^+$.

**Пример 283**

**4-{4-[5-(2-метоксиэтил)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



54.6 мг 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (250 мкмоль, CAS 150617-68-8) растворяли в 3 мл 2-пропанола, добавляли 65 мг 5-(2-метоксиэтил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазола (250 мкмоль, промежуточное соединение 123) и 70 мкл триэтиламина (500 мкмоль), и смесь нагревали в течение 3 ч при 90°C. Реакционную смесь охлаждали до к.т., разбавляли водой и водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой и соляным раствором, фильтровали через водоотталкивающий фильтр и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с

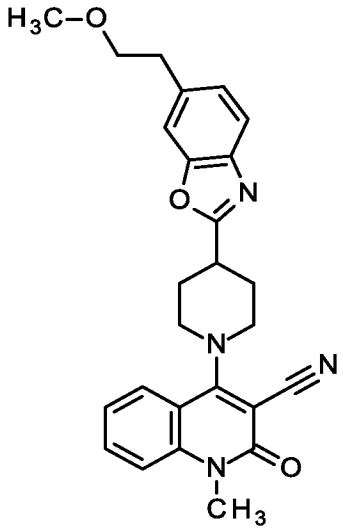
градиентом 0-3 %) с получением 90 мг указанного в заголовке соединения (чистота 98 %, выход 80 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.08 - 2.21 (m, 2 H), 2.31 (br d, 2 H), 2.88 - 2.96 (m, 2 H), 3.24 (s, 3 H), 3.40 - 3.51 (m, 1 H), 3.53 - 3.66 (m, 7 H), 3.78 - 3.90 (m, 2 H), 7.20 - 7.27 (m, 1 H), 7.29 - 7.39 (m, 1 H), 7.53 - 7.65 (m, 3 H), 7.72 - 7.81 (m, 1 H), 7.89 (dd, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.20 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 443.3 $[M+H]^+$.

**Пример 284**

**4-{4-[6-(2-метоксиэтил)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



58.8 мг 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (269 мкмоль, CAS 150617-68-8) растворяли в 3 мл 2-пропанола, добавляли 70 мг 6-(2-метоксиэтил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазола (269 мкмоль, промежуточное соединение 127) и 75 мкл триэтиламина (540 мкмоль), и смесь нагревали в течение 3 ч при 90°C. Реакционную смесь охлаждали до к.т., добавляли этилацетат и воду, и суспензию фильтровали. Осадок на фильтре промывали и сушили в вакууме с получением 85 мг указанного в заголовке соединения (чистота 96 %, выход 69 %).

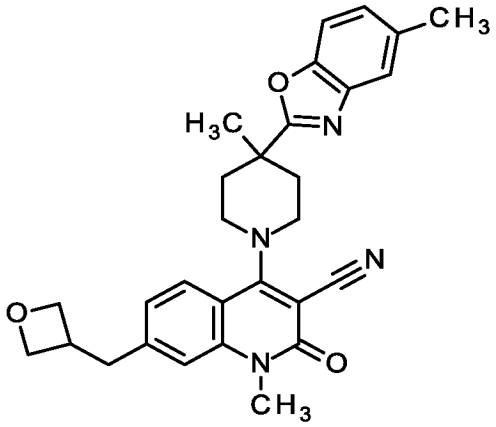
$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.06 - 2.20 (m, 2 H), 2.26 - 2.33 (m, 2 H), 2.94 (t, 2 H), 3.24 (s, 3 H), 3.40 - 3.51 (m, 1 H), 3.54 - 3.65 (m, 7 H), 3.84 (br d, 2

H), 7.24 (dd, 1 H), 7.32 - 7.39 (m, 1 H), 7.55 - 7.64 (m, 3 H), 7.70 - 7.78 (m, 1 H), 7.89 (dd, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.21 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 443.3 $[M+H]^+$.

**Пример 285**

**1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-7-[(оксетан-3-ил)метил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



80 мг 7-бром-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (163 мкмоль, пример 110), 3.7 мг соединения гексафторфосфат бис{3,5-дифтор-2-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]фенил}иридия(I) - 4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-бипиридин (1:1:1) (3.3 мкмоль, CAS 870987-63-6) и 110 мкл 2,6-диметилпиридина (980 мкмоль) растворяли в реакционной пробирке в 3 мл 1,2-диметоксиэтана. В отдельной пробирке Ni-катализатор получали путем растворения 1.8 мг 1,2-диметоксиэтандихлорникеля (1:1) (8.1 мкмоль) и 2.2 мг 4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-бипиридина (8.1 мкмоль) в 3 мл 1,2-диметоксиэтана с последующим перемешиванием в течение 5 мин. Раствор катализатора с помощью шприца вводили в закупоренную реакционную пробирку и дегазировали аргоном в течение 5 мин, и затем добавляли 74 мкл 3-(бромметил)оксетана (730 мкмоль, CAS 1374014-30-8) и 50 мкл 1,1,1,3,3,3-гексаметил-2-(триметилсилил)трисилана (160 мкмоль). Пробирку помещали на водяную баню (для того, чтобы поддерживать температуру ниже 35°C) и вслед за этим облучали двумя 40 Вт светодиодными лампами для аквариума Kessil в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Сырое вещество

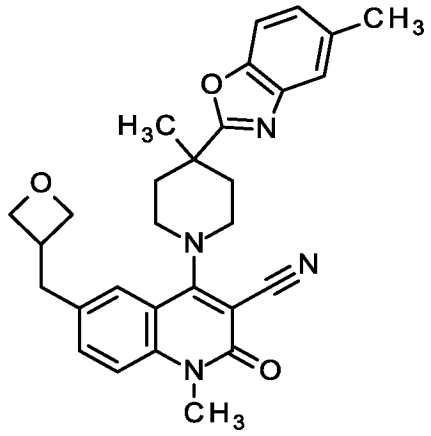
очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0-2 %). Получали 30 мг указанного в заголовке соединения (чистота 99 %, выход 38 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.49 (s, 3 H), 1.97 - 2.10 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 3.08 - 3.16 (m, 2 H), 3.29 - 3.32 (m, 1 H), 3.42 - 3.52 (m, 2 H), 3.55 (s, 3 H), 3.65 - 3.77 (m, 2 H), 4.38 (t, 2 H), 4.63 (dd, 2 H), 7.12 - 7.25 (m, 2 H), 7.36 - 7.44 (m, 1 H), 7.52 - 7.64 (m, 2 H), 7.70 - 7.84 (m, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.28 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 483.6 $[M+H]^+$.

**Пример 286**

**1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-6-[(оксетан-3-ил)метил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



80 мг 6-бром-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (163 мкмоль, пример 171), 3.7 мг соединения гексафторфосфат бис{3,5-дифтор-2-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]фенил}иридия(I) - 4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-бипиридин (1:1:1) (3.3 мкмоль, CAS 870987-63-6) и 110 мкл 2,6-диметилпиридина (980 мкмоль) растворяли в реакционной пробирке в 3 мл 1,2-диметоксиэтана. В отдельной пробирке Ni-катализатор получали путем растворения 1.8 мг 1,2-диметоксиэтандихлорникеля (1:1) (8.1 мкмоль) и 2.2 мг 4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-бипиридина (8.1 мкмоль) в 3 мл 1,2-диметоксиэтана с последующим перемешиванием в течение 5 мин. Раствор катализатора с помощью шприца вводили в закупоренную реакционную пробирку и дегазировали аргоном в течение 5 мин, и затем добавляли 74 мкл 3-

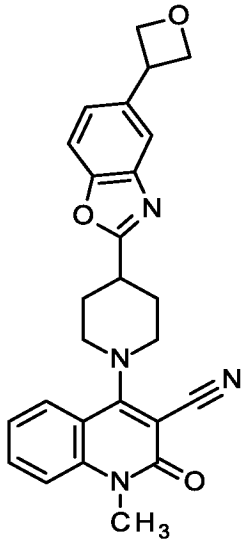
(бромметил)оксетана (730 мкмоль, CAS 1374014-30-8) и 50 мкл 1,1,1,3,3,3-гексаметил-2-(триметилсилил)трисилана (160 мкмоль). Пробирку помещали на водяную баню (для того, чтобы поддерживать температуру ниже 35°C) и вслед за этим облучали двумя 40 Вт светодиодными лампами для аквариума Kessil в течение 6 ч. Добавляли воду, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали и сушили над сульфатом натрия. После упаривания растворителя остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0-8 %). Получали 4 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 5 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.54 (s, 3 H), 2.03 - 2.16 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 3.10 (d, 2 H), 3.26 - 3.35 (m, 1 H), 3.46 - 3.62 (m, 5 H), 3.69 - 3.82 (m, 2 H), 4.33 - 4.45 (m, 2 H), 4.67 (dd, 2 H), 7.18 - 7.30 (m, 1 H), 7.46 - 7.55 (m, 1 H), 7.55 - 7.68 (m, 4 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.44 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 483.5 $[M+H]^+$.

**Пример 287**

**1-метил-4-{4-[5-(оксетан-3-ил)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



Раствор 30.5 мг 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (139 мкмоль, CAS 150617-68-8), 36 мг 5-(оксетан-3-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазола (139 мкмоль, промежуточное соединение 129) и 39 мкл триэтиламина (280 мкмоль) в 2 мл 2-пропанола перемешивали в течение 3 ч при

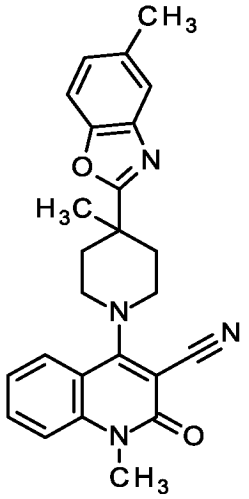
90°C. По прошествии этого времени добавляли воду, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали водой и соляным раствором, фильтровали и упаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0-3 %) с получением 15 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 23 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.10 - 2.23 (m, 2 H), 2.26 - 2.35 (m, 2 H), 3.39 - 3.52 (m, 1 H), 3.54 - 3.67 (m, 5 H), 3.80 - 3.92 (m, 2 H), 4.33 - 4.46 (m, 1 H), 4.62 - 4.70 (m, 2 H), 4.94 - 5.02 (m, 2 H), 7.31 - 7.47 (m, 2 H), 7.54 - 7.62 (m, 1 H), 7.69 - 7.82 (m, 3 H), 7.86 - 7.94 (m, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.09 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 441.5 $[M+H]^+$.

**Пример 288**

**1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



800 мг 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (3.66 ммоль, CAS 150617-68-8) растворяли в 15 мл 2-пропанола, добавляли 1.06 г 5-метил-2-(4-метилпиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазола (4.39 ммоль, промежуточное соединение 52) и 1 мл триэтиламина (7.3 ммоль), и смесь нагревали в течение 2 ч при 90°C. Суспензию охлаждали до к.т. и перемешивали в течение 72 ч. Добавляли этилацетат, и смесь нагревали в течение 15 мин с обратным холодильником. Добавляли воду и суспензию фильтровали. Осадок на фильтре

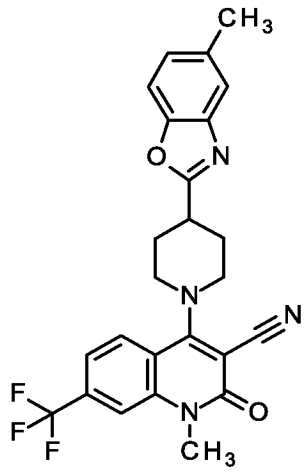
промывали и сушили в вакууме с получением 1.2 г указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 76 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.50 (s, 3 H), 1.99 - 2.10 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 2.51 - 2.54 (m, 2 H), 3.38 - 3.58 (m, 5 H), 3.67 - 3.77 (m, 2 H), 7.20 (dd, 1 H), 7.34 (t, 1 H), 7.54 - 7.62 (m, 3 H), 7.73 (ddd, 1 H), 7.89 (dd, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.36 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 413.4 $[M+H]^+$.

**Пример 289**

**1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-(трифторметил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



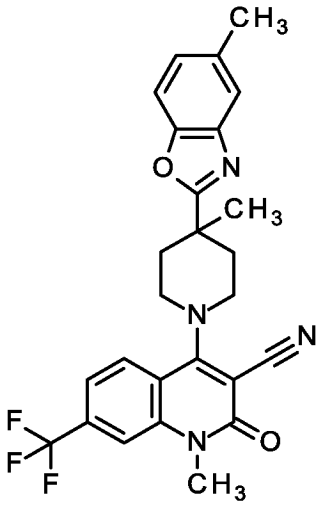
75 мг 4-хлор-1-метил-2-оксо-7-(трифторметил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (249 мкмоль, промежуточное соединение 132) суспендировали в 2 мл 2-пропанола, добавляли 130 мкл N,N-диизопропилэтиламина (750 мкмоль) и 67.9 мг 5-метил-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазола (298 мкмоль, CAS 199292-77-8), и смесь перемешивали в течение 2 ч при 90°C. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и суспензию разбавляли водой и перемешивали в течение 15 мин. Твердое вещество отфильтровывали и промывали водой и этанолом с получением 120 мг указанного в заголовке соединения (чистота 100 %, выход 103 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.09 - 2.22 (m, 2 H), 2.27 - 2.35 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 3.41 - 3.52 (m, 1 H), 3.57 - 3.67 (m, 5 H), 3.85 (br d, 2 H), 7.19 (dd, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.65 (dd, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 8.08 (d, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.42 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 467.4 $[M+H]^+$.

**Пример 290**

**1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-(трифторметил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



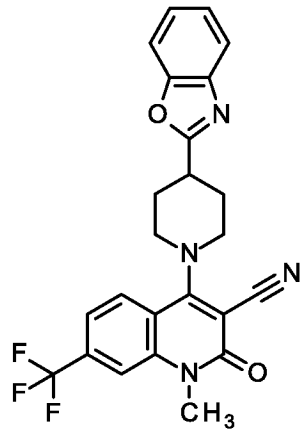
65 мг 4-хлор-1-метил-2-оксо-7-(трифторметил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (215 мкмоль, промежуточное соединение 132) суспендировали в 2 мл 2-пропанола, добавляли 110 мкл N,N-диизопропилэтиламина (650 мкмоль) и 59.5 мг 5-метил-2-(4-метилпиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазола (259 мкмоль, промежуточное соединение 52), и смесь перемешивали в течение 2 ч при 90°C. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и суспензию разбавляли водой и перемешивали в течение 15 мин. Твердое вещество отфильтровывали и промывали водой и этанолом с получением 104 мг указанного в заголовке соединения (чистота 100 %, выход 100 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.50 (s, 3 H), 2.07 (ddd, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 2.52 (m, 2 H), 3.52 (br t, 2 H), 3.62 (s, 3 H), 3.70 - 3.81 (m, 2 H), 7.21 (dd, 1 H), 7.54 - 7.58 (m, 1 H), 7.58 - 7.65 (m, 2 H), 7.81 (s, 1 H), 8.08 (d, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.48 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 481.5 $[M+H]^+$.

**Пример 291**

**4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-7-(трифторметил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



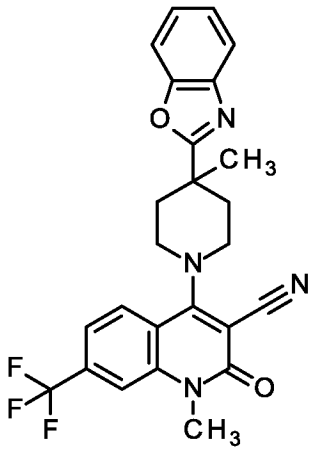
75 мг 4-хлор-1-метил-2-оксо-7-(трифторметил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (249 мкмоль, промежуточное соединение 132) суспендировали в 2 мл 2-пропанола, добавляли 130 мкл N,N-диизопропилэтиламина (750 мкмоль) и 63.5 мг 2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазола (298 мкмоль, CAS 51784-03-3), и смесь перемешивали в течение 2 ч при 90°C. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и суспензию разбавляли водой и перемешивали в течение 15 мин. Твердое вещество отфильтровывали и промывали водой и этанолом с получением 119 мг указанного в заголовке соединения (чистота 100 %, выход 106 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.11 - 2.23 (m, 2 H), 2.29 - 2.38 (m, 2 H), 3.45 - 3.55 (m, 1 H), 3.58 - 3.67 (m, 5 H), 3.86 (br d, 2 H), 7.34 - 7.42 (m, 2 H), 7.62 - 7.68 (m, 1 H), 7.70 - 7.77 (m, 2 H), 7.83 (s, 1 H), 8.08 (d, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.35 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 453.4 $[M+H]^+$.

**Пример 292**

**4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)-4-метилпиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-7-(трифторметил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



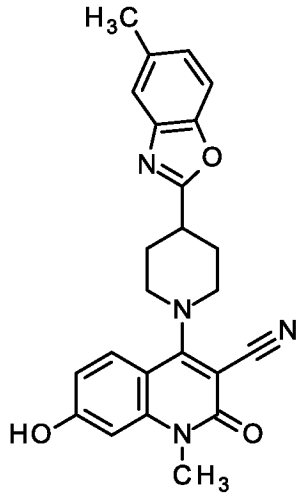
75 мг 4-хлор-1-метил-2-оксо-7-(трифторметил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (249 мкмоль, промежуточное соединение 132) суспендировали в 2 мл 2-пропанола, добавляли 130 мкл N,N-диизопропилэтиламина (750 мкмоль) и 67.9 мг 2-(4-метилпиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазола (298 мкмоль, промежуточное соединение 1), и смесь перемешивали в течение 2 ч при 90°C. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и суспензию разбавляли водой и перемешивали в течение 15 мин. Твердое вещество отфильтровывали и промывали водой и этанолом с получением 119 мг указанного в заголовке соединения (чистота 100 %, выход 103 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.52 (s, 3 H), 2.08 (ddd, 2 H), 2.52 - 2.59 (m, 2 H), 3.55 (br t, 2 H), 3.62 (s, 3 H), 3.71 - 3.83 (m, 2 H), 7.35 - 7.43 (m, 2 H), 7.59 - 7.64 (m, 1 H), 7.72 - 7.80 (m, 2 H), 7.81 (s, 1 H), 8.08 (d, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.42 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 467.4 $[M+H]^+$.

**Пример 293**

**7-гидрокси-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



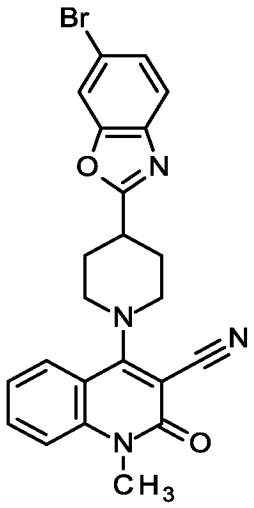
Раствор 2.22 г 4-хлор-7-гидрокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (9.45 ммоль, промежуточное соединение136), 2.04 г 5-метил-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазола (9.45 ммоль, CAS 199292-77-8) и 2.6 мл триэтиламина (19 ммоль) в 120 мл 2-пропанола перемешивали в течение 6 ч при 90°C. По прошествии этого времени добавляли воду, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Осадок, который образовался при выполнении этой методики, собирали путем фильтрования и сушили в вакууме. Получали 2.25 г указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 55 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.05 - 2.16 (m, 2 H), 2.28 (br d, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 3.40 - 3.46 (m, 2 H), 3.48 (s, 3 H), 3.54 (br t, 2 H), 3.76 (br d, 2 H), 6.76 (s, 1 H), 6.79 (d, 1 H), 7.19 (dd, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.71 (d, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 0.70 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 415.5 $[M+H]^+$.

**Пример 294**

**4-[4-(6-бром-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



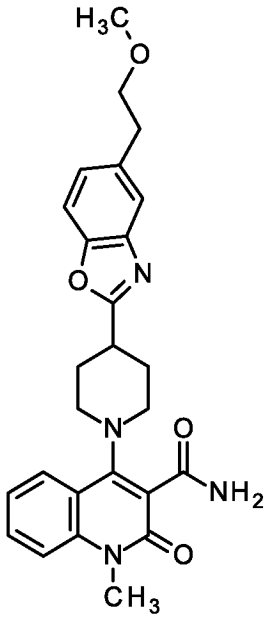
Раствор 100 мг 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (457 мкмоль, CAS 150617-68-8), 257 мг 6-бром-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазола (915 мкмоль, промежуточное соединение 124) и 250 мкл триэтиламина (1.8 ммоль) в 5 мл 2-пропанола перемешивали в течение 3.5 ч при 90°C. Суспензию охлаждали до к.т. и перемешивали в течение 72 ч. Добавляли воду, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Осадок, который образовался при выполнении этой методики, собирали путем фильтрования и сушили в вакууме. Загрязненный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0-2 %) с получением 90 мг указанного в заголовке соединения (чистота 99 %, выход 42 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.09 - 2.20 (m, 2 H), 2.28 - 2.33 (m, 2 H), 3.48 (tt, 1 H), 3.56 - 3.66 (m, 5 H), 3.84 (br d, 2 H), 7.35 (t, 1 H), 7.54 - 7.60 (m, 2 H), 7.69 - 7.77 (m, 2 H), 7.88 (dd, 1 H), 8.08 (d, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.34 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 465.4 $[M+H]^+$.

**Пример 295**

**4-{4-[5-(2-метоксиэтил)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид**



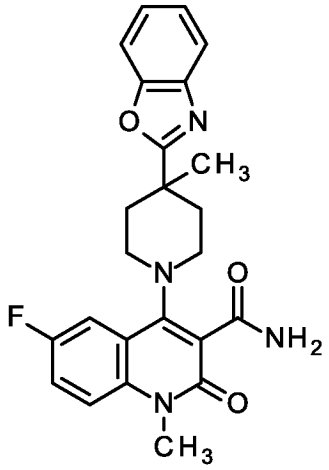
60 мг 4-{4-[5-(2-метоксиэтил)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (136 мкмоль, пример 283), 15.2 мг ацетата палладия(II) (67.8 мкмоль) и 80 мг ацетальдоксима (1.36 ммоль) перемешивали в 4 мл этанола в течение 3 ч при 80°C. Реакционную смесь разбавляли водой, два раза экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои промывали соляным раствором, фильтровали через водоотталкивающий фильтр и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0-5 %) с получением 55 мг указанного в заголовке соединения (чистота 99 %, выход 87 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.05 - 2.17 (m, 2 H), 2.17 - 2.25 (m, 2 H), 2.92 (t, 2 H), 3.16 - 3.27 (m, 6 H), 3.36 - 3.44 (m, 2 H), 3.54 - 3.61 (m, 5 H), 7.24 (d, 1 H), 7.32 (t, 1 H), 7.47 - 7.70 (m, 6 H), 7.93 (dd, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.07 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 461.7 $[M+H]^+$.

**Пример 296**

**4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)-4-метилпиперидин-1-ил]-6-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид**



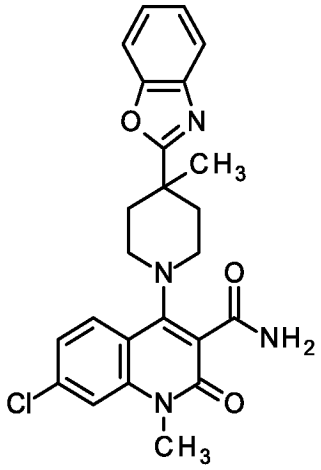
126 мг 4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)-4-метилпиперидин-1-ил]-6-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (303 мкмоль, пример 216), 17 мг ацетата палладия(II) (75.6 мкмоль) и 179 мг ацетальдоксима (3.02 ммоль) перемешивали в 2.5 мл этанола в течение 4 ч при 80°C. Реакционную смесь разбавляли водой, два раза экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои фильтровали через водоотталкивающий фильтр и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.2 об.% аммиака 32 %) с градиентом) с получением 78.5 мг указанного в заголовке соединения (чистота 100 %, выход 60 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.46 (s, 3 H), 1.96 - 2.06 (m, 2 H), 2.41 - 2.48 (m, 2 H), 3.04 - 3.14 (m, 2 H), 3.26 (br s, 2 H), 3.57 (s, 3 H), 7.34 - 7.42 (m, 2 H), 7.47 (br s, 1 H), 7.50 - 7.58 (m, 2 H), 7.58 - 7.66 (m, 2 H), 7.70 - 7.78 (m, 2 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.12 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 435.4 $[M+H]^+$.

**Пример 297**

**4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)-4-метилпиперидин-1-ил]-7-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид**



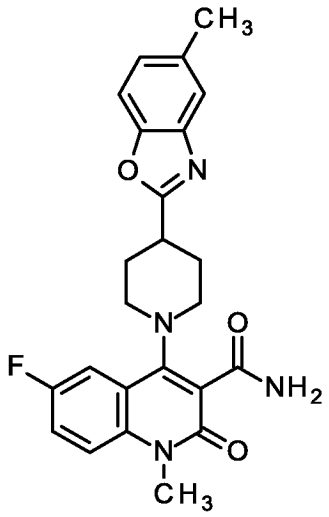
96 мг 4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)-4-метилпиперидин-1-ил]-7-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (222 мкмоль, пример 226), 12.4 мг ацетата палладия(II) (55.4 мкмоль) и 131 мг ацетальдоксима (2.22 ммоль) перемешивали в 2 мл этанола в течение 4 ч при 80°C. Реакционную смесь разбавляли водой, два раза экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои фильтровали через водоотталкивающий фильтр и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.2 об.% аммиака 32 %) с градиентом) с получением 50 мг указанного в заголовке соединения (чистота 100 %, выход 54 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.46 (s, 3 H), 2.00 (br t, 2 H), 2.38 - 2.47 (m, 2 H), 3.09 (br t, 2 H), 3.23 - 3.31 (m, 2 H), 3.55 (s, 3 H), 7.31 - 7.42 (m, 3 H), 7.46 (br s, 1 H), 7.59 (br s, 2 H), 7.74 (br t, 2 H), 7.92 (br d, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.20 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 451.4 $[M+H]^+$.

**Пример 298**

**6-фтор-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид**



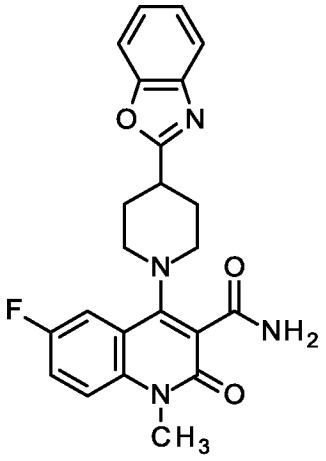
68 мг 6-фтор-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (160 мкмоль, пример 217), 9 мг ацетата палладия(II) (40 мкмоль) и 142 мг ацетальдоксима (2.4 ммоль) перемешивали в 1.5 мл этанола в течение 5 ч при 80°C. Реакционную смесь разбавляли водой, два раза экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои фильтровали через водоотталкивающий фильтр и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.2 об.% аммиака 32 %) с градиентом) с получением 41.4 мг указанного в заголовке соединения (чистота 100 %, выход 60 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.02 - 2.15 (m, 2 H), 2.17 - 2.26 (m, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 3.13 - 3.25 (m, 3 H), 3.35 - 3.43 (m, 2 H), 3.59 (s, 3 H), 7.18 (d, 1 H), 7.47 - 7.63 (m, 6 H), 7.73 (br s, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.17 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 435.4 $[M+H]^+$.

**Пример 299**

**4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-6-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид**



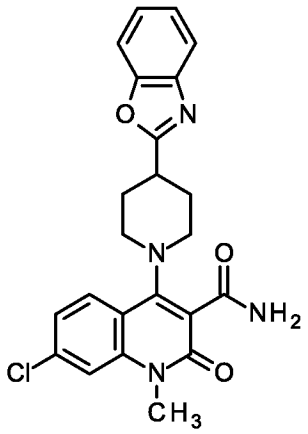
70 мг 4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-6-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (174 мкмоль, пример 206), 9.8 мг ацетата палладия(II) (43.5 мкмоль) и 154.2 мг ацетальдоксима (2.6 ммоль) перемешивали в 1.5 мл этанола в течение 27 ч при 80°C. Реакционную смесь разбавляли водой, два раза экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои фильтровали через водоотталкивающий фильтр и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: Chromatorex 125x30 мм, 10 мкм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.2 об.% аммиака 32 %) с градиентом) с получением 26.8 мг указанного в заголовке соединения (чистота 100 %, выход 37 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.04 - 2.18 (m, 2 H), 2.19 - 2.29 (m, 2 H), 3.13 - 3.30 (m, 3 H), 3.35 (br s, 2 H), 3.60 (s, 3 H), 7.34 - 7.41 (m, 2 H), 7.50 - 7.62 (m, 4 H), 7.69 - 7.76 (m, 3 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.07 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 421.4 $[M+H]^+$.

**Пример 300**

**4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-7-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид**



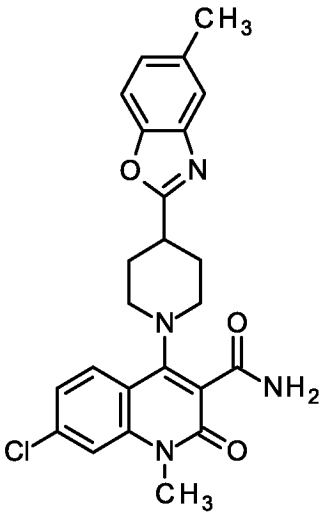
70 мг 4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-7-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (159 мкмоль, пример 227), 8.9 мг ацетата палладия(II) (39.7 мкмоль) и 140.7 мг ацетальдоксима (2.4 ммоль) перемешивали в 1.5 мл этанола в течение 27 ч при 80°C. Реакционную смесь разбавляли водой, два раза экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои фильтровали через водоотталкивающий фильтр и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: Chromatorex 125x30 мм, 10 мкм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.2 об.% аммиака 32 %) с градиентом) с получением 25.8 мг указанного в заголовке соединения (чистота 100 %, выход 37 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.04 - 2.17 (m, 2 H), 2.19 - 2.27 (m, 2 H), 3.14 - 3.30 (m, 3 H), 3.36 (br s, 2 H), 3.58 (s, 3 H), 7.33 - 7.41 (m, 3 H), 7.53 (br d, 1 H), 7.61 (d, 1 H), 7.69 - 7.76 (m, 3 H), 7.91 (d, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.16 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 437.4 $[M+H]^+$.

**Пример 301**

**7-хлор-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид**



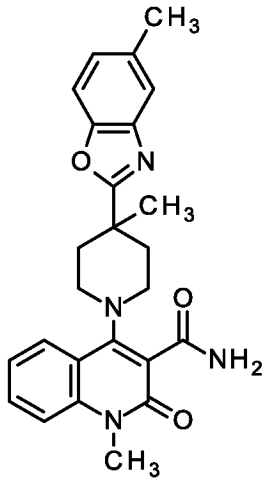
68 мг 7-хлор-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (143 мкмоль, пример 229), 8.0 мг ацетата палладия(II) (35.7 мкмоль) и 126.6 мг ацетальдоксима (2.14 ммоль) перемешивали в 1.5 мл этанола в течение 5 ч при 80°C. Реакционную смесь разбавляли водой, два раза экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои фильтровали через водоотталкивающий фильтр и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.2 об.% аммиака 32 %) с градиентом) с получением 13.4 мг указанного в заголовке соединения (чистота 100 %, выход 21 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.02 - 2.15 (m, 2 H), 2.16 - 2.25 (m, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 3.13 - 3.27 (m, 3 H), 3.36 - 3.42 (m, 2 H), 3.57 (s, 3 H), 7.18 (dd, 1 H), 7.35 (dd, 1 H), 7.49 - 7.55 (m, 2 H), 7.56 - 7.62 (m, 2 H), 7.71 (s, 1 H), 7.91 (d, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.24 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 451.4 $[M+H]^+$.

**Пример 302**

**1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид**



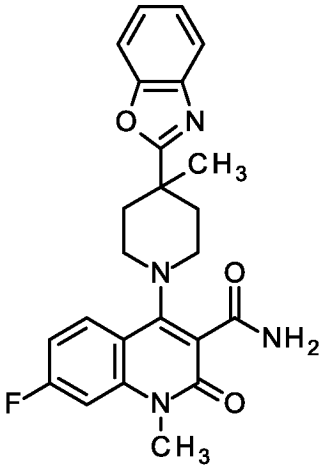
800 мг 1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (1.94 ммоль, пример 288), 109 мг ацетата палладия(II) (485 мкмоль) и 1.15 г ацетальдоксима (19.4 ммоль) перемешивали в 80 мл этанола в течение 5 ч при 80°C. Реакционную смесь разбавляли водой, два раза экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои промывали соляным раствором, фильтровали через водоотталкивающий фильтр и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0-10 %) с получением 210 мг указанного в заголовке соединения (чистота 92 %, выход 23 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.45 (s, 3 H), 1.94 - 2.03 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 2.44 - 2.48 (m, 2 H), 3.04 - 3.15 (m, 2 H), 3.25 - 3.32 (m, 2 H), 3.57 (s, 3 H), 7.19 (dd, 1 H), 7.32 (t, 1 H), 7.40 (br s, 1 H), 7.49 - 7.65 (m, 5 H), 7.95 (s, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.17 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 431.6 $[M+H]^+$.

**Пример 303**

**4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)-4-метилпиперидин-1-ил]-7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид**



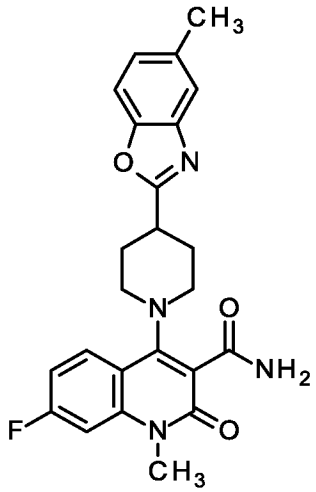
118 мг 4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)-4-метилпиперидин-1-ил]-7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (281 мкмоль, пример 235), 15.7 мг ацетата палладия(II) (70.1 мкмоль) и 166 мг ацетальдоксима (2.8 ммоль) перемешивали в 2.5 мл этанола в течение 4 ч при 80°C. Реакционную смесь разбавляли водой, два раза экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои фильтровали через водоотталкивающий фильтр и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.2 об.% аммиака 32 %) с градиентом) с получением 70 мг указанного в заголовке соединения (чистота 100 %, выход 57 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.46 (s, 3 H), 2.00 (br t, 2 H), 2.41 - 2.48 (m, 2 H), 3.10 (br t, 2 H), 3.25 - 3.32 (m, 2 H), 3.53 (s, 3 H), 7.12 - 7.21 (m, 1 H), 7.38 (br dd, 3 H), 7.44 (br s, 1 H), 7.58 (br s, 1 H), 7.69 - 7.79 (m, 2 H), 7.97 (dd, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.13 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 435.4 $[M+H]^+$.

**Пример 304**

**7-фтор-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид**



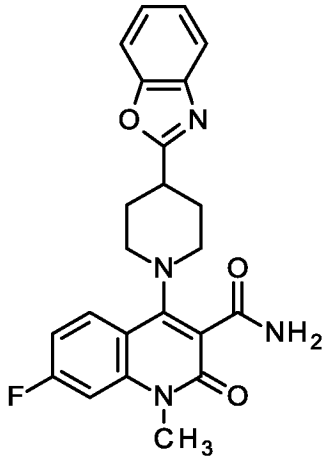
68 мг 7-фтор-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (157 мкмоль, пример 238), 8.8 мг ацетата палладия(II) (39.2 мкмоль) и 139 мг ацетальдоксима (2.4 ммоль) перемешивали в 1.5 мл этанола в течение 5 ч при 80°C. Реакционную смесь разбавляли водой, два раза экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои фильтровали через водоотталкивающий фильтр и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.2 об.% аммиака 32 %) с градиентом) с получением 32.6 мг указанного в заголовке соединения (чистота 100 %, выход 48 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.03 - 2.16 (m, 2 H), 2.17 - 2.26 (m, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 3.12 - 3.27 (m, 3 H), 3.36 - 3.44 (m, 2 H), 3.56 (s, 3 H), 7.12 - 7.21 (m, 2 H), 7.39 (dd, 1 H), 7.51 (br s, 2 H), 7.58 (d, 1 H), 7.69 (br s, 1 H), 7.95 (dd, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.17 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 435.4 $[M+H]^+$.

**Пример 305**

**4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид**



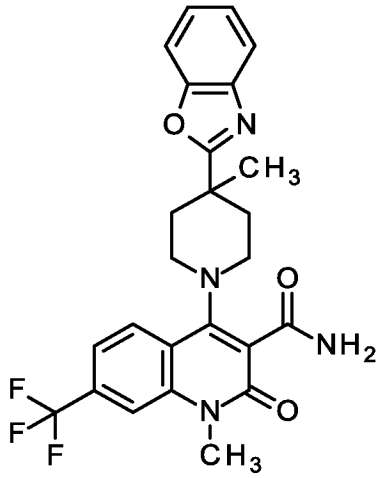
70 мг 4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (170 мкмоль, пример 236), 9.57 мг ацетата палладия(II) (42.6 мкмоль) и 151 мг ацетальдоксима (2.6 ммоль) перемешивали в 1.5 мл этанола в течение 27 ч при 80°C. Реакционную смесь разбавляли водой, два раза экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои фильтровали через водоотталкивающий фильтр и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: Chromatorex 125x30 мм, 10 мкм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.2 об.% аммиака 32 %) с градиентом) с получением 36.1 мг указанного в заголовке соединения (чистота 100 %, выход 50 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.05 - 2.17 (m, 2 H), 2.18 - 2.27 (m, 2 H), 3.15 - 3.30 (m, 3 H), 3.35 - 3.43 (m, 2 H), 3.56 (s, 3 H), 7.17 (td, 1 H), 7.33 - 7.43 (m, 3 H), 7.51 (d, 1 H), 7.67 - 7.76 (m, 3 H), 7.96 (dd, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.08 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 421.5 $[M+H]^+$.

**Пример 306**

**4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)-4-метилпиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-7-(трифторметил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид**



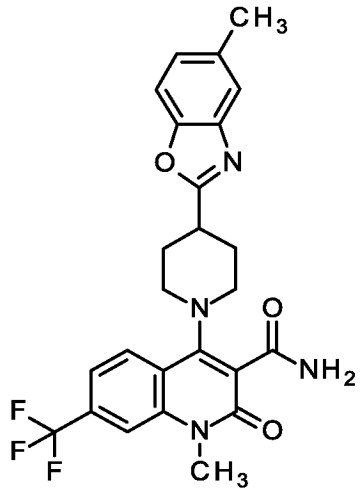
75 мг 4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)-4-метилпиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-7-(трифторметил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (161 мкмоль, пример 292), 9.02 мг ацетата палладия(II) (40.2 мкмоль) и 47.5 мг ацетальдоксима (804 мкмоль) перемешивали в 2 мл этанола в течение 2 ч при 80°C. Реакционную смесь разбавляли водой, два раза экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои фильтровали через водоотталкивающий фильтр и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.2 об.% аммиака 32 %) с градиентом) с получением 45.5 мг указанного в заголовке соединения (чистота 100 %, выход 58 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.47 (s, 3 H), 1.97 - 2.07 (m, 2 H), 2.43 - 2.49 (m, 2 H), 3.12 (br t, 2 H), 3.26 - 3.33 (m, 2 H), 3.63 (s, 3 H), 7.34 - 7.43 (m, 2 H), 7.52 (br s, 1 H), 7.59 - 7.64 (m, 1 H), 7.66 (br s, 1 H), 7.71 - 7.79 (m, 3 H), 8.13 (d, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.27 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 485.5 $[M+H]^+$.

**Пример 307**

**1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-(трифторметил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид**



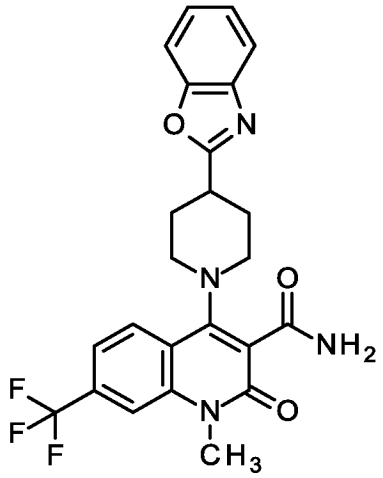
75 мг 1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-(трифторметил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (161 мкмоль, пример 289), 9.02 мг ацетата палладия(II) (40.2 мкмоль) и 142.5 мг ацетальдоксима (2.4 ммоль) перемешивали в 2 мл этанола в течение 8 ч при 80°C. Реакционную смесь разбавляли водой, два раза экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои фильтровали через водоотталкивающий фильтр и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.2 об.% аммиака 32 %) с градиентом) с получением 40.6 мг указанного в заголовке соединения (чистота 100 %, выход 52 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.05 - 2.18 (m, 2 H), 2.18 - 2.27 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 3.15 - 3.29 (m, 3 H), 3.37 - 3.44 (m, 2 H), 3.65 (s, 3 H), 7.18 (dd, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.57 (d, 2 H), 7.63 (dd, 1 H), 7.78 (br s, 2 H), 8.12 (d, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.28 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 485.5 $[M+H]^+$.

**Пример 308**

**4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-7-(трифторметил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид**



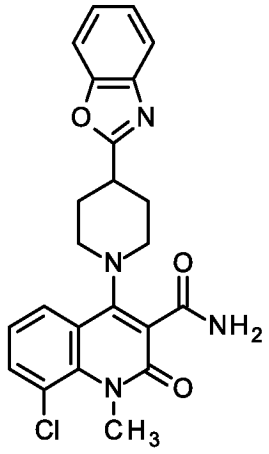
75 мг 4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-7-(трифторметил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (166 мкмоль, пример 291), 9.3 мг ацетата палладия(II) (41.4 мкмоль) и 147 мг ацетальдоксима (2.5 ммоль) перемешивали в 2 мл этанола в течение 9 ч при 80°C. Реакционную смесь разбавляли водой, два раза экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои фильтровали через водоотталкивающий фильтр и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.2 об.% аммиака 32 %) с градиентом) с получением 48.8 мг указанного в заголовке соединения (чистота 100 %, выход 63 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.08 - 2.19 (m, 2 H), 2.20 - 2.29 (m, 2 H), 3.16 - 3.31 (m, 3 H), 3.38 - 3.45 (m, 2 H), 3.65 (s, 3 H), 7.33 - 7.42 (m, 2 H), 7.59 (br s, 1 H), 7.63 (br d, 1 H), 7.69 - 7.75 (m, 2 H), 7.78 (br s, 2 H), 8.12 (d, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.21 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 471.5 $[M+H]^+$.

**Пример 309**

**4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-8-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид**



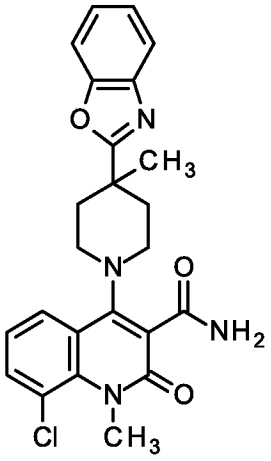
70 мг 4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-8-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (159 мкмоль, пример 162), 8.91 мг ацетата палладия(II) (39.7 мкмоль) и 140.7 мг ацетальдоксима (2.38 ммоль) перемешивали в 1.5 мл этанола в течение 27 ч при 80°C. Реакционную смесь разбавляли водой, два раза экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои фильтровали через водоотталкивающий фильтр и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: Chromatorex 125x30 мм, 10 мкм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.2 об.% аммиака 32 %) с градиентом) с получением 6.6 мг указанного в заголовке соединения (чистота 100 %, выход 10 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.05 - 2.17 (m, 2 H), 2.19 - 2.27 (m, 2 H), 3.19 (s, 3 H), 3.36 - 3.42 (m, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 7.32 (t, 1 H), 7.34 - 7.41 (m, 2 H), 7.55 (d, 1 H), 7.68 - 7.76 (m, 4 H), 7.92 (dd, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.14 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 437.4 $[M+H]^+$.

**Пример 310**

**4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)-4-метилпиперидин-1-ил]-8-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид**



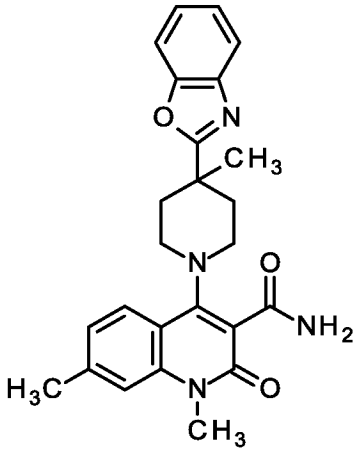
117 мг 4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)-4-метилпиперидин-1-ил]-8-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (265 мкмоль, пример 230), 14.9 мг ацетата палладия(II) (66.2 мкмоль) и 156 мг ацетальдоксима (2.64 ммоль) перемешивали в 2.5 мл этанола в течение 4 ч при 80°C. Реакционную смесь разбавляли водой, два раза экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои фильтровали через водоотталкивающий фильтр и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.2 об.% аммиака 32 %) с градиентом) с получением 44.7 мг указанного в заголовке соединения (чистота 100 %, выход 37 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.46 (s, 3 H), 1.95 - 2.06 (m, 2 H), 2.40 - 2.47 (m, 2 H), 3.10 (br t, 2 H), 3.24 - 3.32 (m, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 7.32 (t, 1 H), 7.35 - 7.43 (m, 2 H), 7.48 (br s, 1 H), 7.62 (br s, 1 H), 7.68 - 7.79 (m, 3 H), 7.93 (d, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.19 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 451.4 $[M+H]^+$.

**Пример 311**

**4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)-4-метилпиперидин-1-ил]-1,7-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид**



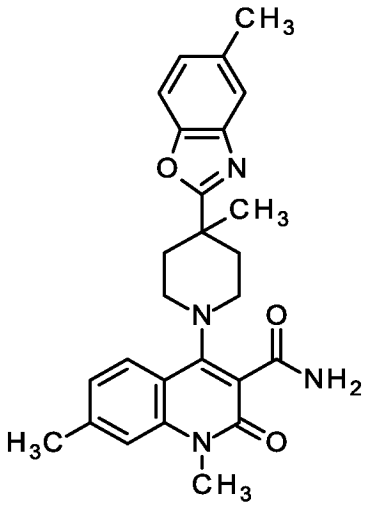
80 мг 4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)-4-метилпиперидин-1-ил]-1,7-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (194 мкмоль, пример 218), 10.9 мг ацетата палладия(II) (48.5 мкмоль) и 115 мг ацетальдоксима (1.94 ммоль) перемешивали в 2.5 мл этанола в течение 4 ч при 80°C. Реакционную смесь разбавляли водой, два раза экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои фильтровали через водоотталкивающий фильтр и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.2 об.% аммиака 32 %) с градиентом) с получением 54 мг указанного в заголовке соединения (чистота 100 %, выход 65 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.46 (s, 3 H), 1.94 - 2.04 (m, 2 H), 2.43 - 2.48 (m, 5 H), 3.05 - 3.14 (m, 2 H), 3.26 - 3.32 (m, 2 H), 3.55 (s, 3 H), 7.14 (dd, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.35 - 7.42 (m, 3 H), 7.55 (br s, 1 H), 7.74 (ddt, 2 H), 7.82 (d, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.18 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 431.5 $[M+H]^+$.

**Пример 312**

**1,7-диметил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид**



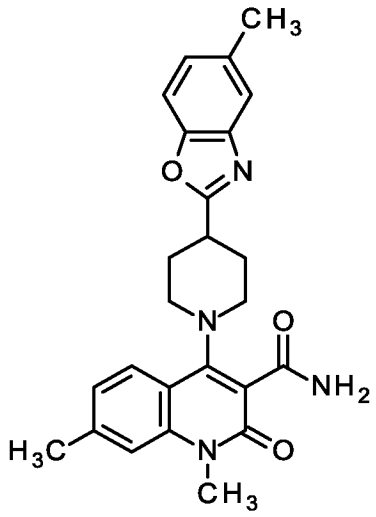
80 мг 1,7-диметил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (188 мкмоль, пример 220), 10.5 мг ацетата палладия(II) (46.9 мкмоль) и 110.8 мг ацетальдоксима (1.87 ммоль) перемешивали в 2.5 мл этанола в течение 4 ч при 80°C. Реакционную смесь разбавляли водой, два раза экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои фильтровали через водоотталкивающий фильтр и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.2 об.% аммиака 32 %) с градиентом) с получением 52 мг указанного в заголовке соединения (чистота 100 %, выход 62 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.45 (s, 3 H), 1.92 - 2.02 (m, 2 H), 2.44 (d, 8 H), 3.03 - 3.12 (m, 2 H), 3.24 - 3.32 (m, 2 H), 3.55 (s, 3 H), 7.14 (dd, 1 H), 7.19 (dd, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.37 (br s, 1 H), 7.51 - 7.56 (m, 2 H), 7.59 (d, 1 H), 7.81 (d, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.27 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 445.5 $[M+H]^+$.

**Пример 313**

**1,7-диметил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид**



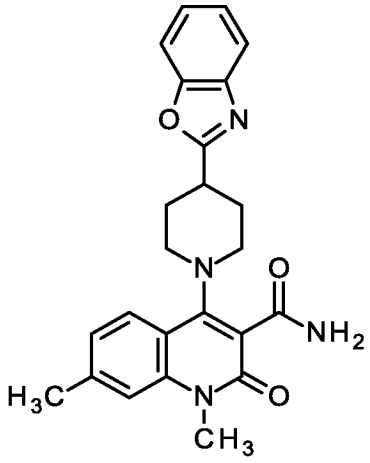
80 мг 1,7-диметил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (194 мкмоль, пример 221), 10.9 мг ацетата палладия(II) (48.5 мкмоль) и 114.6 мг ацетальдоксима (1.94 ммоль) перемешивали в 2.5 мл этанола в течение 4 ч при 80°C. Реакционную смесь разбавляли водой, два раза экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои фильтровали через водоотталкивающий фильтр и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.2 об.% аммиака 32 %) с градиентом) с получением 33 мг указанного в заголовке соединения (чистота 100 %, выход 40 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.01 - 2.14 (m, 2 H), 2.16 - 2.25 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 2.46 (s, 3 H), 3.13 - 3.27 (m, 3 H), 3.38 (br d, 2 H), 3.57 (s, 3 H), 7.14 (dd, 1 H), 7.18 (dd, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 7.50 - 7.53 (m, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.80 (d, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.22 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 431.4 $[M+H]^+$.

**Пример 314**

**4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1,7-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид**



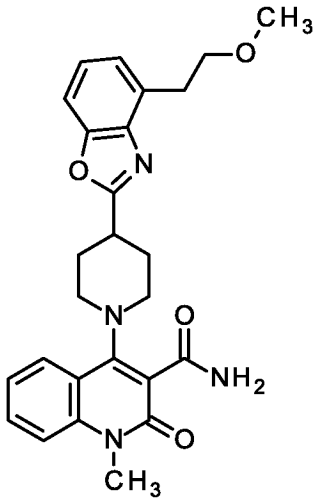
80 мг 4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1,7-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (201 мкмоль, пример 219), 11.3 мг ацетата палладия(II) (20.2 мкмоль) и 118.6 мг ацетальдоксима (2.0 ммоль) перемешивали в 2.5 мл этанола в течение 4 ч при 80°C. Реакционную смесь разбавляли водой, два раза экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои фильтровали через водоотталкивающий фильтр и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.2 об.% аммиака 32 %) с градиентом) с получением 45 мг указанного в заголовке соединения (чистота 100 %, выход 54 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.04 - 2.16 (m, 2 H), 2.18 - 2.26 (m, 2 H), 2.46 (s, 3 H), 3.15 - 3.29 (m, 3 H), 3.39 (br d, 2 H), 3.57 (s, 3 H), 7.14 (dd, 1 H), 7.35 (d, 1 H), 7.36 - 7.41 (m, 2 H), 7.43 - 7.49 (m, 1 H), 7.67 (br d, 1 H), 7.69 - 7.75 (m, 2 H), 7.80 (d, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.13 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 417.4 $[M+H]^+$.

**Пример 315**

**4-{4-[4-(2-метоксиэтил)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид**



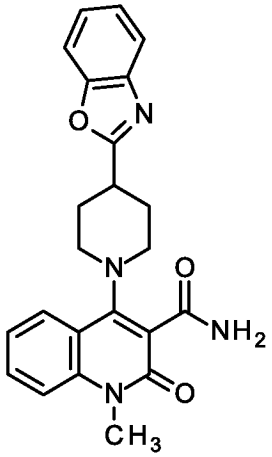
100 мг 4-{4-[4-(2-метоксиэтил)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (226 мкмоль, пример 265), 12.7 мг ацетата палладия(II) (56.5 мкмоль) и 133.4 мг ацетальдоксима (2.26 ммоль) перемешивали в 3 мл этанола в течение 4 ч при 90°C. Реакционную смесь разбавляли водой, два раза экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои промывали соляным раствором, фильтровали через водоотталкивающий фильтр и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0-5 %) с получением 80 мг указанного в заголовке соединения (чистота 99 %, выход 80 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.05 - 2.17 (m, 2 H), 2.19 - 2.26 (m, 2 H), 3.14 - 3.27 (m, 8 H), 3.36 - 3.46 (m, 2 H), 3.59 (s, 3 H), 3.68 (t, 2 H), 7.21 - 7.35 (m, 3 H), 7.48 - 7.57 (m, 3 H), 7.60 - 7.73 (m, 2 H), 7.94 (dd, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.11 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 461.5 $[M+H]^+$.

**Пример 316**

**4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид**



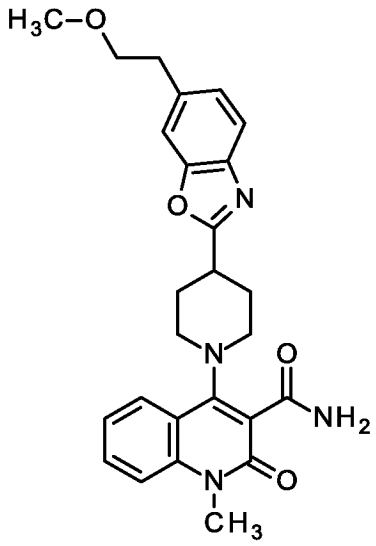
130 мг 4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (338 мкмоль, пример 2), 19 мг ацетата палладия(II) (84.5 мкмоль) и 200 мг ацетальдоксима (3.38 ммоль) перемешивали в 15 мл этанола в течение 9 ч при 80°C. Реакционную смесь разбавляли водой, два раза экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои промывали соляным раствором, фильтровали через водоотталкивающий фильтр и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.2 об.% аммиака 32 %) с градиентом) с получением 74 мг указанного в заголовке соединения.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.06 - 2.18 (m, 2 H), 2.20 - 2.32 (m, 2 H), 3.17 - 3.31 (m, 3 H), 3.35 - 3.44 (m, 2 H), 3.59 (s, 3 H), 7.30 - 7.41 (m, 3 H), 7.47 - 7.55 (m, 2 H), 7.61 - 7.75 (m, 4 H), 7.93 (dd, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.03 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 403.8 $[M+H]^+$.

**Пример 317**

**4-{4-[6-(2-метоксиэтил)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид**



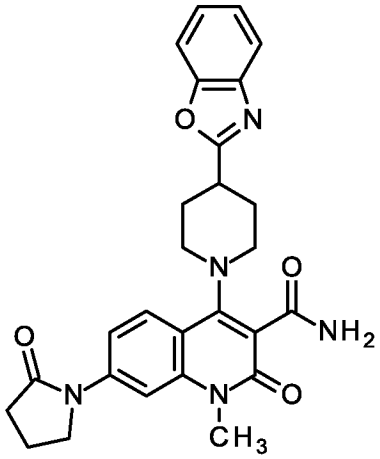
80 мг 4-{4-[6-(2-метоксиэтил)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (181 мкмоль, пример 284), 20.2 мг ацетата палладия(II) (90.2 мкмоль) и 106.8 мг ацетальдоксима (1.8 ммоль) перемешивали в 5 мл этанола в течение 3 ч при 80°C. Реакционную смесь разбавляли водой, два раза экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои промывали соляным раствором, фильтровали через водоотталкивающий фильтр и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0-5 %) с получением 60 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 68 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.04 - 2.16 (m, 2 H), 2.18 - 2.25 (m, 2 H), 2.94 (t, 2 H), 3.16 - 3.29 (m, 6 H), 3.35 - 3.43 (m, 2 H), 3.55 - 3.61 (m, 5 H), 7.23 (dd, 1 H), 7.32 (t, 1 H), 7.47 - 7.70 (m, 6 H), 7.93 (dd, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 0.86 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 461.6 $[M+H]^+$.

**Пример 318**

**4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-7-(2-оксопирролидин-1-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид**



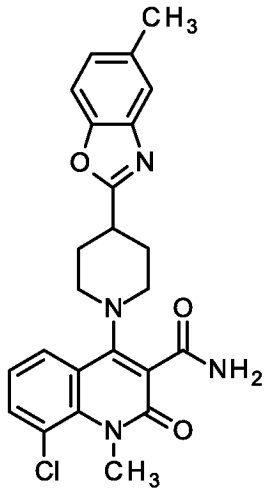
50 мг 4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-7-(2-оксопирролидин-1-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (102 мкмоль, пример 35), 5.7 мг ацетата палладия(II) (25.4 мкмоль) и 60 мг ацетальдоксима (1.01 ммоль) перемешивали в 5 мл этанола в течение 15 ч при 80°C. Реакционную смесь разбавляли водой, два раза экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои промывали соляным раствором, фильтровали через водоотталкивающий фильтр и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.2 об.% аммиака 32 %) с градиентом) с получением 10 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 19 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.06 - 2.17 (m, 4 H), 2.19 - 2.27 (m, 2 H), 2.53 - 2.59 (m, 2 H), 3.16 - 3.30 (m, 3 H), 3.35 - 3.43 (m, 2 H), 3.56 (s, 3 H), 3.96 (t, 2 H), 7.34 - 7.41 (m, 2 H), 7.47 (s, 1 H), 7.60 (dd, 1 H), 7.66 - 7.75 (m, 3 H), 7.86 (s, 1 H), 7.90 (d, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 0.98 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 486.6 $[M+H]^+$.

**Пример 319**

**8-хлор-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид**

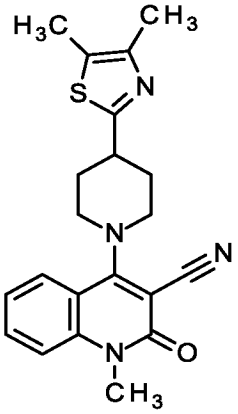
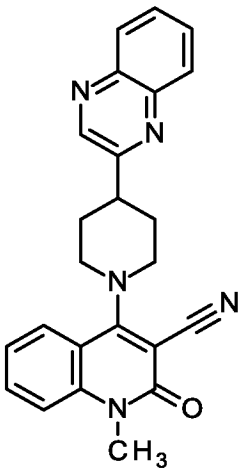
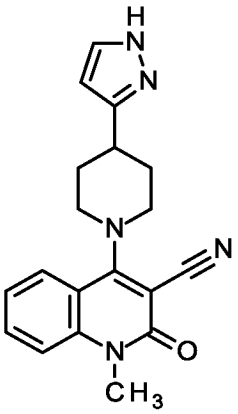


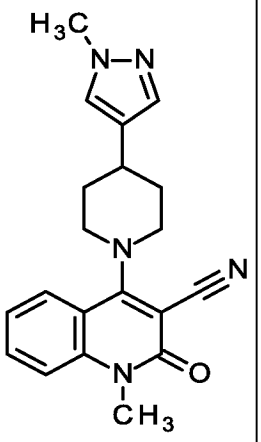
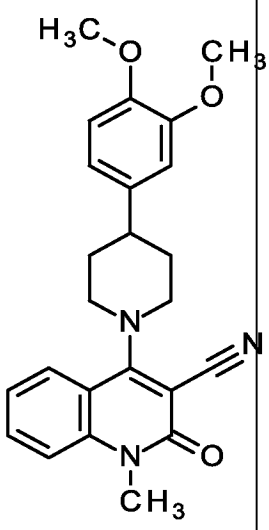
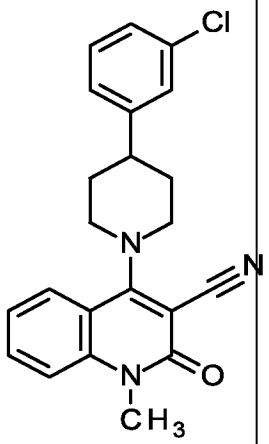
68 мг 8-хлор-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (154 мкмоль, пример 232), 8.64 мг ацетата палладия(II) (38.5 мкмоль) и 136.5 мг ацетальдоксима (2.31 ммоль) перемешивали в 1.5 мл этанола в течение 5 ч при 80°C. Реакционную смесь разбавляли водой, два раза экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои фильтровали через водоотталкивающий фильтр и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.2 об.% аммиака 32 %) с градиентом) с получением 18 мг указанного в заголовке соединения (чистота 100 %, выход 26 %).

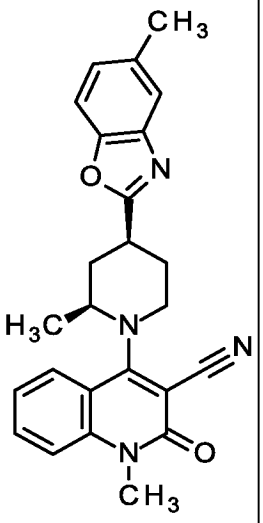
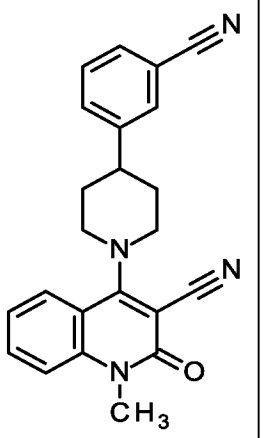
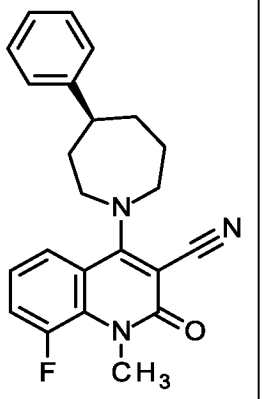
$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.02 - 2.15 (m, 2 H), 2.16 - 2.25 (m, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 3.14 - 3.27 (m, 3 H), 3.35 - 3.42 (m, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 7.18 (d, 1 H), 7.32 (t, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.53 - 7.62 (m, 2 H), 7.68 - 7.76 (m, 2 H), 7.88 - 7.94 (m, 1 H).

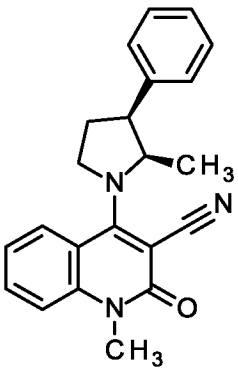
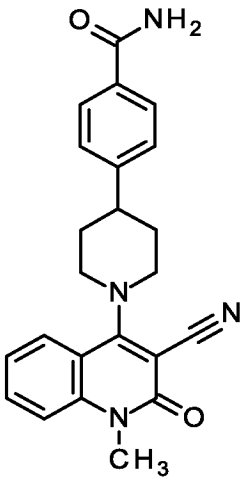
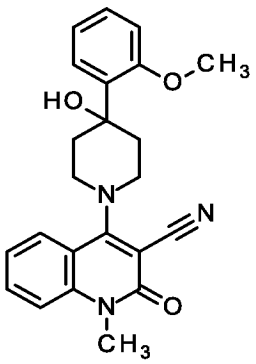
ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.23 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 451.4 $[M+H]^+$.

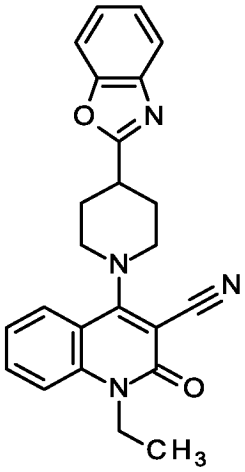
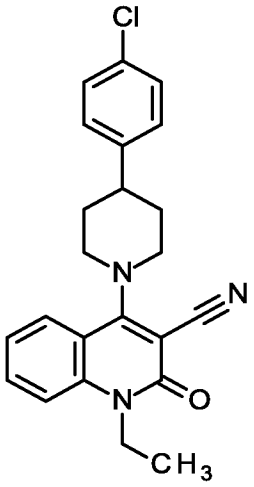
**Таблица 14:** Соединения получали, как указано в ссылке

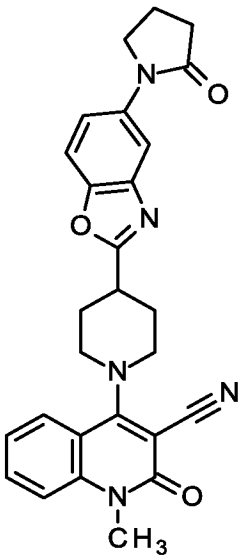
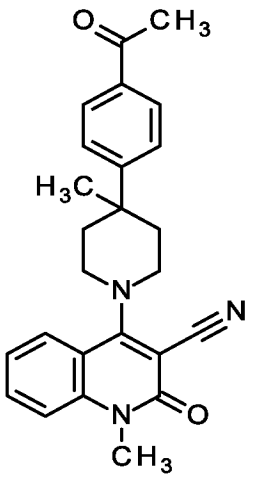
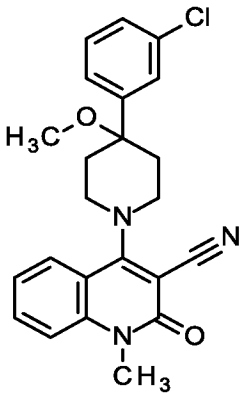
| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| 320 |  | 4-[4-(4,5-диметил-1,3-тиазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 52, с 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (CAS 150617-68-8) и 4-(4,5-диметил-1,3-тиазол-2-ил)пиперидином (CAS 1004527-71-2) | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.91 - 2.02 (m, 2 H), 2.13 - 2.20 (m, 2 H), 2.24 (d, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 3.22 - 3.30 (m, 1 H), 3.50 - 3.58 (m, 5 H), 3.81 (br d, 2 H), 7.35 (ddd, 1 H), 7.55 - 7.58 (m, 1 H), 7.73 (ddd, 1 H), 7.86 (dd, 1 H).<br>ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.23 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 523 $[M+H]^+$ |
| 321 |  | 1-метил-2-оксо-4-[4-(хиноксалин-2-ил)пиперидин-1-ил]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 52, с 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (CAS 150617-68-8) и промежуточным соединением 138 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.16 - 2.27 (m, 4 H), 3.38 - 3.50 (m, 1 H), 3.56 - 3.68 (m, 5 H), 3.92 (br d, 2 H), 7.38 (s, 1 H), 7.59 (d, 1 H), 7.73 - 7.80 (m, 1 H), 7.84 (td, 2 H), 7.94 (dd, 1 H), 8.07 - 8.12 (m, 2 H), 9.07 (s, 1 H).<br>ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.15 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 396 $[M+H]^+$ |
| 322 |  | 1-метил-2-оксо-4-[4-(1H-пиразол-3-ил)пиперидин-1-ил]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 52, с 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (CAS 150617-68-8) и 4-(1H-пиразол-5-ил)пиперидином (CAS 278798-08-6) | $^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]= 1.86 - 2.00 (m, 2H), 2.03 - 2.15 (m, 2H), 3.00 (m, 1H), 3.47 - 3.55 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.80 (br d, 2H), 6.16 (br s, 1H), 7.34 (ddd, 1H), 7,40 - 7,67 (m, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.73 (ddd, 1H), 7.88 (dd, 1H), 12.45 - 12.74 (m, 1H).<br>ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 0.92 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 334 $[M+H]^+$ |

| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| 323 |  | 1-метил-4-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | Получали из промежуточного соединения 141 | $^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]= 1.75 - 1.87 (m, 2H), 2.04 (br d, 2H), 2.81 (tt, 1H), 3.49 (br t, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.73 – 3.79 (br d, 2H), 3.79 (s, 3H), 7.31 - 7.38 (m, 2H), 7.55 – 7.58 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.73 (ddd, 1H), 7.87 (dd, 1H).<br>ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 0.98 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 348 $[M+H]^+$ |
| 324 |  | 4-[4-(3,4-диметоксифенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | Получали из промежуточного соединения 144 | $^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]= 1.91 - 2.03 (m, 4H), 2.77 - 2.88 (m, 1H), 3.45 - 3.55 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.84 (br d, 2H), 6.83 - 6.88 (m, 1H), 6.89 - 6.93 (m, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.36 (ddd, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.75 (ddd, 1H), 7.94 (dd, 1H).<br>ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.20 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 404 $[M+H]^+$ |
| 325 |  | 4-[4-(3-хлорфенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 52, с 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (CAS 150617-68-8) и гидрохлоридом 4-(3-4-(3-хлорфенил)пиперидина (CAS 99329-70-1) | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.88 - 2.09 (m, 4 H), 2.94 (s, 1 H), 3.45 - 3.55 (m, 2 H), 3.58 (s, 3 H), 3.72 - 3.89 (m, 2 H), 7.27 - 7.32 (m, 1 H), 7.32 - 7.41 (m, 3 H), 7.44 - 7.48 (m, 1 H), 7.54 - 7.62 (m, 1 H), 7.70 - 7.80 (m, 1 H), 7.92 - 7.99 (m, 1 H).<br>ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.38 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 378 $[M+H]^+$ |

| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| 326 |  | 1-метил-4-[(2S,4S)-2-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)-1-пиперидил]-2-оксохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 52, с 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (CAS 150617-68-8) и промежуточным соединением 145 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 0.99 - 1.06 (m, 3 H), 1.74 - 1.86 (m, 1 H), 2.09 - 2.25 (m, 2 H), 2.38 - 2.45 (m, 4 H), 3.20 - 3.46 (m, 123 H), 3.61 - 3.68 (m, 3 H), 3.87 - 3.98 (m, 1 H), 7.16 - 7.23 (m, 1 H), 7.36 - 7.45 (m, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.55 - 7.60 (m, 1 H), 7.61 - 7.66 (m, 1 H), 7.77 - 7.84 (m, 1 H), 8.12 - 8.19 (m, 1 H).<br>ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.33 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 413 $[M+H]^+$ |
| 327 |  | 4-[4-(3-цианофенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | Получали из промежуточного соединения 148 | $^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]= 1.91 - 2.12 (m, 4H), 3.00 (tt, 1H), 3.51 (br t, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.83 (br d, 2H), 7.32 - 7.39 (m, 1H), 7.53 - 7.61 (m, 2H), 7.69 - 7.79 (m, 3H), 7.90 (s, 1H), 7.97 (dd, 1H).<br>ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.14 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 369 $[M+H]^+$ |
| 328 |  | 8-фтор-1-метил-2-оксо-4-[(4S)-4-фенилазепан-1-ил]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | Получали из промежуточного соединения 82 и гидрохлорида 4-фенилазепана (CAS 7500-45-5) по аналогии с примером 52 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.75 - 2.12 (m, 6 H), 2.91 (tt, 1 H), 3.65 - 3.77 (m, 5 H), 3.89 - 3.99 (m, 2 H), 7.15 - 7.24 (m, 1 H), 7.27 - 7.35 (m, 5 H), 7.56 - 7.65 (m, 1 H), 7.84 (s, 1 H).<br>ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.39 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 376 $[M+H]^+$ |

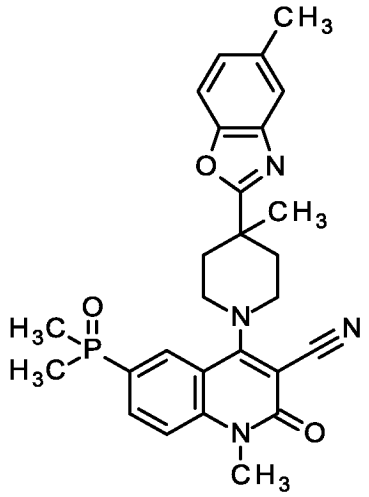
| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| 329 |  | 1-метил-4-[*рац*-(2R,3S)-2-метил-3-фенилпирролидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 52, с 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (CAS 150617-68-8) и rel-(2R,3S)-2-метил-3-фенил-пирролидином (135762-31-1) | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$, смесь стереоизомеров A+B) δ м.д.: 0.83 (d, 3 H, A), 1.14 - 1.19 (m, 3 H, B), 2.10 - 2.36 (m, 3 H), 3.09 - 3.18 (m, 1 H), 3.51 - 3.54 (m, 3 H), 3.55 (s, 3 H), 3.67 - 3.77 (m, 3 H), 4.35 - 4.50 (m, 2 H), 4.81 - 4.90 (m, 1 H, A), 5.02 (t, 1 H, B), 7.25 - 7.41 (m, 12 H), 7.52 (ddd, 2 H), 7.68 - 7.73 (m, 2 H), 8.07 (dd, 1 H, A), 8.14 (dd, 1 H, B).<br>ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.25 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 344 $[M+H]^+$ |
| 330 |  | 4-[1-(3-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-ил)пиперидин-4-ил]бензамид | По аналогии с примером 52, с 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (CAS 150617-68-8) и 4-(пиперидин-4-ил)бензамидом (CAS 886362-49-8) | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.91 - 2.07 (m, 4 H), 2.90 - 3.03 (m, 1 H), 3.47 - 3.62 (m, 5 H), 3.80 - 3.90 (m, 2 H), 7.26 - 7.41 (m, 2 H), 7.44 (d, 2 H), 7.57 (d, 1 H), 7.70 - 7.82 (m, 1 H), 7.85 (d, 2 H), 7.90 - 7.99 (m, 2 H) |
| 331 |  | 4-[4-гидрокси-4-(2-метоксифенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 52, с 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (CAS 150617-68-8) и 4-(2-метоксифенил)пиперидин-4-олом (CAS 81950-85-8) | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.63 (br d, 2 H), 2.72 - 2.87 (m, 2 H), 3.58 (s, 5 H), 3.84 (s, 5 H), 5.04 - 5.22 (m, 1 H), 6.90 - 7.09 (m, 2 H), 7.19 - 7.32 (m, 1 H), 7.34 - 7.42 (m, 1 H), 7.52 - 7.67 (m, 2 H), 7.69 - 7.79 (m, 1 H), 7.86 - 7.96 (m, 1 H).<br>ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.13 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = |

| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| | | | | 390 $[M+H]^+$ |
| 332 |  | 4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-этил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | Получали по аналогии с примером 52, с промежуточным соединением 151 и 2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазолом (51784-03-3) | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.20 (t, 3 H), 2.09 - 2.23 (m, 2 H), 2.32 (ddd, 2 H), 3.42 - 3.53 (m, 1 H), 3.55 - 3.66 (m, 2 H), 3.83 (br d, 2 H), 4.21 - 4.29 (m, 2 H), 7.32 - 7.41 (m, 3 H), 7.63 (d, 1 H), 7.68 - 7.79 (m, 3 H), 7.90 (dd, 1 H).<br>ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.24 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 399 $[M+H]^+$ |
| 333 |  | 4-[4-(4-хлорфенил)пиперидин-1-ил]-1-этил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | Получали по аналогии с примером 52, с промежуточным соединением 151 и 4-(4-хлорфенил)пиперидином (26905-02-2) | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.20 (t, 3 H), 1.87 - 2.02 (m, 4 H), 2.92 (br s, 1 H), 3.43 - 3.56 (m, 2 H), 3.82 (br d, 2 H), 4.25 (q, 2 H), 7.31 - 7.37 (m, 1 H), 7.40 (s, 4 H), 7.63 (d, 1 H), 7.71 - 7.79 (m, 1 H), 7.95 (dd, 1 H).<br>ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.43 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 392 $[M+H]^+$ |

| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| 334 |  | 1-метил-2-оксо-4-{4-[5-(2-оксопирролидин-1-ил)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 52, с 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (CAS 150617-68-8) и промежуточным соединением 153 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.10 (br d, 4 H), 2.27 - 2.37 (m, 2 H), 3.42 - 3.53 (m, 1 H), 3.55 - 3.64 (m, 5 H), 3.79 - 3.87 (m, 2 H), 3.90 (t, 2 H), 7.27 - 7.38 (m, 1 H), 7.54 - 7.61 (m, 1 H), 7.67 - 7.78 (m, 3 H), 7.86 - 7.91 (m, 1 H), 7.94 - 7.98 (m, 1 H). ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.04 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 468 $[M+H]^+$ |
| 335 |  | 4-[4-(4-ацетилфенил)-4-метилпиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 52, с 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (CAS 150617-68-8) и промежуточным соединением 155 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.31 - 1.34 (m, 1 H), 1.34 (s, 2 H), 2.00 - 2.10 (m, 2 H), 2.33 - 2.41 (m, 2 H), 2.58 (s, 3 H), 3.49 (br d, 2 H), 3.56 (s, 3 H), 3.66 - 3.75 (m, 2 H), 7.30 - 7.36 (m, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.63 (d, 2 H), 7.73 (ddd, 1 H), 7.86 - 7.88 (m, 1 H), 7.86 - 7.86 (m, 1 H), 7.88 (dd, 1 H), 7.97 (d, 2 H) |
| 336 |  | 4-[4-(3-хлорфенил)-4-метоксипиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 52, с 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (CAS 150617-68-8) и промежуточным соединением 158 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.14 - 2.31 (m, 4 H), 2.98 (s, 3 H), 3.58 (s, 3 H), 3.59 - 3.67 (m, 2 H), 3.68 - 3.78 (m, 2 H), 7.29 - 7.36 (m, 1 H), 7.39 - 7.44 (m, 1 H), 7.45 - 7.49 (m, 2 H), 7.52 (d, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.74 (ddd, 1 H), 7.95 (dd, 1 H). ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.33 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 408 $[M+H]^+$ |

**Пример 337**

**6-(диметилфосфорил)-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



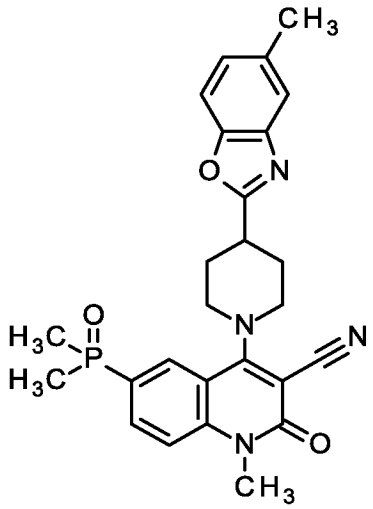
К суспензии 950 мг 6-бром-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (1.93 ммоль, пример 171), 67.1 мг (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-диил)бис(дифенилфосфина) (116 мкмоль), 21.7 мг диацетата палладия(II) (97 мкмоль) и 451 мг трикалийфосфата (2.13 ммоль) в 40 мл ДМФА добавляли 178 мг оксида диметилфосфина (2.13 ммоль, CAS 7211-39-4), и смесь перемешивали в течение 2 ч при 80°C. Добавляли воду, и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном (2x). Органическую фазу промывали водой и соляным раствором, и сушили над сульфатом натрия. После упаривания растворителя остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0-5 %) с получением 630 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 66 %).

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.50 (s, 3 H), 1.71 (d, 6 H), 1.93 - 2.13 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 3.58 (s, 5 H), 3.71 - 3.89 (m, 2 H), 7.12 - 7.26 (m, 1 H), 7.52 - 7.63 (m, 2 H), 7.65 - 7.72 (m, 1 H), 7.98 - 8.11 (m, 1 H), 8.15 - 8.24 (m, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.04 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 489 $[M+H]^+$.

**Пример 338**

**6-(диметилфосфорил)-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



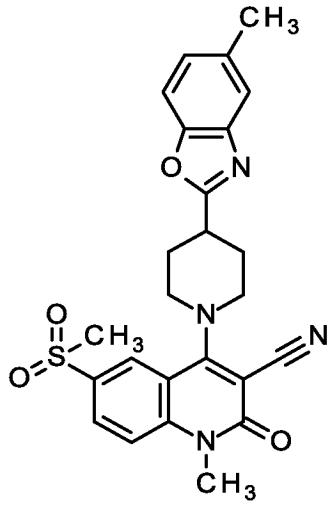
К суспензии 400 мг 6-бром-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (838 мкмоль, пример 396), 29.1 мг (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-диил)бис(дифенилфосфина) (50.3 мкмоль), 9.41 мг диацетата палладия(II) (41.9 мкмоль) и 196 мг трикалийфосфата (922 мкмоль) в 20 мл ДМФА добавляли 77.8 мг оксида диметилфосфина (922 мкмоль, CAS 7211-39-4), и смесь перемешивали в течение 2 ч при 80°C. Добавляли воду, и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном (2x). Органическую фазу промывали водой и соляным раствором, и сушили над сульфатом натрия. После упаривания растворителя остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0-10 %) с получением 165 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 41 %).

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.70 (d, J=13.43 Гц, 6 H), 2.05 - 2.22 (m, 2 H), 2.28 - 2.38 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 3.40 - 3.52 (m, 1 H), 3.60 (s, 5 H), 3.80 - 3.94 (m, 2 H), 7.10 - 7.25 (m, 1 H), 7.47 - 7.62 (m, 2 H), 7.64 - 7.73 (m, 1 H), 8.00 - 8.11 (m, 1 H), 8.18 - 8.29 (m, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 0.99 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 475 $[M+H]^+$.

**Пример 339**

**6-(метансульфонил)-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**

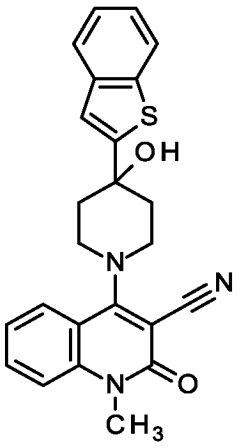


120 мг метансульфината натрия (1.17 ммоль), 47 мкл (1S,2S)-циклогексан-1,2-диамина (350 мкмоль) и 401 мг комплекса трифторметансульфонат меди(I) - бензол (117 мкмоль, CAS 42152-46-5) добавляли к $N_2$-дегазированному раствору 280 мг 6-бром-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (587 мкмоль, пример 396) в 5.1 мл ДМСО. Сначала смесь перемешивали в течение 4.5 ч при 110°C и затем в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали и сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (дихлорметан 100 --> дихлорметан:этанол 80:20) и с помощью ОФ-ВЭЖХ. Продукт получали с выходом 2% (6 мг).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.07 - 2.18 (m, 2 H), 2.30 - 2.38 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 3.29 (s, 3 H), 3.44 - 3.53 (m, 1 H), 3.62 (s, 3 H), 3.63 - 3.69 (m, 2 H), 3.89 (br d, 2 H), 7.19 (dd, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.59 (d, 1 H), 7.80 (d, 1 H), 8.20 (dd, 1 H), 8.30 (d, 1 H).

**Пример 340**

**4-[4-(1-бензотиофен-2-ил)-4-гидроксипиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



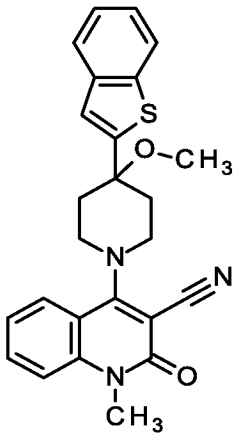
К суспензии 27 мг 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (124 мкмоль) в 1.24 мл этанола добавляли 52 мкл триэтиламина (370 мкмоль) и 29 мг 4-(1-бензотиофен-2-ил)пиперидин-4-ола (124 мкмоль, промежуточное соединение 254). Смесь перемешивали в течение 5 ч при 90°C и в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали и промывали этанолом. Продукт получали с выходом 52% (28 мг).

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]= 2.03 - 2.13 (m, 2H), 2.33 - 2.43 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.65 (br d, 2H), 3.77 - 3.88 (m, 2H), 5.99 (s, 1H), 7.28 - 7.39 (m, 3H), 7.41 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.75 (ddd, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.91 - 7.99 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.21 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 416 $[M+H]^+$.

**Пример 341**

**4-[4-(1-бензотиофен-2-ил)-4-метоксипиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**

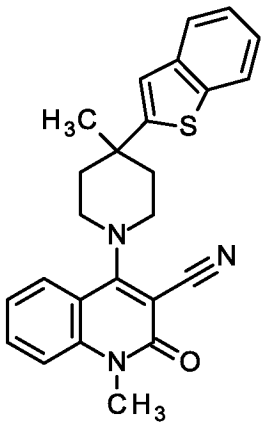


К суспензии 62 мг 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (283 мкмоль) в 2.8 мл этанола добавляли 120 мкл триэтиламина (850 мкмоль) и 70 мг 4-(1-бензотиофен-2-ил)-4-метоксипиперидина (283 мкмоль, промежуточное соединение 255). Смесь перемешивали в течение 5 ч при 90°C и в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали и твердое вещество промывали этанолом и сушили. Продукт получали с выходом 73% (98 мг).

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]= 2.34 - 2.41 (m, 4H), 3.12 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.61 - 3.81 (m, 4H), 7.30 - 7.42 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.74 (ddd, 1H), 7.82 - 7.88 (m, 1H), 7.90 - 8.00 (m, 2H).

**Пример 342**

**4-[4-(1-бензотиофен-2-ил)-4-метилпиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



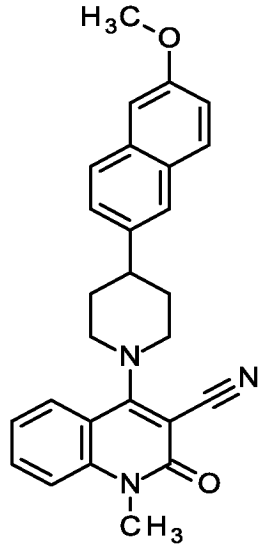
К суспензии 40 мг 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (181 мкмоль) в 1.8 мл этанола добавляли 76 мкл триэтиламина (540 мкмоль) и 97 мг соли 4-(1-бензотиофен-2-ил)-4-метилпиперидина с хлористоводородной кислотой (чистота 50 %, 181 мкмоль, промежуточное соединение 278). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 90°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали при пониженном давлении. Очистка с помощью преп. ВЭЖХ приводила к получению продукта с выходом 16% (13.5 мг).

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]= 1.48 (s, 3H), 2.04 - 2.14 (m, 2H), 2.31 - 2.41 (m, 2H), 3.53 - 3.64 (m, 5H), 3.72 (ddd, 2H), 7.28 - 7.41 (m, 4H), 7.56 (dd, 1H), 7.70 - 7.81 (m, 2H), 7.91 (ddd, 2H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.46 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 414 $[M+H]^+$.

**Пример 343**

**4-[4-(6-метоксинафталин-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



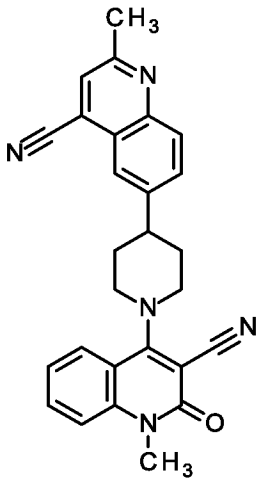
Реакцию проводили в двух отдельных MB пробирках. 100 мг 4-(4-бромпиперидин-1-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (289 мкмоль, промежуточное соединение 26), 308 мг 2-бром-6-метоксинафталина (1.30 ммоль) и затем 0.2 мл 2,6-диметилпиридина (1.7 ммоль, CAS 108-48-5) и 6.5 мг $[Ir(dF(CF_3)ppy_2)_2(dtbbpy)]PF_6$ (5.8 мкмоль, CAS 870987-63-6) растворяли в 4 мл 1,2-диметоксиэтана и разделяли на 2 реакционные пробирки. В отдельной пробирке 3.2 мг димера хлорид никеля(II) - этиленгликоль (14 мкмоль, CAS

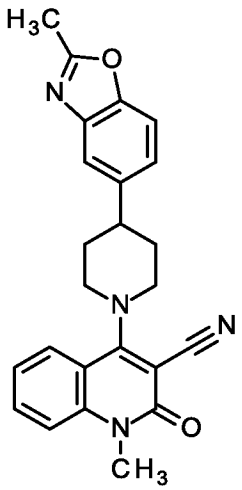
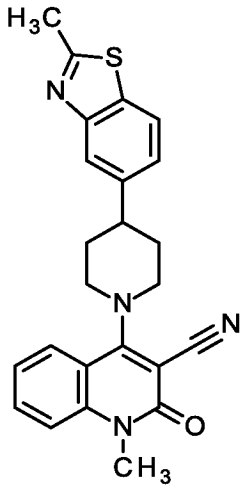
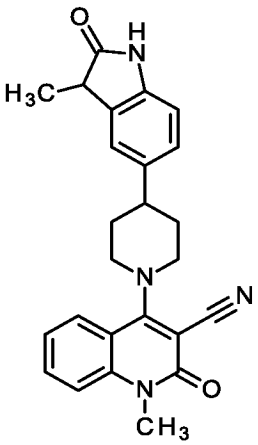
29046-78-4) и 4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-бипиридин (3.9 мг, 14 мкмоль; CAS 72914-19-3) растворяли в 2 мл 1,2-диметоксиэтана с последующим перемешиванием в течение 5 мин. Раствор катализатора с помощью шприца вводили и распределяли в закупоренные реакционные пробирки, и дегазировали в течение 5 минут аргоном. После этого добавляли 89 мкл трис(триметилсилил)силана (290 мкмоль, CAS 1873-77-4) путем распределения между двумя пробирками. МВ пробирки помещали на водяную баню, где вслед за этим их облучали двумя 40 Вт светодиодными лампами для аквариума Kessil. Добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом 3х. Объединенные органические слои фильтровали через гидрофобный фильтр и растворитель упаривали при пониженном давлении. Продукт очищали с помощью колоночной хроматографии и продукт получали в виде желтого масла с выходом 26% (34 мг).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.98 - 2.14 (m, 4 H), 2.97 - 3.07 (m, 1 H), 3.52 - 3.64 (m, 5 H), 3.83 - 3.92 (m, 5 H), 7.15 (dd, 1 H), 7.30 (d, 1 H), 7.33 - 7.40 (m, 1 H), 7.51 (dd, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.72 - 7.84 (m, 4 H), 7.97 (dd, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.36 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 424 $[M+H]^+$.

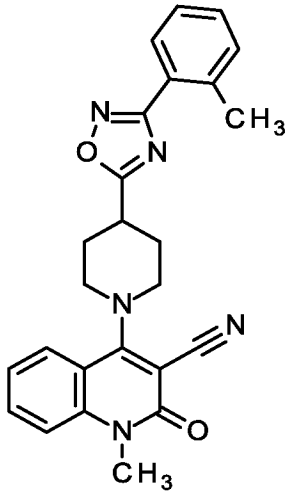
**Таблица 15:** Соединения получали, как указано в ссылке

| **Пример** | **Структура** | **Название по номенклатуре IUPAC** | **Исходные вещества** | **Аналитические данные** |
|---|---|---|---|---|
| 344 |  | 6-[1-(3-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-ил)пиперидин-4-ил]-2-метилхинолин-4-карбонитрил | Получали по аналогии с примером 343, используя промежуточное соединение 26 и 6-бром-2-метилхинолин-4-карбонитрил (CAS 1416439-30-9) | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.05 - 2.16 (m, 4 H), 2.70 - 2.74 (m, 3 H), 3.25 (br s, 1 H), 3.59 (s, 5 H), 3.90 (br d, 2 H), 7.34 - 7.40 (m, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.75 (ddd, 1 H), 7.95 (d, 1 H), 8.01 (br d, 2 H), 8.03 - 8.11 (m, 2 H). ЖХ-МС (метод 1): $R_t$ = 1.22 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 434 $[M+H]^+$ |

| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| 345 |  | 1-метил-4-[4-(2-метил-1,3-бензоксазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | Получали по аналогии с примером 343, используя промежуточное соединение 26 и 5-бром-2-метил-1,3-бензоксазол (CAS 5676-56-2) | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.94 - 2.12 (m, 4 H), 2.60 (s, 3 H), 2.98 - 3.07 (m, 1 H), 3.48 - 3.58 (m, 2 H), 3.59 (s, 3 H), 3.85 (br d, 2 H), 7.32 - 7.41 (m, 2 H), 7.55 - 7.63 (m, 2 H), 7.66 (d, 1 H), 7.75 (ddd, 1 H), 7.98 (dd, 1 H).<br>ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.16 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 399 $[M+H]^+$ |
| 346 |  | 1-метил-4-[4-(2-метил-1,3-бензотиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | Получали по аналогии с примером 343, используя промежуточное соединение 26 и 5-бром-2-метил-1,3-бензотиазол (CAS 63837-11-6), и карбонат лития (6 экв.) в качестве основания взамен 2,6-диметилпиридина | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.99 - 2.13 (m, 4 H), 2.80 (s, 3 H), 3.00 - 3.11 (m, 1 H), 3.50 - 3.57 (m, 2 H), 3.59 (s, 3 H), 3.87 (br d, 2 H), 7.33 - 7.39 (m, 1 H), 7.43 (dd, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.75 (br ddd, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 7.98 (d, 2 H).<br>ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.23 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 415 $[M+H]^+$ |
| 347 |  | (*рац*)-1-метил-4-[4-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 52, с 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (CAS 150617-68-8) и промежуточным соединением 160 | $^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]= 1.05 (t, 1H), 1.34 (d, 3H), 1.86 - 2.04 (m, 4H), 2.78 - 2.91 (m, 1H), 3.46 - 3.56 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.84 (br d, 2H), 6.78 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.32 - 7.40 (m, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.75 (ddd, 1H), 7.94 (dd, 1H), 10.28 (s, 1H).<br>ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.02 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 413 $[M+H]^+$ |

**Пример 348**

**1-метил-4-{4-[3-(2-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**

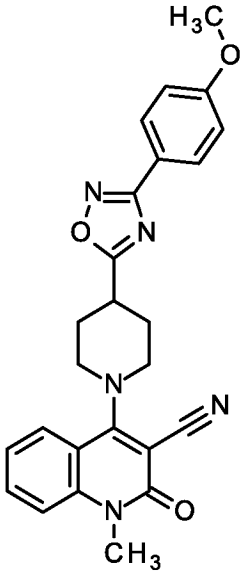
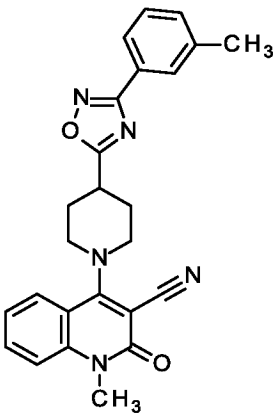


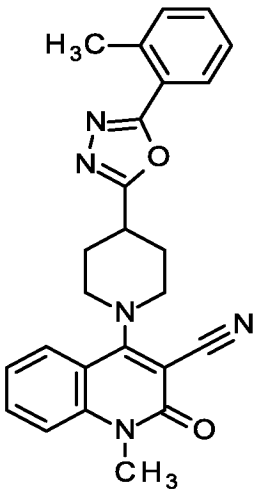
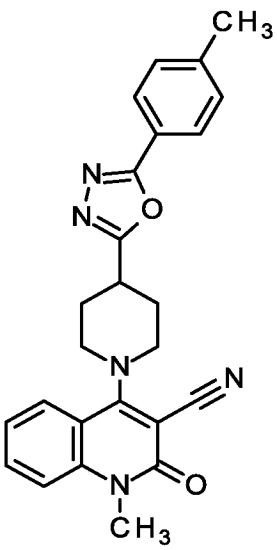
Суспензию 250 мг 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (1.14 ммоль), 306 мг 4-[3-(2-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидина (1.26 ммоль, промежуточное соединение 248) и 0.48 мл триэтиламина (3.4 ммоль) в 20 мл 2-пропанола перемешивали в течение 6 ч при 90°C. По прошествии этого времени добавляли воду и этилацетат, и реакционную смесь перемешивали. Осадок, который образовался при выполнении этой методики, собирали путем фильтрования и сушили в вакууме. Получали 240 мг указанного в заголовке соединения (выход 47 %, чистота 95 %).

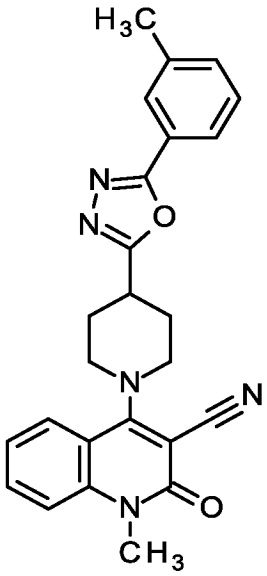
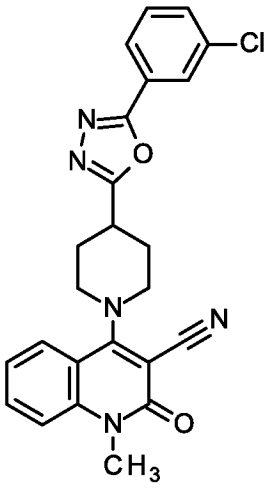
$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.08 - 2.24 (m, 2 H), 2.31 - 2.39 (m, 2 H), 2.55 - 2.60 (m, 3 H), 3.30 - 3.32 (m, 1 H), 3.58 - 3.69 (m, 5 H), 3.79 - 3.91 (m, 2 H), 7.32 - 7.44 (m, 3 H), 7.45 - 7.51 (m, 1 H), 7.56 - 7.62 (m, 1 H), 7.70 - 7.78 (m, 1 H), 7.86 - 7.92 (m, 1 H), 7.92 - 7.98 (m, 1 H).

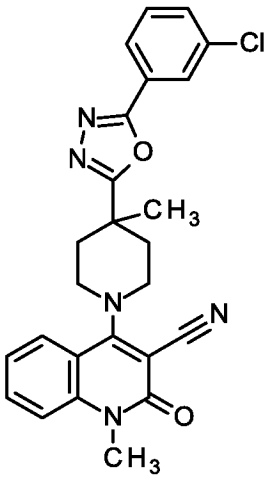
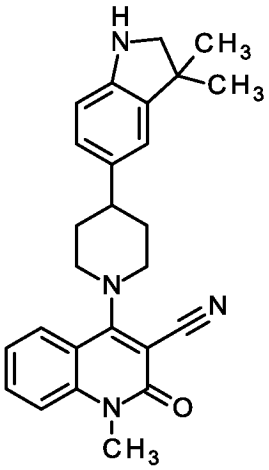
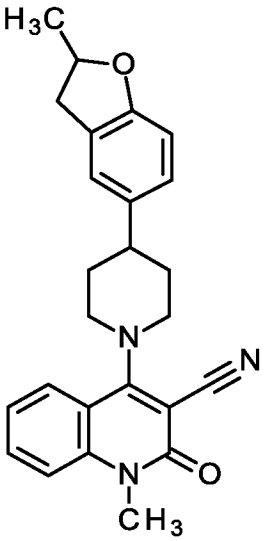
ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.33 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 426 $[M+H]^+$.

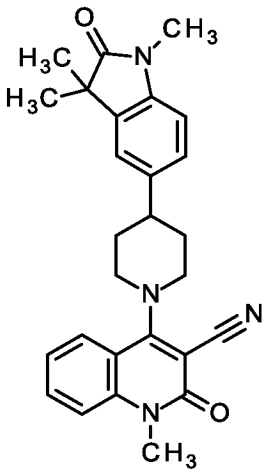
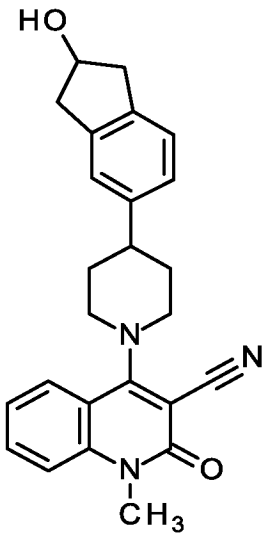
**Таблица 16:** Соединения получали, как указано в ссылке

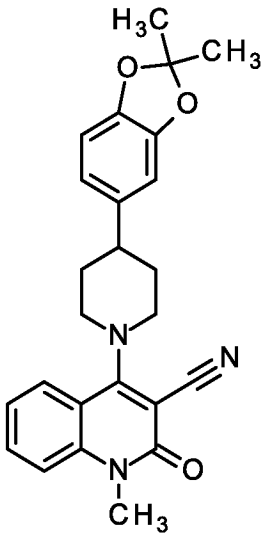
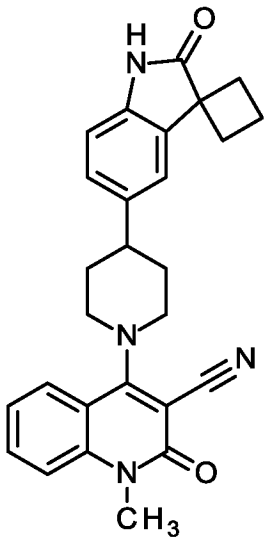
| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| 349 |  | 4-{4-[3-(4-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 52, с 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (CAS 150617-68-8) и промежуточным соединением 162 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.04 - 2.21 (m, 2 H), 2.25 - 2.37 (m, 3 H), 2.59 - 2.75 (m, 1 H), 3.58 (s, 6 H), 3.84 (s, 5 H), 7.12 (d, 2 H), 7.25 - 7.42 (m, 1 H), 7.58 (dd, 1 H), 7.75 (ddd, 1 H), 7.89 (dd, 1 H), 7.93 - 8.01 (m, 2 H). ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.24 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 442 $[M+H]^+$ |
| 350 |  | 1-метил-4-{4-[3-(3-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 52, с 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (CAS 150617-68-8) и промежуточным соединением 164 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.08 - 2.21 (m, 2 H), 2.29 - 2.34 (m, 2 H), 2.39 - 2.44 (m, 3 H), 3.51 - 3.65 (m, 6 H), 3.79 - 3.90 (m, 2 H), 7.31 - 7.39 (m, 1 H), 7.39 - 7.51 (m, 2 H), 7.55 - 7.62 (m, 1 H), 7.72 - 7.78 (m, 1 H), 7.80 - 7.92 (m, 3 H) |

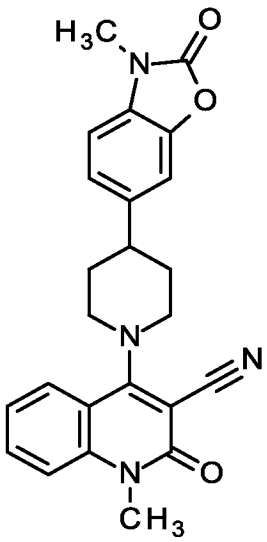
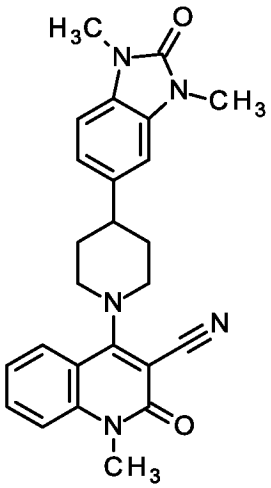
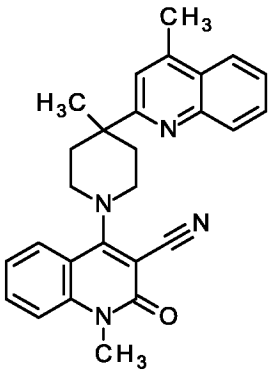
| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| 351 |  | 1-метил-4-{4-[5-(2-метилфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 52, с 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (CAS 150617-68-8) и промежуточным соединением 166 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.08 - 2.22 (m, 2 H), 2.27 - 2.37 (m, 2 H), 2.60 - 2.66 (m, 3 H), 3.47 - 3.55 (m, 1 H), 3.56 - 3.65 (m, 5 H), 3.79 - 3.91 (m, 2 H), 7.32 - 7.38 (m, 1 H), 7.39 - 7.48 (m, 2 H), 7.48 - 7.54 (m, 1 H), 7.55 - 7.60 (m, 1 H), 7.69 - 7.80 (m, 1 H), 7.86 - 7.95 (m, 2 H) |
| 352 |  | 1-метил-4-{4-[5-(4-метилфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 52, с 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (CAS 150617-68-8) и промежуточным соединением 168 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.10 - 2.20 (m, 2 H), 2.26 - 2.36 (m, 2 H), 2.38 - 2.45 (m, 3 H), 3.45 - 3.54 (m, 1 H), 3.56 - 3.65 (m, 5 H), 3.78 - 3.90 (m, 2 H), 7.33 - 7.39 (m, 1 H), 7.39 - 7.46 (m, 2 H), 7.56 - 7.61 (m, 1 H), 7.71 - 7.79 (m, 1 H), 7.85 - 7.96 (m, 3 H) |

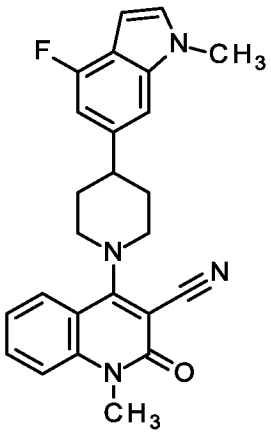
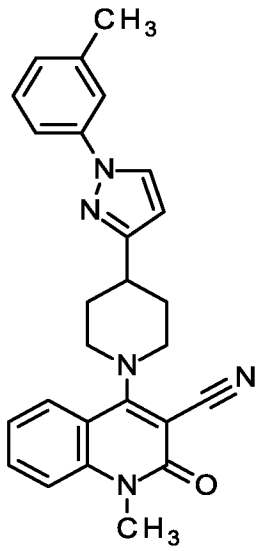
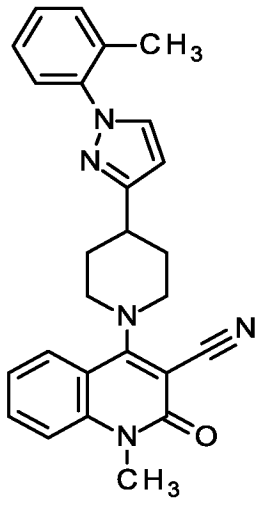
| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| 353 |  | 1-метил-4-{4-[5-(3-метилфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 52, с 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (CAS 150617-68-8) и промежуточным соединением 170 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.10 - 2.21 (m, 2 H), 2.27 - 2.36 (m, 2 H), 2.39 - 2.44 (m, 3 H), 3.46 - 3.54 (m, 1 H), 3.55 - 3.66 (m, 5 H), 3.80 - 3.88 (m, 2 H), 7.32 - 7.38 (m, 1 H), 7.43 - 7.47 (m, 1 H), 7.47 - 7.53 (m, 1 H), 7.56 - 7.60 (m, 1 H), 7.72 - 7.78 (m, 1 H), 7.81 - 7.87 (m, 2 H), 7.87 - 7.91 (m, 1 H) |
| 354 |  | 4-{4-[5-(3-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 52, с 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (CAS 150617-68-8) и промежуточным соединением 172 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.09 - 2.22 (m, 2 H), 2.29 - 2.36 (m, 2 H), 3.47 - 3.55 (m, 1 H), 3.55 - 3.68 (m, 5 H), 3.78 - 3.88 (m, 2 H), 7.32 - 7.38 (m, 1 H), 7.55 - 7.61 (m, 1 H), 7.62 - 7.69 (m, 1 H), 7.69 - 7.78 (m, 2 H), 7.86 - 7.92 (m, 1 H), 7.97 - 8.06 (m, 2 H) |

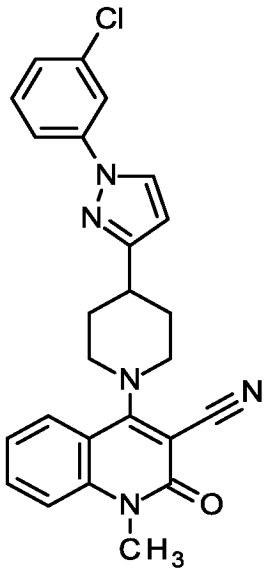
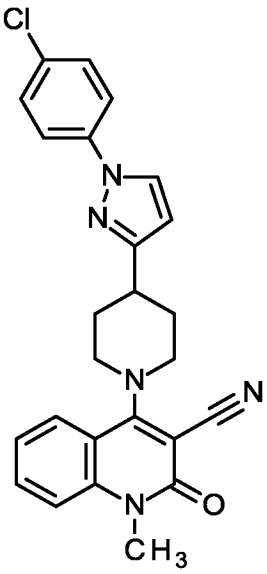
| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| 355 |  | 4-{4-[5-(3-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-4-метилпиперидин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 52, с 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (CAS 150617-68-8) и промежуточным соединением 174 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.50 - 1.56 (m, 3 H), 2.04 - 2.13 (m, 2 H), 2.45 - 2.49 (m, 2 H), 3.51 - 3.65 (m, 5 H), 3.68 - 3.79 (m, 2 H), 7.29 - 7.38 (m, 1 H), 7.54 - 7.60 (m, 1 H), 7.62 - 7.69 (m, 1 H), 7.71 - 7.77 (m, 2 H), 7.87 - 7.92 (m, 1 H), 8.00 - 8.09 (m, 2 H) |
| 356 |  | 4-[4-(3,3-диметил-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 52, с 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (CAS 150617-68-8) и промежуточным соединением 176 | $^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]= 1.20 (s, 6H), 1.85 - 1.96 (m, 4H), 2.69 - 2.80 (m, 1H), 3.16 (d, 2H), 3.45 - 3.55 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.83 (br d, 2H), 5.40 (s, 1H), 6.47 (d, 1H), 6.53 (dd, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.31 - 7.40 (m, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.74 (ddd, 1H), 7.91 (dd, 1H).<br>ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.34 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 413 $[M+H]^+$ |
| 357 |  | 1-метил-4-{4-[(2R)-2-метил-2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 52, с 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (CAS 150617-68-8) и промежуточным соединением 179 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.37 (d, *J*=6.34 Гц, 3 H), 1.85 - 2.00 (m, 4 H), 2.73 - 2.85 (m, 2 H), 3.23 - 3.32 (m, 1 H), 3.44 - 3.54 (m, 2 H), 3.58 (s, 3 H), 3.82 (br d, 2 H), 4.82 - 4.93 (m, 1 H), 6.67 (d, 1 H), 7.04 (dd, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 7.31 - 7.40 (m, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.74 (ddd, 1 H), 7.93 (dd, 1 H).<br>ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.35 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = |

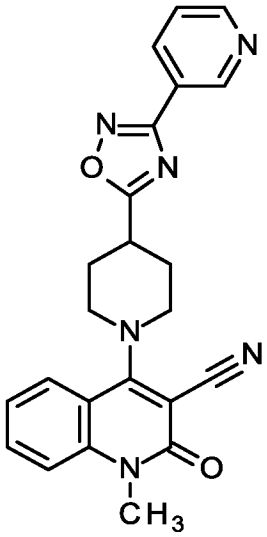
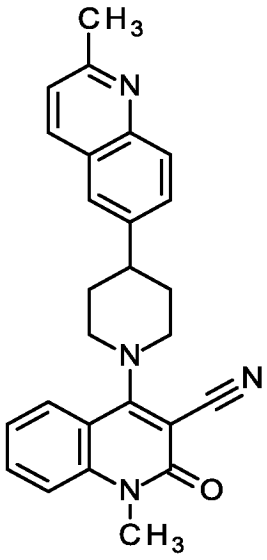
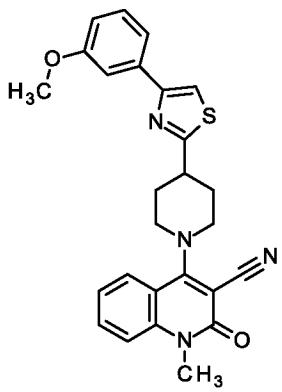
| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| | | | | 399 $[M+H]^+$ |
| 358 |  | 1-метил-2-оксо-4-[4-(1,3,3-триметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 52, с 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (CAS 150617-68-8) и промежуточным соединением 181 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.28 (s, 6 H), 1.90 - 2.06 (m, 5 H), 2.82 - 2.92 (m, 1 H), 3.13 (s, 3 H), 3.46 - 3.56 (m, 2 H), 3.58 (s, 3 H), 3.85 (br d, 2 H), 6.96 (d, 1 H), 7.25 (dd, 1 H), 7.33 - 7.41 (m, 2 H), 7.58 (dd, 1 H), 7.75 (ddd, 1 H), 7.95 (dd, 1 H). ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.18 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 441 $[M+H]^+$ |
| 359 |  | 4-[4-(2-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 52, с 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (CAS 150617-68-8) и промежуточным соединением 184 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.86 - 2.04 (m, 4 H), 2.72 (s, 2 H), 2.79 - 2.90 (m, 1 H), 2.98 - 3.09 (m, 2 H), 3.44 - 3.55 (m, 2 H), 3.58 (s, 3 H), 3.83 (br d, 2 H), 4.46 - 4.54 (m, 1 H), 4.84 (d, 1 H), 7.07 - 7.12 (m, 1 H), 7.13 - 7.17 (m, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 7.32 - 7.39 (m, 1 H), 7.57 (dd, 1 H), 7.74 (ddd, 1 H), 7.94 (dd, 1 H). ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.09 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 400 $[M+H]^+$ |

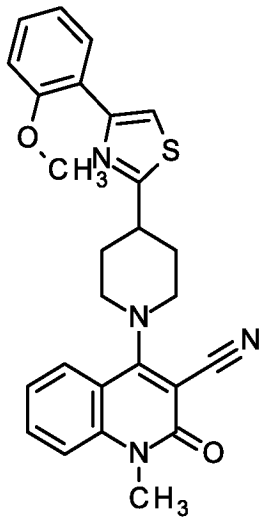
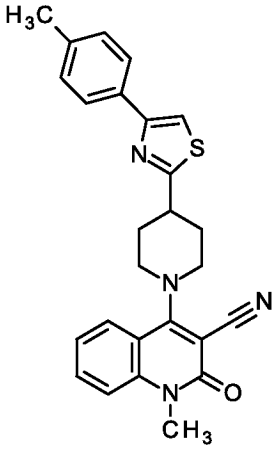
| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| 360 |  | 4-[4-(2,2-диметил-2H-1,3-бензодиоксол-5-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 52, с 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (CAS 150617-68-8) и промежуточным соединением 187 | $^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]= 1.63 (s, 6H), 1.86 - 2.02 (m, 4H), 2.74 - 2.86 (m, 1H), 3.43 - 3.54 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.81 (br d, 2H), 6.74 - 6.77 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 7.31 - 7.39 (m, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.74 (ddd, 1H), 7.94 (dd, 1H). ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.38 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 416 $[M+H]^+$ |
| 361 |  | 1-метил-2-оксо-4-[4-(2'-оксо-1',2'-дигидроспиро[циклобутан-1,3'-индол]-5'-ил)пиперидин-1-ил]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 52, с 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (CAS 150617-68-8) и промежуточным соединением 189 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.86 - 2.02 (m, 4 H), 2.13 - 2.31 (m, 4 H), 2.36 - 2.46 (m, 2 H), 2.82 - 2.93 (m, 1 H), 3.47 - 3.56 (m, 2 H), 3.58 (s, 3 H), 3.84 (br d, 2 H), 6.75 (d, 1 H), 6.99 (dd, 1 H), 7.33 - 7.38 (m, 1 H), 7.50 (d, 1 H), 7.55 - 7.60 (m, 1 H), 7.74 (td, 1 H), 7.93 (dd, 1 H), 10.22 (s, 1 H). ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.18 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 439 $[M+H]^+$ |

| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| 362 |  | 1-метил-4-[4-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-6-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | Получали по аналогии с примером 343, используя промежуточное соединение 26 и 6-бром-3-метил-1,3-бензоксазол-2(3H)-он (CAS 67927-44-0), и карбонат лития (6 экв.) в качестве основания взамен 2,6-диметилпиридина | $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д.: 1.93 - 2.14 (m, 4 H), 2.90 (br tt, 1 H), 3.41 (s, 3 H), 3.54 - 3.66 (m, 2 H), 3.69 (s, 3 H), 3.90 (br d, 2 H), 6.94 (d, 1 H), 7.14 (dd, 1 H), 7.18 (d, 1 H), 7.27 - 7.32 (m, 1 H), 7.38 (d, 1 H), 7.61 - 7.70 (m, 1 H), 7.86 (dd, 1 H).<br>ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.10 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 415 $[M+H]^+$ |
| 363 |  | 4-[4-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 52, с 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (CAS 150617-68-8) и промежуточным соединением 191 | $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д.: 1.98 - 2.15 (m, 4 H), 2.85 - 2.97 (m, 1 H), 3.43 (s, 3 H), 3.46 (s, 3 H), 3.57 - 3.67 (m, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 3.93 (br d, 2 H), 6.90 (d, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 7.05 (dd, 1 H), 7.27 - 7.31 (m, 1 H), 7.38 (d, 1 H), 7.66 (br ddd, 1 H), 7.89 (dd, 1 H).<br>ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.06 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 472 $[M+H]^+$ |
| 364 |  | 1-метил-4-[4-метил-4-(4-метилхинолин-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 52, с 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (CAS 150617-68-8) и промежуточным соединением 194 | $^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]= 1.40 (s, 3H), 2.00 - 2.13 (m, 2H), 2.61 - 2.77 (m, 5H), 3.47 - 3.60 (m, 5H), 3.68 - 3.79 (m, 2H), 7.29 - 7.37 (m, 1H), 7.52 - 7.66 (m, 3H), 7.68 - 7.78 (m, 2H), 7.89 (dd, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.08 (dd, 1H).<br>ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.41 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 423 $[M+H]^+$ |

| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| 365 |  | 4-[4-(4-фтор-1-метил-1H-индол-6-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 52, с 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (CAS 150617-68-8) и промежуточным соединением 196 | $^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]= 1.96 - 2.15 (m, 4H), 2.96 - 3.06 (m, 1H), 3.48 - 3.62 (m, 5H), 3.79 - 3.91 (m, 5H), 6.40 - 6.45 (m, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.31 - 7.41 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.75 (ddd, 1H), 7.98 (dd, 1H).<br>ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.35 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 415 $[M+H]^+$ |
| 366 |  | 1-метил-4-{4-[1-(3-метилфенил)-1H-пиразол-3-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 52, с 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (CAS 150617-68-8) и промежуточным соединением 200 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.92 - 2.06 (m, 2 H), 2.16 (br dd, 2 H), 3.02 - 3.14 (m, 1 H), 3.49 - 3.56 (m, 2 H), 3.58 (s, 3 H), 3.84 (br d, 2 H), 6.57 (d, 1 H), 7.31 - 7.39 (m, 2 H), 7.51 (t, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.74 (br ddd, 1 H), 7.83 (ddd, 1 H), 7.88 - 7.92 (m, 1 H), 7.93 (t, 1 H), 8.53 (d, 1 H).<br>ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.38 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 424 $[M+H]^+$ |
| 367 |  | 1-метил-4-{4-[1-(2-метилфенил)-1H-пиразол-3-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 52, с 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (CAS 150617-68-8) и промежуточным соединением 280 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.93 - 2.06 (m, 2 H), 2.17 (br dd, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 3.06 (tt, 1 H), 3.50 - 3.56 (m, 1 H), 3.58 (s, 3 H), 3.83 (br d, 2 H), 6.45 (d, 1 H), 7.30 - 7.41 (m, 4 H), 7.57 (d, 1 H), 7.71 - 7.76 (m, 1 H), 7.90 (dd, 1 H), 7.95 (d, 1 H).<br>ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.32 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 424 $[M+H]^+$ |

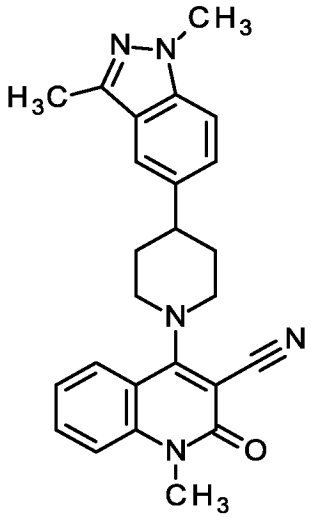
| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| 368 |  | 4-{4-[1-(3-хлорфенил)-1H-пиразол-3-ил]пиперидин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 52, с 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (CAS 150617-68-8) и промежуточным соединением 202 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.94 - 2.07 (m, 2 H), 2.16 (br dd, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 3.01 - 3.12 (m, 1 H), 3.50 - 3.56 (m, 2 H), 3.59 (s, 3 H), 3.84 (br d, 2 H), 6.51 (d, 1 H), 7.09 (d, 1 H), 7.35 (t, 2 H), 7.55 - 7.63 (m, 2 H), 7.66 (s, 1 H), 7.74 (br ddd, 7.22, 1.52 Гц, 1 H), 7.91 (dd, 1 H), 8.41 (d, 1 H).<br>ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.38 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 444 $[M+H]^+$ |
| 369 |  | 4-{4-[1-(4-хлорфенил)-1H-пиразол-3-ил]пиперидин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 52, с 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (CAS 150617-68-8) и промежуточным соединением 204 | $^1$H ЯМР (600 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.96 - 2.05 (m, 2 H), 2.13 - 2.19 (m, 2 H), 3.07 (br tt, 1 H), 3.52 - 3.56 (m, 2 H), 3.58 (s, 3 H), 3.84 (br d, 2 H), 6.55 (d, 1 H), 7.33 - 7.37 (m, 1 H), 7.53 - 7.56 (m, 2 H), 7.57 (d, 1 H), 7.74 (br ddd, 1 H), 7.84 - 7.88 (m, 2 H), 7.90 (dd, 1 H), 8.47 (d, 1 H).<br>ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.19 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 444 $[M+H]^+$ |

| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| 370 |  | 1-метил-2-оксо-4-{4-[3-(пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-ил}-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 52, с 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (CAS 150617-68-8) и промежуточным соединением 207 | $^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]= 2.11 - 2.22 (m, 2H), 2.30 - 2.37 (m, 2H), 3.56 - 3.67 (m, 6H), 3.85 (br d, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.61 - 7.65 (m, 1H), 7.89 (dd, 1H), 8.39 (dt, 1H), 8.80 (dd, 1H), 9.18 - 9.23 (m, 1H), 9.19 (dd, 1H). ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.03 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 413 $[M+H]^+$ |
| 371 |  | 1-метил-4-[4-(2-метилхинолин-6-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 52, с 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (CAS 150617-68-8) и промежуточным соединением 210 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.02 - 2.13 (m, 4 H), 2.65 (s, 3 H), 3.03 - 3.15 (m, 1 H), 3.59 (s, 5 H), 3.83 - 3.94 (m, 2 H), 7.32 - 7.44 (m, 2 H), 7.56 - 7.62 (m, 1 H), 7.72 - 7.79 (m, 2 H), 7.83 - 7.87 (m, 1 H), 7.87 - 7.93 (m, 1 H), 7.95 - 8.01 (m, 1 H), 8.19 - 8.26 (m, 1 H) |
| 372 |  | 4-{4-[4-(3-метоксифенил)-1,3-тиазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 52, с 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (CAS 150617-68-8) и промежуточным соединением 216 | $^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]= 2.02 - 2.16 (m, 2H), 2.27 - 2.36 (m, 2H), 3.48 (tt, 1H), 3.56 - 3.65 (m, 5H), 3.82 (s, 3H), 3.87 (br d, 2H), 6.89 - 6.95 (m, 1H), 7.36 (t, 2H), 7.51 - 7.54 (m, 1H), 7.55 - 7.61 (m, 2H), 7.75 (ddd, 1H), 7.90 (dd, 1H), 8.08 (s, 1H). ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ |

| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| | | | | = 1.33 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 457 $[M+H]^+$ |
| 373 |  | 4-{4-[4-(2-метоксифенил)-1,3-тиазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 52, с 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (CAS 150617-68-8) и промежуточным соединением 212 | $^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]= 2.03 - 2.16 (m, 2H), 2.27 - 2.35 (m, 2H), 3.41 - 3.52 (m, 1H), 3.54 - 3.65 (m, 5H), 3.87 (br d, 2H), 3.93 (s, 3H), 7.05 (td, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.30 - 7.40 (m, 2H), 7.55 - 7.62 (m, 1H), 7.74 (ddd, 1H), 7.90 (dd, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.20 (dd, 1H).<br>ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.38 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 457 $[M+H]^+$ |
| 374 |  | 1-метил-4-{4-[4-(4-метилфенил)-1,3-тиазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 52, с 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (CAS 150617-68-8) и промежуточным соединением 213 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.02 - 2.15 (m, 2 H), 2.26 - 2.37 (m, 6 H), 3.42 - 3.52 (m, 1 H), 3.54 - 3.65 (m, 5 H), 3.87 (br d, 2 H), 7.25 (d, 2 H), 7.36 (ddd, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.75 (ddd, 1 H), 7.85 - 7.89 (m, 2 H), 7.90 (dd, 1 H), 7.96 (s, 1 H).<br>ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.42 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 441 $[M+H]^+$ |

**Пример 375**

**4-[4-(1,3-диметил-1H-индазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



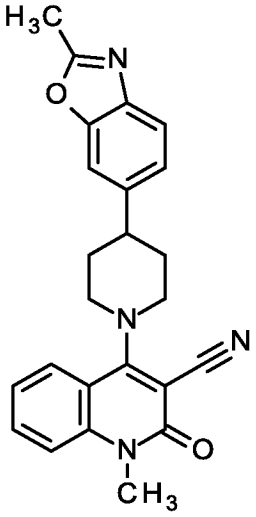
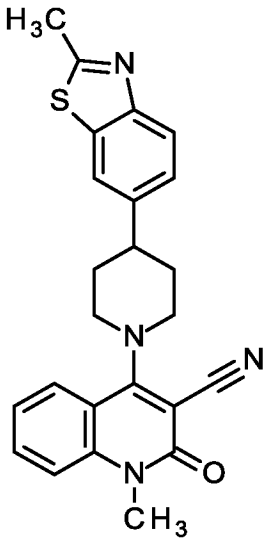
Реакцию проводили в двух отдельных MB пробирках. 150 мг 4-(4-бромпиперидин-1-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (433 мкмоль, промежуточное соединение 26), 439 мг 5-бром-1,3-диметил-1H-индазола (1.95 ммоль), и затем 0.3 мл 2,6-диметилпиридина (2.6 ммоль, CAS 108-48-5) и 9.7 мг $[Ir(dF(CF_3)ppy_2)_2(dtbbpy)]PF_6$ (8.7 мкмоль, CAS 870987-63-6) растворяли в 6 мл 1,2-диметоксиэтана и разделяли на 2 реакционные пробирки. В отдельной пробирке 4.8 мг димера хлорид никеля(II) - этиленгликоль (22 мкмоль, CAS 29046-78-4) и 5.8 мг 4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-бипиридина (22 мкмоль; CAS 72914-19-3) растворяли в 3 мл 1,2-диметоксиэтана с последующим перемешиванием в течение 5 мин. Раствор катализатора с помощью шприца вводили и распределяли в закупоренные реакционные пробирки, и дегазировали в течение 5 минут аргоном. После этого добавляли 130 мкл трис(триметилсилил)силана (430 мкмоль; CAS 1873-77-4) путем распределения между двумя пробирками. MB пробирки помещали на водяную баню, где вслед за этим их облучали двумя 40 Вт светодиодными лампами для аквариума Kessil. Добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом 3x. Объединенные органические слои фильтровали через гидрофобный фильтр и растворитель упаривали при пониженном давлении. Продукт очищали с помощью колоночной хроматографии и получали продукт с выходом 34% (62 мг).

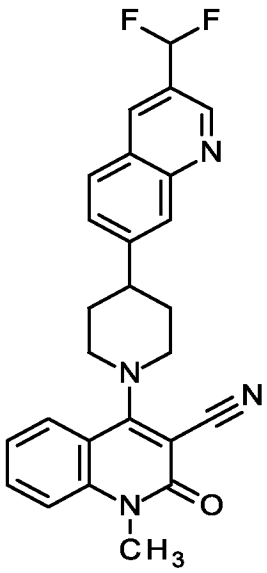
$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.95 - 2.12 (m, 4 H), 2.48 (s, 3 H), 2.95 - 3.06 (m, 1 H), 3.49 - 3.57 (m, 2 H), 3.59 (s, 3 H), 3.87 (br d, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 7.35

- 7.43 (m, 2 H), 7.49 - 7.53 (m, 1 H), 7.58 (dd, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.75 (ddd, 1 H), 7.98 (dd, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.24 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 413 $[M+H]^+$.

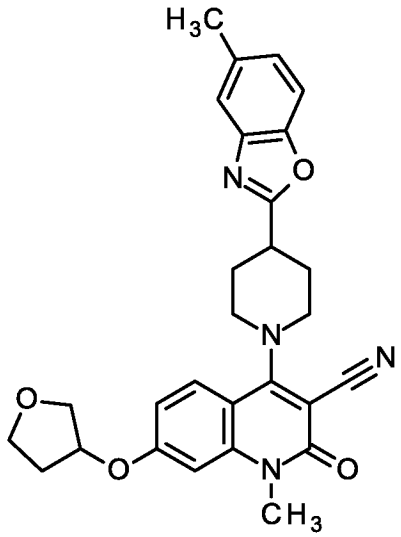
**Таблица 17:** Соединения получали, как указано в ссылке

| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| 376 |  | 1-метил-4-[4-(2-метил-1,3-бензоксазол-6-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | Получали по аналогии с примером 343, используя промежуточное соединение 26 и 6-бром-2-метил-1,3-бензоксазол (CAS 151230-42-1), и карбонат лития (6 экв.) в качестве основания взамен 2,6-диметилпиридина | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.95 - 2.12 (m, 4 H), 2.60 (s, 3 H), 2.98 - 3.09 (m, 1 H), 3.48 - 3.57 (m, 2 H), 3.59 (s, 3 H), 3.85 (br d, 2 H), 7.32 - 7.39 (m, 2 H), 7.56 - 7.63 (m, 2 H), 7.68 (d, 1 H), 7.75 (br ddd, 1 H), 7.97 (dd, 1 H).<br>ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.11 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 399 $[M+H]^+$ |
| 377 |  | 1-метил-4-[4-(2-метил-1,3-бензотиазол-6-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | Получали по аналогии с примером 343, используя промежуточное соединение 26 и 6-бром-2-метил-1,3-бензотиазол (CAS 5304-21-2) | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.97 - 2.13 (m, 4 H), 2.79 (s, 3 H), 3.04 (br s, 1 H), 3.55 (br s, 2 H), 3.59 (s, 4 H), 3.86 (br d, 2 H), 7.33 - 7.39 (m, 1 H), 7.49 (dd, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.75 (ddd, 1 H), 7.87 (d, 1 H), 7.97 (dd, 1 H), 8.03 (d, 1 H).<br>ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.21 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 415 $[M+H]^+$ |

| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| 378 |  | 4-{4-[3-(дифторметил)хинолин-7-ил]пиперидин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | Получали по аналогии с примером 343, используя промежуточное соединение 26 и 7-бром-3-(дифторметил)хинолин (CAS 1207747-91-8) | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.08 - 2.22 (m, 4 H), 3.15 - 3.25 (m, 1 H), 3.54 - 3.65 (m, 5 H), 3.90 (br d, 2 H), 7.16 - 7.50 (m, 1 H), 7.35 - 7.41 (m, 1 H), 7.59 (d, 1 H), 7.71 - 7.84 (m, 2 H), 8.01 (dd, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 8.13 (d, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 9.05 (d, 1 H). ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.15 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 445 $[M+H]^+$ |

**Пример 379**

**(*рац*)-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



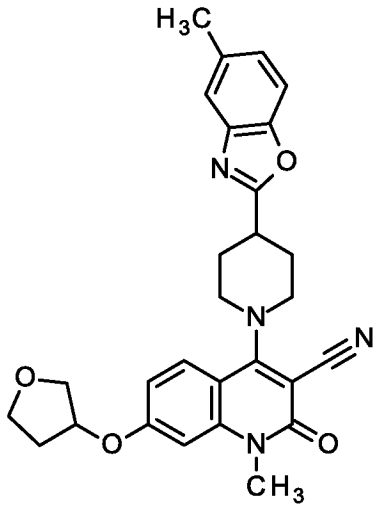
Смесь 1.1 г 7-гидрокси-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (пример 293), 2.6 г карбоната цезия и 801 мг 3-бромоксолана в 40 мл ДМФА перемешивали в течение 5 часов при 100°C под аргоном. Добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом (3x). Объединенные органические слои промывали соляным

раствором, растворитель упаривали при пониженном давлении и сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0-3 %) с получением 870 мг указанного в заголовке соединения.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.95 - 2.20 (m, 3 H), 2.22 - 2.38 (m, 3 H), 2.40 - 2.44 (m, 3 H), 2.53 - 2.55 (m, 1 H), 3.38 - 3.48 (m, 1 H), 3.51 - 3.61 (m, 5 H), 3.73 - 4.00 (m, 6 H), 5.24 - 5.34 (m, 1 H), 6.87 - 6.93 (m, 1 H), 6.93 - 7.01 (m, 1 H), 7.14 - 7.23 (m, 1 H), 7.49 - 7.54 (m, 1 H), 7.55 - 7.63 (m, 1 H), 7.74 - 7.86 (m, 1 H).

**Пример 380**

**1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил, Энантиомер 1**



860 мг 1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (пример 379) разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ:

прибор: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000; колонка: Amylose SA 5 мк, 250x30 мм;

элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина (99%); элюент B: этанол; изократический режим: 50%A + 50%B; поток 50.0 мл/мин; УФ 254 нм.

Получали 152 мг указанного в заголовке соединения.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.95 - 2.20 (m, 3 H), 2.22 - 2.38 (m, 3 H), 2.40 - 2.44 (m, 3 H), 2.53 - 2.55 (m, 1 H), 3.38 - 3.48 (m, 1 H), 3.51 - 3.61 (m, 5 H), 3.73 - 4.00 (m, 6 H), 5.24 - 5.34 (m, 1 H), 6.87 - 6.93 (m, 1 H), 6.93 - 7.01 (m, 1 H), 7.14 - 7.23 (m, 1 H), 7.49 - 7.54 (m, 1 H), 7.55 - 7.63 (m, 1 H), 7.74 - 7.86 (m, 1 H).

Аналитическая хиральная ВЭЖХ: $R_t$ = 4.82 мин.

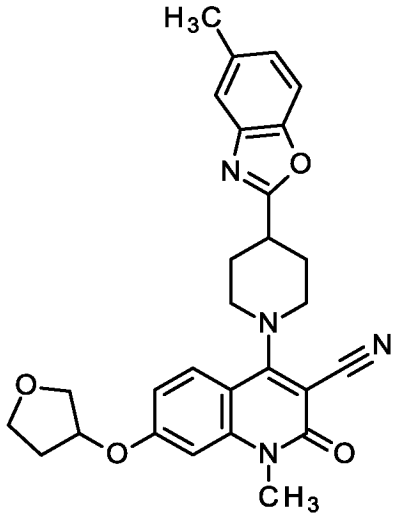
Прибор: Agilent HPLC 1260; колонка: Amylose SA 3 мк, 100x4,6 мм;

элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина (99%); элюент B: этанол; изократический режим: 50%A + 50%B;

поток 1.4 мл/мин; температура: 25 °C; ДМД 254 нм.

**Пример 381**

**1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил, Энантиомер 2**



При хиральном разделении 860 мг 1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (пример 379), описанном в примере 380, получали 120 мг указанного в заголовке соединения.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.95 - 2.20 (m, 3 H), 2.22 - 2.38 (m, 3 H), 2.40 - 2.44 (m, 3 H), 2.53 - 2.55 (m, 1 H), 3.38 - 3.48 (m, 1 H), 3.51 - 3.61 (m, 5 H), 3.73 - 4.00 (m, 6 H), 5.24 - 5.34 (m, 1 H), 6.87 - 6.93 (m, 1 H), 6.93 - 7.01 (m, 1 H), 7.14 - 7.23 (m, 1 H), 7.49 - 7.54 (m, 1 H), 7.55 - 7.63 (m, 1 H), 7.74 - 7.86 (m, 1 H).

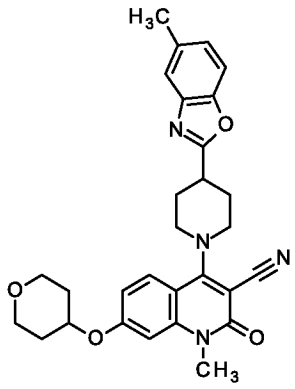
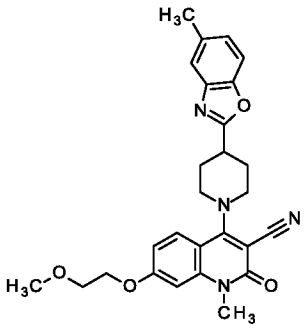
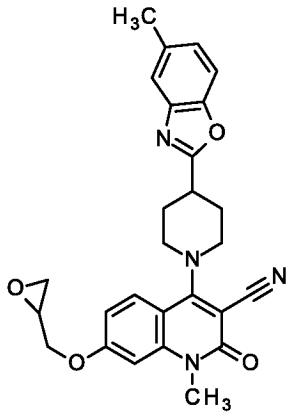
Аналитическая хиральная ВЭЖХ: $R_t$ = 6.53 мин.

Прибор: Agilent HPLC 1260; колонка: Amylose SA 3 мк, 100x4,6 мм;

элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина (99%); элюент B: этанол; изократический режим: 50%A + 50%B;

поток 1.4 мл/мин; температура: 25 °C; ДМД 254 нм.

**Таблица 18:** Соединения получали по аналогии с синтезом примера 1

| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| 382 |  | 1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-7-[(оксан-4-ил)окси]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | Получали по аналогии с примером 380, используя пример 293 и 4-бромтетрагидро-2H-пиран (CAS 25637-16-5) | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.55 - 1.72 (m, 2 H), 2.00 - 2.17 (m, 6 H), 2.24 - 2.32 (m, 2 H), 2.37 - 2.46 (m, 3 H), 3.42 (br t, 1 H), 3.48 - 3.63 (m, 7 H), 3.78 (br d, 2 H), 3.87 (dt, 2 H), 4.77 - 4.92 (m, 1 H), 6.91 - 7.07 (m, 2 H), 7.13 - 7.23 (m, 1 H), 7.49 - 7.54 (m, 1 H), 7.55 - 7.66 (m, 1 H), 7.75 - 7.83 (m, 1 H) |
| 383 |  | 7-(2-метоксиэтокси)-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | Получали по аналогии с примером 380, используя пример 293 и 1-бром-2-метоксиэтан (CAS 6482-24-2) в ДМФА при 100°C | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.04 - 2.19 (m, 2 H), 2.24 - 2.35 (m, 2 H), 2.39 - 2.43 (m, 3 H), 3.37 - 3.49 (m, 1 H), 3.51 - 3.62 (m, 5 H), 3.67 - 3.74 (m, 2 H), 3.74 - 3.85 (m, 2 H), 4.22 - 4.38 (m, 2 H), 6.85 - 7.01 (m, 2 H), 7.16 - 7.23 (m, 1 H), 7.51 - 7.55 (m, 1 H), 7.55 - 7.61 (m, 1 H), 7.73 - 7.84 (m, 1 H) |
| 384 |  | 1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-7-{[оксиран-2-ил]метокси}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | Получали по аналогии с примером 380, используя пример 293 и 2-(бромметил)оксиран (CAS 3132-64-7) в ДМФА при 100°C | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.07 - 2.17 (m, 3 H), 2.25 - 2.36 (m, 2 H), 2.40 - 2.45 (m, 3 H), 2.74 - 2.81 (m, 1 H), 2.85 - 2.96 (m, 1 H), 3.36 - 3.48 (m, 3 H), 3.51 - 3.63 (m, 5 H), 3.73 - 3.86 (m, 2 H), 3.95 - 4.11 (m, 1 H), 4.49 - 4.62 (m, 1 H), 6.93 - 7.04 (m, 2 H), 7.14 - 7.23 (m, 1 H), 7.49 - 7.55 (m, 1 H), 7.55 - 7.61 (m, 1 H), 7.78 - 7.85 (m, 1 H) |

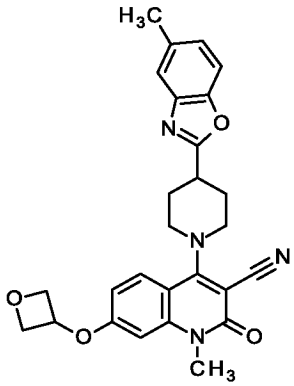
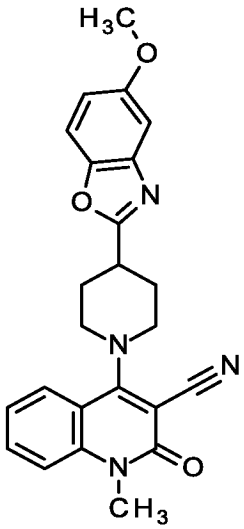
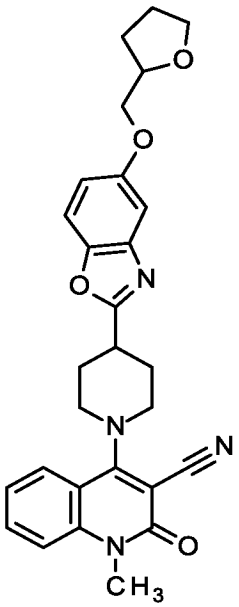
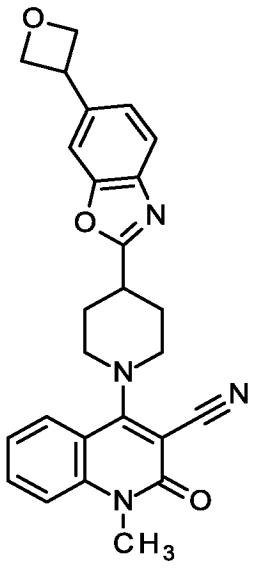
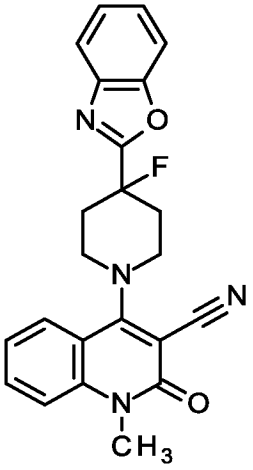
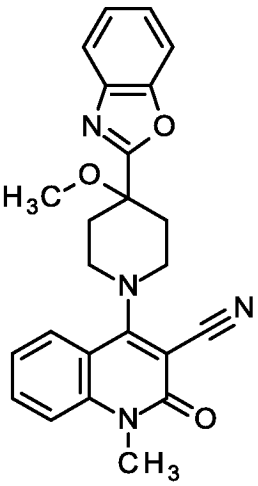
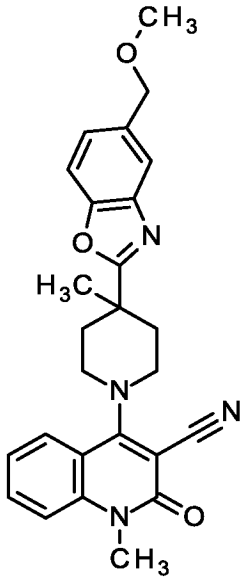
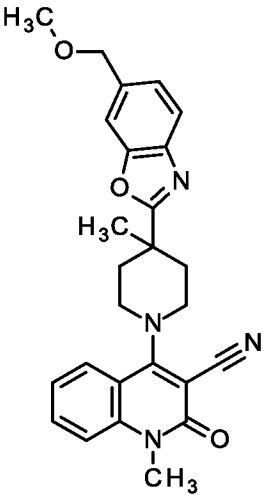
| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| 385 |  | 1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-7-[(оксетан-3-ил)окси]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | Получали по аналогии с примером 380, используя пример 293 и 3-бромоксетан (CAS 39267-79-3) | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.03 - 2.17 (m, 2 H), 2.23 - 2.31 (m, 2 H), 2.40 - 2.45 (m, 3 H), 3.37 - 3.48 (m, 1 H), 3.50 - 3.65 (m, 5 H), 3.72 - 3.88 (m, 2 H), 4.46 - 4.77 (m, 2 H), 4.92 - 5.10 (m, 2 H), 5.45 - 5.59 (m, 1 H), 6.71 - 6.79 (m, 1 H), 6.79 - 6.89 (m, 1 H), 7.12 - 7.25 (m, 1 H), 7.49 - 7.54 (m, 1 H), 7.55 - 7.66 (m, 1 H), 7.76 - 7.87 (m, 1 H) |

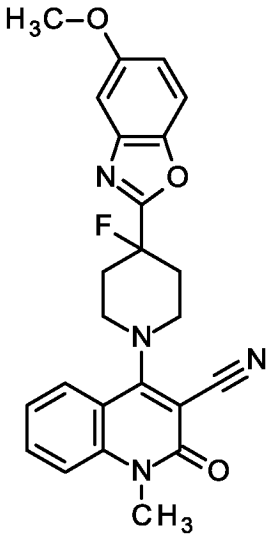
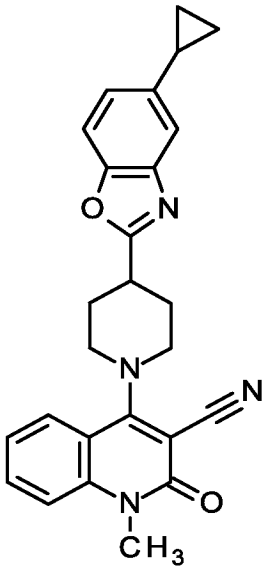
**Таблица 19:** Соединения получали по аналогии с синтезом примера 1

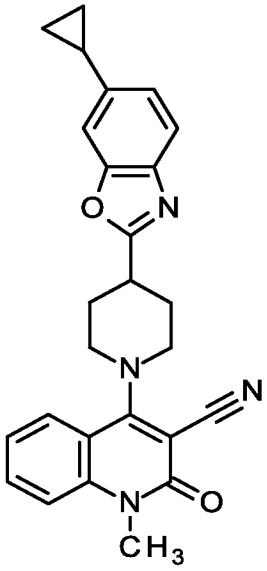
| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| 386 |  | 4-[4-(5-метокси-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 52, с 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (CAS 150617-68-8) и промежуточным соединением 219 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 3.82 (br s, 1 H), 2.07 - 2.21 (m, 2 H), 2.25 - 2.33 (m, 2 H), 3.39 - 3.49 (m, 1 H), 3.58 (s, 5 H), 3.80 (s, 4 H), 6.96 (dd, 1 H), 7.29 (d, 1 H), 7.32 - 7.39 (m, 1 H), 7.55 - 7.63 (m, 2 H), 7.71 - 7.77 (m, 1 H), 7.86 - 7.91 (m, 1 H) |

| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| 387 |  | 1-метил-2-оксо-4-(4-{5-[(оксолан-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}пиперидин-1-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 52, с 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (CAS 150617-68-8) и промежуточным соединением 220 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.62 - 1.74 (m, 1 H), 1.76 - 1.95 (m, 2 H), 1.96 - 2.07 (m, 1 H), 2.08 - 2.22 (m, 2 H), 2.24 - 2.33 (m, 2 H), 3.39 - 3.49 (m, 1 H), 3.58 (s, 5 H), 3.64 - 3.73 (m, 1 H), 3.75 - 3.88 (m, 3 H), 3.92 - 4.04 (m, 2 H), 4.12 - 4.21 (m, 1 H), 6.92 - 7.00 (m, 1 H), 7.29 (d, 1 H), 7.31 - 7.39 (m, 1 H), 7.55 - 7.62 (m, 2 H), 7.70 - 7.77 (m, 1 H), 7.84 - 7.92 (m, 1 H) |
| 388 |  | 1-метил-4-{4-[6-(оксетан-3-ил)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 52, с 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (CAS 150617-68-8) и промежуточным соединением 217 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 0.98 - 8.58 (m, 1 H), 2.08 - 2.21 (m, 2 H), 2.26 - 2.32 (m, 1 H), 3.42 - 3.52 (m, 1 H), 3.58 (s, 5 H), 3.79 - 3.91 (m, 2 H), 4.33 - 4.45 (m, 1 H), 4.62 - 4.73 (m, 2 H), 4.92 - 5.04 (m, 2 H), 7.28 - 7.43 (m, 2 H), 7.54 - 7.61 (m, 1 H), 7.66 - 7.83 (m, 3 H), 7.85 - 7.94 (m, 1 H) |

| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| 389 |  | 4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)-4-фторпиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 52, с 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (CAS 150617-68-8) и промежуточным соединением 220 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.55 - 2.68 (m, 3 H), 2.69 - 2.80 (m, 1 H), 3.59 (s, 3 H), 3.71 - 3.86 (m, 4 H), 7.32 - 7.37 (m, 1 H), 7.45 - 7.50 (m, 1 H), 7.50 - 7.55 (m, 1 H), 7.59 (dd, 1 H), 7.76 (br ddd, 1 H), 7.84 - 7.91 (m, 2 H), 7.94 (dd, 1 H).<br>ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.21 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 403 $[M+H]^+$ |
| 390 |  | 4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)-4-метоксипиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 52, с 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (CAS 150617-68-8) и промежуточным соединением 222 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.50 (m, 4 H), 3.16 (s, 3 H), 3.57 (s, 3 H), 3.59 - 3.67 (m, 2 H), 3.72 - 3.82 (m, 2 H), 7.30 - 7.36 (m, 1 H), 7.41 - 7.50 (m, 2 H), 7.57 (d, 1 H), 7.74 (ddd, 1 H), 7.79 - 7.86 (m, 2 H), 7.90 (dd, 1 H)<br>ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.18 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 415 $[M+H]^+$ |

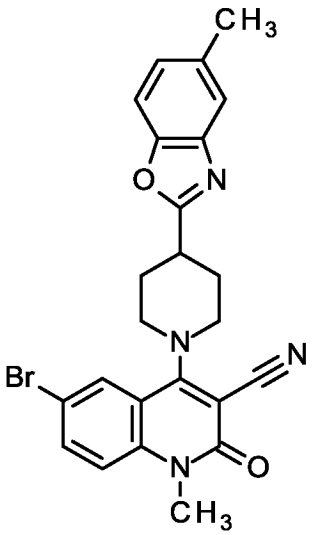
| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| 391 |  | 4-{4-[5-(метоксиметил)-1,3-бензоксазол-2-ил]-4-метилпиперидин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 52, с 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (CAS 150617-68-8) и промежуточным соединением 226 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.51 (s, 3 H), 2.01 - 2.12 (m, 2 H), 3.30 (s, 3 H), 3.56 (s, 5 H), 3.68 - 3.80 (m, 2 H), 4.52 (s, 2 H), 7.27 - 7.39 (m, 2 H), 7.53 - 7.60 (m, 1 H), 7.70 (s, 3 H), 7.84 - 7.93 (m, 1 H) |
| 392 |  | 4-{4-[6-(метоксиметил)-1,3-бензоксазол-2-ил]-4-метилпиперидин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 52, с 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (CAS 150617-68-8) и промежуточным соединением 230 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.51 (s, 3 H), 1.99 - 2.14 (m, 2 H), 3.30 (s, 3 H), 3.56 (s, 5 H), 3.68 - 3.81 (m, 2 H), 4.48 - 4.56 (m, 2 H), 7.34 (d, 2 H), 7.57 (s, 1 H), 7.65 - 7.69 (m, 1 H), 7.72 (s, 2 H), 7.86 - 7.94 (m, 1 H) |

| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| 393 |  | 4-[4-фтор-4-(5-метокси-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 52, с 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (CAS 150617-68-8) и промежуточным соединением 233 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.55 - 2.78 (m, 5 H), 3.59 (s, 3 H), 3.69 - 3.81 (m, 4 H), 3.83 (s, 4 H), 7.10 (dd, 1 H), 7.31 - 7.37 (m, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 7.59 (d, 1 H), 7.72 - 7.78 (m, 2 H), 7.94 (dd, 1 H).<br>ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.20 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 433 $[M+H]^+$ |
| 394 |  | 4-[4-(5-циклопропил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 52, с 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (CAS 150617-68-8) и промежуточным соединением 237 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 0.68 - 0.76 (m, 2 H), 0.92 - 1.02 (m, 2 H), 2.01 - 2.08 (m, 1 H), 2.11 - 2.20 (m, 2 H), 2.30 (br dd, 2 H), 3.38 - 3.48 (m, 1 H), 3.58 (s, 3 H), 3.58 - 3.64 (m, 2 H), 3.83 (br d, 2 H), 7.12 (dd, 1 H), 7.35 (t, 1 H), 7.41 (d, 1 H), 7.57 (dd, 2 H), 7.70 - 7.79 (m, 1 H), 7.85 - 7.92 (m, 1 H).<br>ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.14 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 443 $[M+H]^+$ |

| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| 395 |  | 4-[4-(6-циклопропил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 52, с 4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрилом (CAS 150617-68-8) и промежуточным соединением 241 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 0.70 - 0.77 (m, 2 H), 1.00 (s, 2 H), 2.01 - 2.19 (m, 3 H), 2.24 - 2.35 (m, 2 H), 3.38 - 3.49 (m, 1 H), 3.54 - 3.66 (m, 5 H), 3.77 - 3.87 (m, 2 H), 7.12 (dd, 1 H), 7.35 (t, 1 H), 7.40 (d, 1 H), 7.57 (d, 2 H), 7.70 - 7.78 (m, 1 H), 7.88 (dd, 1 H). ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.32 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 425 $[M+H]^+$ |

**Пример 396**

**6-бром-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



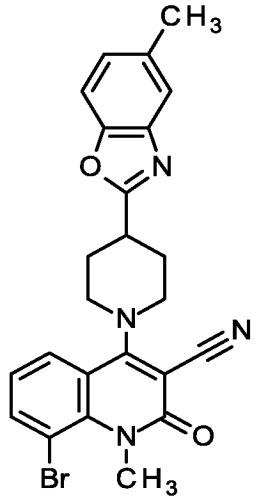
Раствор 2.2 г 6-бром-4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (промежуточное соединение 95), 1.6 г 5-метил-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазола (CAS 199292-77-8) и 2.1 мл триэтиламина в 100 мл 2-пропанола перемешивали в течение 5 ч при 90°C. По прошествии этого времени добавляли воду и этилацетат. Осадок отфильтровывали и промывали

этилацетатом с получением первой партии указанного в заголовке соединения массой 1.7 г. Объединенные органические слои промывали водой и соляным раствором, и сушили над сульфатом натрия. После упаривания растворителя остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0–1 %). Получали дополнительные 620 мг указанного в заголовке соединения.

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.99 - 2.18 (m, 2 H), 2.26 - 2.34 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 3.37 - 3.50 (m, 1 H), 3.56 (s, 5 H), 3.77 - 3.89 (m, 2 H), 7.15 - 7.23 (m, 1 H), 7.54 (s, 3 H), 7.82 - 7.96 (m, 2 H).

**Пример 397**

**8-бром-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**

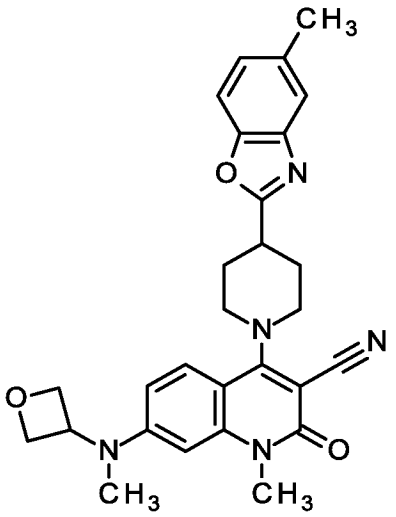


Раствор 1.0 г 8-бром-4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (промежуточное соединение 86), 727 мг 5-метил-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазола (CAS 199292-77-8) и 0.94 мл триэтиламина в 40 мл 2-пропанола перемешивали в течение 4 ч при 90°C. По прошествии этого времени добавляли воду и этилацетат. Осадок отфильтровывали и промывали этилацетатом с получением 1.1 г указанного в заголовке соединения.

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.03 - 2.20 (m, 2 H), 2.25 - 2.33 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 3.39 - 3.51 (m, 1 H), 3.53 - 3.65 (m, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 3.77 - 3.88 (m, 2 H), 7.14 - 7.22 (m, 1 H), 7.22 - 7.33 (m, 1 H), 7.48 - 7.63 (m, 2 H), 7.80 - 7.91 (m, 1 H), 8.00 (d, 1 H).

**Пример 398**

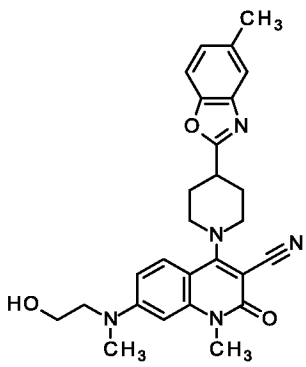
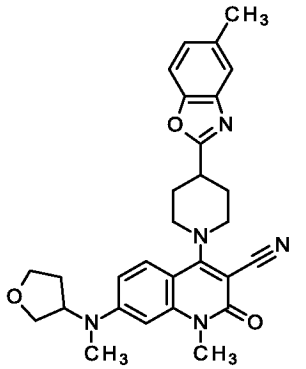
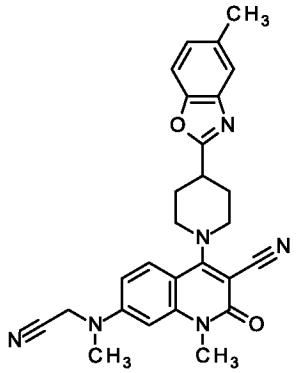
**1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-7-[метил(оксетан-3-ил)амино]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



Суспензию 300 мг 7-бром-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (пример 281), 400 мг трикалийфосфата и 66 мг N-метилоксетан-3-амина в 10 мл диоксана продували аргоном в течение 10 мин, добавляли 49 мг XPhos Pd G2 (CAS 1310584-14-5) и эту смесь перемешивали в течение 2 часов при 11°C. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (3x). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0-3%) с получением 75 мг указанного в заголовке соединения.

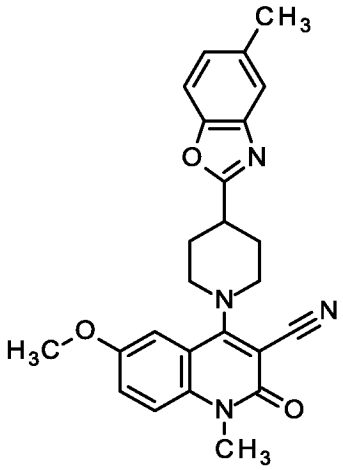
$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.02 - 2.16 (m, 2 H), 2.20 - 2.31 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 3.10 (s, 3 H), 3.36 - 3.45 (m, 1 H), 3.53 (s, 6 H), 3.68 - 3.79 (m, 2 H), 4.62 - 4.73 (m, 2 H), 4.80 - 4.90 (m, 2 H), 5.02 - 5.15 (m, 1 H), 6.38 (d, 1 H), 6.71 - 6.79 (m, 1 H), 7.03 - 7.08 (m, 1 H), 7.13 - 7.22 (m, 1 H), 7.30 - 7.32 (m, 1 H), 7.49 - 7.54 (m, 1 H), 7.56 - 7.60 (m, 1 H), 7.63 - 7.70 (m, 1 H).

**Таблица 20:** Соединения получали по аналогии с примером 398.

| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| 399 |  | 7-[(2-гидрокси-этил)(метил)амино]-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | Получали по аналогии с примером 398 с использованием 2-(метиламино)этанола (CAS 109-83-1) | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.01 - 2.16 (m, 2 H), 2.22 - 2.31 (m, 2 H), 2.42 (s, 4 H), 3.11 (s, 3 H), 3.36 - 3.45 (m, 1 H), 3.52 (s, 10 H), 3.69 - 3.80 (m, 2 H), 4.75 - 4.84 (m, 1 H), 6.35 - 6.43 (m, 1 H), 6.76 - 6.85 (m, 1 H), 7.12 - 7.22 (m, 1 H), 7.48 - 7.55 (m, 1 H), 7.55 - 7.69 (m, 2 H) |
| 400 |  | (*рац*)-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-7-[метил(оксолан-3-ил)амино]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | Получали по аналогии с примером 398 с использованием N-метилтетрагидрофуран-3-амина (CAS 2439-56-7) и 0.05 экв. (1E,4E)-1,5-дифенилпента-1,4-диен-3-он-палладия (3:2) (CAS 51364-51-3), и 0.05 экв. (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-диил)бис(дифенилфосфана) (CAS 161265-03-8) | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.78 - 1.93 (m, 1 H), 2.02 - 2.17 (m, 2 H), 2.26 - 2.34 (m, 2 H), 2.38 - 2.45 (m, 3 H), 2.91 - 3.00 (m, 3 H), 3.37 - 3.45 (m, 1 H), 3.48 - 3.59 (m, 5 H), 3.60 - 3.67 (m, 1 H), 3.69 - 3.85 (m, 4 H), 3.93 - 4.10 (m, 1 H), 4.72 - 4.91 (m, 1 H), 6.44 - 6.59 (m, 1 H), 6.82 - 7.00 (m, 1 H), 7.14 - 7.23 (m, 1 H), 7.48 - 7.54 (m, 1 H), 7.55 - 7.60 (m, 1 H), 7.61 - 7.69 (m, 1 H) |
| 401 |  | 7-[(цианометил)(метил)амино]-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | Получали по аналогии с примером 398 с использованием (метиламино)ацетонитрила (CAS 5616-32-0). | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.04 - 2.17 (m, 2 H), 2.24 - 2.32 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 3.14 (s, 3 H), 3.37 - 3.47 (m, 1 H), 3.51 - 3.63 (m, 5 H), 3.78 (br d, 2 H), 4.78 (s, 2 H), 6.65 (d, 1 H), 6.96 (dd, 1 H), 7.16 - 7.22 (m, 1 H), 7.50 - 7.54 (m, 1 H), 7.61 (br d, 1 H), 7.75 (d, 1 H) |

**Пример 402**

**6-метокси-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**

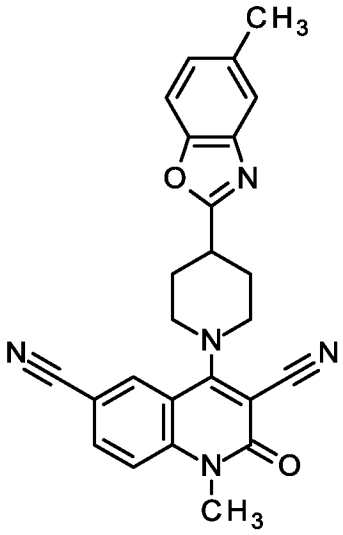


Раствор 270 мг 4-хлор-6-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (промежуточное соединение 99), 235 мг 5-метил-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазола (CAS 199292-77-8) и 0.3 мл триэтиламина в 20 мл 2-пропанола перемешивали в течение 5 ч при 90°C. По прошествии этого времени добавляли воду и этилацетат. Осадок отфильтровывали и промывали этилацетатом с получением первой партии указанного в заголовке соединения массой 290 мг. Объединенные органические слои промывали водой и соляным раствором, и сушили над сульфатом натрия. После упаривания растворителя остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0–3 %). Получали дополнительные 105 мг указанного в заголовке соединения.

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.06 - 2.19 (m, 2 H), 2.31 - 2.39 (m, 2 H), 2.40 - 2.44 (m, 3 H), 3.40 - 3.50 (m, 1 H), 3.58 - 3.64 (m, 2 H), 3.79 - 3.87 (m, 5 H), 3.85 - 3.87 (m, 3 H), 7.17 - 7.21 (m, 1 H), 7.22 - 7.27 (m, 1 H), 7.38 - 7.43 (m, 1 H), 7.51 - 7.56 (m, 2 H), 7.51 - 7.55 (m, 2 H), 7.56 - 7.61 (m, 1 H).

**Пример 403**

**1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3,6-дикарбонитрил**

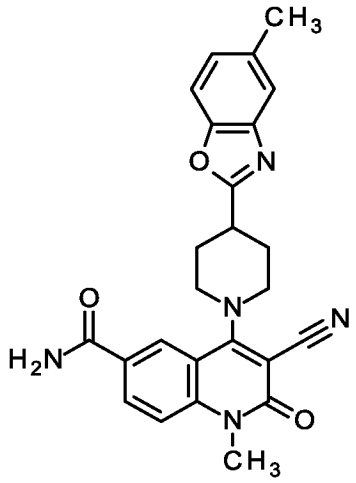


Смесь 300 мг 6-бром-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (пример 396), 16.3 мг димера палладий(π-циннамил)хлорида (CAS 12131-44-1), 56 мг цианида цинка (CAS 557-21-1), 17.4 мг 1,1'-бис(дифенилфосфанил)ферроцена и 0.22 мл N,N-диизопропилэтиламина в 15 мл N,N-диметилацетамида перемешивали при 120°C в течение 9 часов. По прошествии этого времени добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом (2x). Объединенные органические слои промывали водой и соляным раствором, и сушили над сульфатом натрия. После упаривания растворителя остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0–1 %) с получением 105 мг указанного в заголовке соединения.

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.12 - 2.25 (m, 2 H), 2.26 - 2.37 (m, 3 H), 2.41 - 2.45 (m, 3 H), 3.40 - 3.49 (m, 1 H), 3.55 - 3.71 (m, 5 H), 3.81 - 3.92 (m, 2 H), 7.16 - 7.22 (m, 1 H), 7.51 - 7.55 (m, 1 H), 7.56 - 7.61 (m, 1 H), 7.69 - 7.75 (m, 1 H), 8.08 - 8.14 (m, 1 H), 8.23 - 8.27 (m, 1 H).

**Пример 404**

**3-циано-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-карбоксамид**

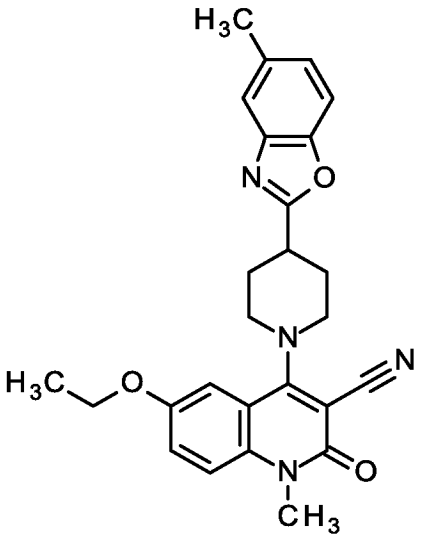


Раствор 10 мг 3-циано-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 257), 0.11 мл водного аммиака (2M), 12 мкл N,N-диизопропилэтиламина и 12.9 мг HATU в 0.22 мл ДМФА перемешивали при к.т. в течение 14 часов. По прошествии этого времени добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом (2x). Объединенные органические слои промывали водой и соляным раствором, и сушили над сульфатом натрия. После упаривания растворителя остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0–3 %) с получением 4 мг указанного в заголовке соединения.

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.12 - 1.16 (m, 1 H), 1.21 - 1.29 (m, 2 H), 2.12 - 2.24 (m, 2 H), 2.29 - 2.37 (m, 2 H), 2.40 - 2.46 (m, 3 H), 3.42 - 3.54 (m, 1 H), 3.56 - 3.72 (m, 5 H), 3.82 - 3.95 (m, 2 H), 7.15 - 7.24 (m, 1 H), 7.47 - 7.56 (m, 2 H), 7.57 - 7.68 (m, 2 H), 8.08 - 8.23 (m, 2 H), 8.32 - 8.42 (m, 1 H).

**Пример 405**

**6-этокси-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



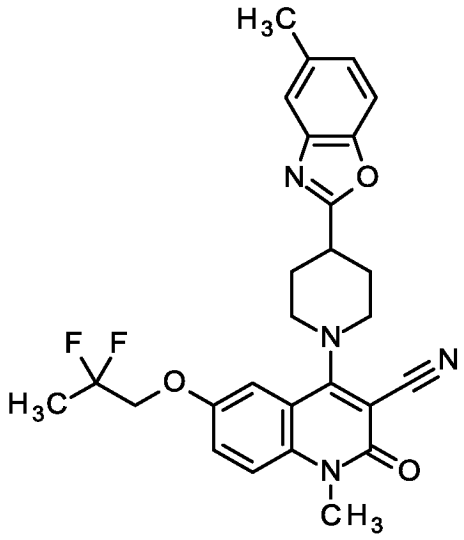
6-Бром-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил (135 мг, 283 мкмоль, пример 396), 2-(ди-*трет*-бутилфосфино)-2′,4′,6′-триизопропил-3,6-диметокси-1,1′-бифенил (13.7 мг, 28.3 мкмоль; CAS 1160861-53-9), метансульфонат [(2-ди-*трет*-бутилфосфино-3,6-диметокси-2′,4′,6′-триизопропил-1,1′-бифенил)-2-(2′-амино-1,1′-бифенил)]палладия(II) (24.2 мг, 28.3 мкмоль; CAS 1536473-72-9) и карбонат цезия (129 мг, 396 мкмоль; CAS 534-17-8) загружали в 5 мл реакционный сосуд, сосуд закупоривали обжатием и продували аргоном. Добавляли толуол (безводный, дегазированный, 1.5 мл) и этанол (160 мкл, 2.83 ммоль), и смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Смесь фильтровали через колонку Isolute (2 г, диаметр 1 см), Isolute промывали смесью дихлорметан:метанол (9:1) и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (10 г, SNAP ultra, гексан:этилацетат от 50:50 до 100) приводила к получению указанного в заголовке соединения (35 мг, чистота 95%, выход 36 %).

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д.: 1.46 (t, 3 H), 2.18 - 2.30 (m, 2 H), 2.41 - 2.48 (m, 2 H), 3.28 (tt, 1 H), 3.59 - 3.71 (m, 5 H), 3.83 - 3.91 (m, 2 H), 7.13 - 7.18 (m, 1 H), 7.24 - 7.28 (m, 2 H), 7.29 - 7.33 (m, 1 H), 7.38 - 7.43 (m, 1 H), 7.48 - 7.52 (m, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.32 мин; МС (443.3): m/z = $[M+H]^+$.

**Пример 406**

**6-(2,2-дифторпропокси)-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



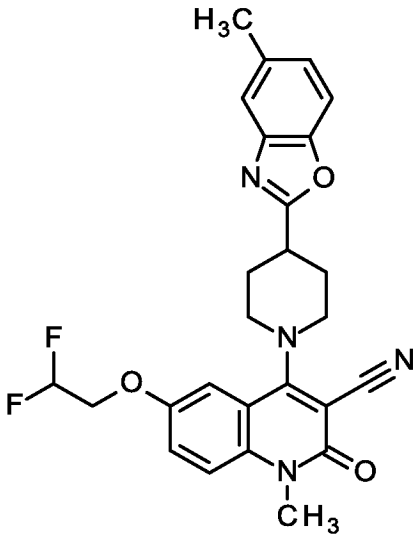
Указанное в заголовке соединение (21 мг, чистота 90%, выход 15%) получали, используя методику, аналогичную используемой для получения 6-этокси-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (пример 405), исходя из 6-бром-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (135 мг, 283 мкмоль, пример 396) и 2,2-дифторпропанола (230 мкл, 2.8 ммоль; CAS 33420-52-9).

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д.: 1.80 - 1.80 (m, 1 H), 2.19 - 2.32 (m, 2 H), 2.40 - 2.50 (m, 5 H), 3.30 (tt, 1 H), 3.59 - 3.72 (m, 5 H), 3.81 - 3.90 (m, 2 H), 4.18 (t, 2 H), 7.12 - 7.17 (m, 1 H), 7.30 - 7.36 (m, 3 H), 7.40 (d, 1 H), 7.47 - 7.51 (m, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.32 мин; МС (493.3): m/z = $[M+H]^+$.

**Пример 407**

**6-(2,2-дифторэтокси)-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



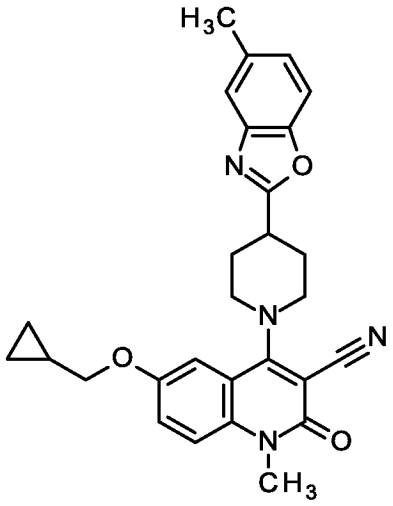
Указанное в заголовке соединение (36 мг, чистота 80%, выход 26%) получали, используя методику, аналогичную используемой для получения 6-этокси-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (пример 405), исходя из 6-бром-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (135 мг, 283 мкмоль, пример 396) и 2,2-дифторэтанола (180 мкл, 2.8 ммоль; CAS 359-13-7).

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д.: 1.57 (s, 3 H), 2.19 - 2.32 (m, 2 H), 2.40 - 2.50 (m, 5 H), 2.41 - 2.48 (m, 2 H), 3.30 (tt, 1 H), 3.60 - 3.71 (m, 5 H), 3.81 - 3.89 (m, 2 H), 4.25 (td, 2 H), 6.13 (tt, 1 H), 7.13 - 7.18 (m, 1 H), 7.28 - 7.37 (m, 3 H), 7.38 - 7.42 (m, 1 H), 7.48 - 7.52 (m, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.26 мин; МС (479.3): m/z = $[M+H]^+$.

**Пример 408**

**6-(циклопропилметокси)-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



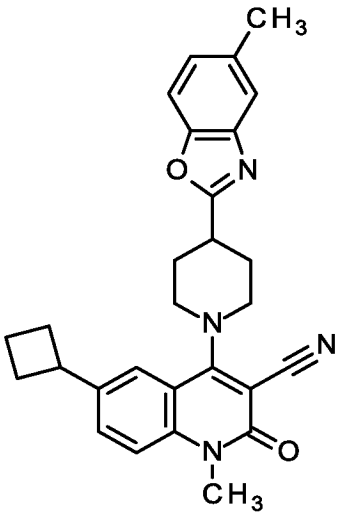
Указанное в заголовке соединение (57 мг, чистота 90%, выход 43%) получали, используя методику, аналогичную используемой для получения 6-этокси-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (пример 405), исходя из 6-бром-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (135 мг, 283 мкмоль, пример 396) и циклопропанметанола (230 мкл, 2.8 ммоль; CAS 2516-33-8).

$^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д.: 0.35 - 0.42 (m, 2 H), 0.64 - 0.72 (m, 2 H), 1.20 - 1.37 (m, 2 H), 2.19 - 2.31 (m, 2 H), 2.39 - 2.46 (m, 1 H), 2.40 - 2.46 (m, 2 H), 2.48 (s, 3 H), 3.29 (tt, 1 H), 3.59 - 3.70 (m, 5 H), 3.82 - 3.90 (m, 4 H), 7.13 - 7.18 (m, 1 H), 7.27 - 7.33 (m, 3 H), 7.40 (d, 1 H), 7.49 - 7.52 (m, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.38 мин; МС (469.3): m/z = $[M+H]^+$.

**Пример 409**

**6-циклобутил-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



В MB пробирку загружали 200 мг 6-бром-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (419 мкмоль, пример 396) и $[Ir(dF(CF_3)ppy_2)_2(dtbbpy)]PF_6$ (9.40 мг, 8.38 мкмоль, CAS 870987-63-6). В отдельной пробирке, Ni-катализатор получали путем растворения 4.6 мг димера хлорид никеля(II) - этиленгликоль (8.4 мкмоль, CAS 29046-78-4) и 4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-бипиридина (5.6 мг, 21 мкмоль; CAS 72914-19-3) в 8.4 мл 1,2-диметоксиэтана с последующим перемешиванием в течение 5 мин. Раствор катализатора с помощью шприца вводили в закупоренную реакционную пробирку и дегазировали в течение 5 минут аргоном. После этого добавляли 130 мкл трис(триметилсилил)силана (420 мкмоль; CAS 1873-77-4), 0.29 мл 2,6-диметилпиридина (2.5 ммоль) и 0.18 ммоль бромциклобутана (1.9 ммоль). MB пробирку помещали в реактор Hepatochem, где смесь вслед за этим облучали 40 Вт светодиодной лампой для аквариума Kessil. Спустя 16 ч добавляли воду, и смесь три раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои фильтровали через гидрофобный фильтр и растворитель упаривали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии и продукт получали в виде желтого твердого вещества с выходом 41% (87 мг).

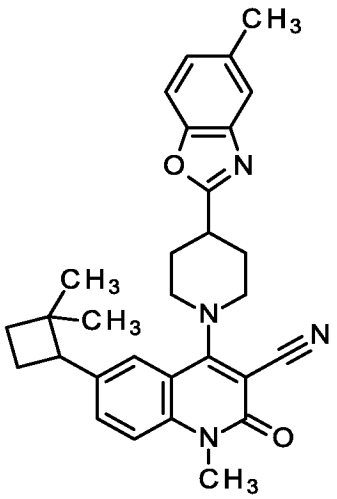
$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.78 - 1.89 (m, 1 H), 1.93 - 2.03 (m, 1 H), 2.04 - 2.19 (m, 4 H), 2.29 - 2.38 (m, 4 H), 2.42 (s, 3 H), 3.41 - 3.50 (m, 1 H), 3.57

(s, 3 H), 3.58 - 3.69 (m, 4 H), 3.78 - 3.88 (m, 2 H), 7.19 (dd, 1 H), 7.50 - 7.55 (m, 2 H), 7.56 - 7.66 (m, 3 H).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.47 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 453 $[M+H]^+$.

**Пример 410**

**6-[2,2-диметилциклобутил]-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



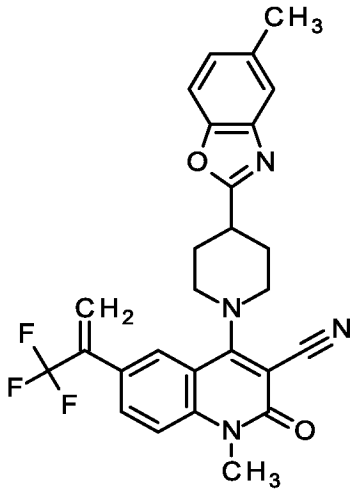
Получали в соответствии с примером 409 с использованием 200 мг 6-бром-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (419 мкмоль, пример 396) и 307 мг 2-бром-1,1-диметилциклобутана (250 мкл, 1.9 ммоль), и с использованием смеси N,N-диметилацетамида (1.7 мл) и бензотрифторида (6.7 мл) в качестве растворителя. Продукт очищали с помощью колоночной хроматографии и получали с выходом 12% (26 мг).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.47 (d, 3 H), 1.61 (d, 3 H), 2.07 - 2.19 (m, 2 H), 2.25 - 2.37 (m, 4 H), 2.42 (s, 3 H), 2.72 (t, 2 H), 3.40 - 3.49 (m, 1 H), 3.56 (s, 3 H), 3.57 - 3.64 (m, 2 H), 3.82 (br d, 2 H), 5.13 (tt, 1 H), 7.19 (dd, 1 H), 7.47 - 7.54 (m, 2 H), 7.55 - 7.64 (m, 3 H).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.55 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 481 $[M+H]^+$.

**Пример 411**

**1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-6-(3,3,3-трифторпроп-1-ен-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



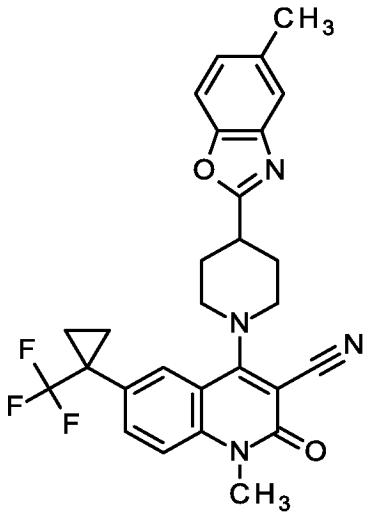
6-Бром-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил (100 мг, 209 мкмоль, пример 396), 93 мг 4,4,5,5-тетраметил-2-(3,3,3-трифторпроп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (90 мкл, 420 мкмоль, CAS 1055881-27-0) и XPhos Pd G4 (9.01 мг, 10.5 мкмоль) растворяли в 4 мл 1,4-диоксана с последующим добавлением 0.27 мл 2M раствора карбоната натрия. Реакционную смесь дегазировали путем барботирования аргоном при обработке ультразвуком в течение 10 мин и вслед за этим перемешивали при 100 °C в течение 4 ч. Добавляли воду, и смесь три раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои фильтровали через гидрофобный фильтр и растворитель упаривали при пониженном давлении. Очистка с помощью колоночной хроматографии приводила к получению продукта в виде желтого твердого вещества с выходом 65% (71 мг).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.03 - 2.15 (m, 2 H), 2.28 - 2.37 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 3.41 - 3.51 (m, 1 H), 3.55 - 3.67 (m, 5 H), 3.84 (br d, 2 H), 6.15 - 6.20 (m, 1 H), 6.23 - 6.28 (m, 1 H), 7.19 (dd, 1 H), 7.50 - 7.55 (m, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.67 (d, 1 H), 7.88 - 7.93 (m, 2 H).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.41 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 493 $[M+H]^+$.

**Пример 412**

**1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-6-[1-(трифторметил)циклопропил]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



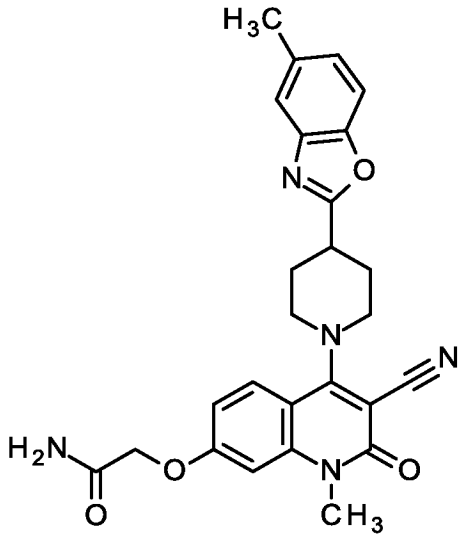
Это соединение получали литературным способом: J. P. Phelan и др. *J. Am. Chem. Soc.* 2018, *140*, 8037-8047.

1-Метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-6-(3,3,3-трифторпроп-1-ен-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил (60.0 мг, 122 мкмоль, пример 411), 119 мг бис[бензол-1,2-диолато(2-)-каппа$^2$O$^1$,O$^2$](йодметил)силиката(1-) N,N-диэтилэтанаминия (244 мкмоль) и 4.8 мг 2,4,5,6-тетра(9H-карбазол-9-ил)изофталонитрила (6.09 мкмоль, CAS 1416881-52-1) растворяли в 2.4 мл ДМСО в качестве растворителя и дегазировали аргоном в течение 5 мин. МВ пробирку помещали на водяную баню (для того, чтобы поддерживать температуру ниже 35 °C) и вслед за этим облучали двумя 40 Вт светодиодными лампами для аквариума Kessil в течение 12 ч. Добавляли 1М раствор гидроксида натрия, и смесь три раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали 1М раствором гидроксида натрия и соляным раствором, фильтровали через гидрофобный фильтр и растворитель упаривали при пониженном давлении. Очистка с помощью колоночной хроматографии приводила к получению продукта в виде желтого твердого вещества (25 мг, выход 38%).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.20 - 1.26 (m, 2 H), 1.38 - 1.44 (m, 2 H), 2.04 - 2.16 (m, 2 H), 2.29 - 2.38 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 3.43 - 3.52 (m, 1 H), 3.57 (s, 3 H), 3.59 - 3.67 (m, 2 H), 3.84 (br d, 2 H), 7.20 (dd, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.59 (d, 2 H), 7.79 (dd, 1 H), 7.86 - 7.91 (m, 1 H).

**Пример 413**

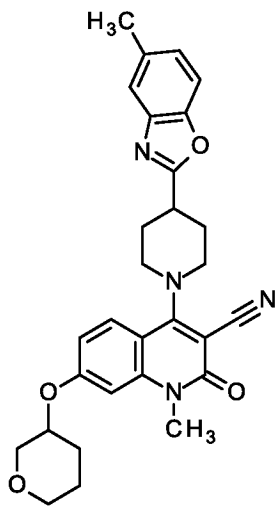
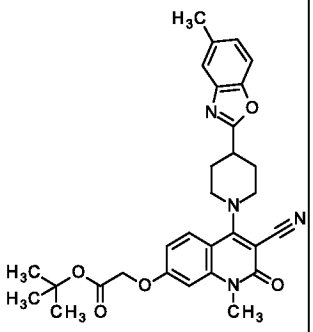
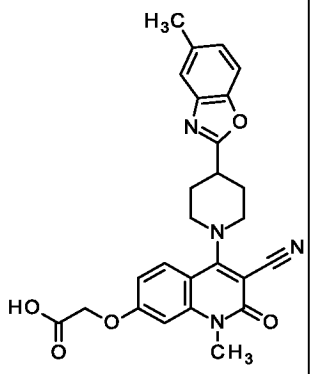
**2-({3-циано-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-7-ил}окси)ацетамид**

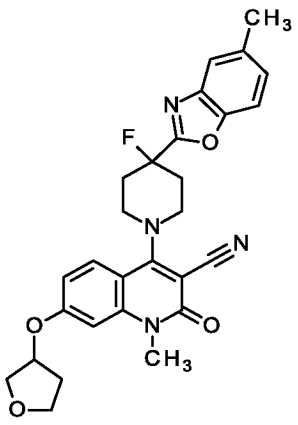


Раствор 460 мг ({3-циано-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-7-ил}окси)уксусной кислоты (пример 416) в 23 мл ТГФ медленно обрабатывали 492 мг 4-метилморфолина и 528 мг этилхлорформиата при -20°C. После дополнительного перемешивания в течение 30 минут при -20°C, по каплям добавляли 1.5 мл водного аммиака. После завершения добавления температуру повышали до к.т. и смесь перемешивали в течение еще 30 мин. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (2x). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0-3%) с получением 300 мг указанного в заголовке соединения.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.06 - 2.21 (m, 3 H), 2.25 - 2.36 (m, 2 H), 2.40 - 2.46 (m, 3 H), 3.37 - 3.49 (m, 1 H), 3.51 - 3.67 (m, 5 H), 3.72 - 3.87 (m, 2 H), 4.57 - 4.72 (m, 2 H), 5.70 - 5.80 (m, 1 H), 5.70 - 5.80 (m, 1 H), 6.94 - 7.04 (m, 2 H), 7.13 - 7.24 (m, 1 H), 7.43 - 7.62 (m, 3 H), 7.63 - 7.74 (m, 1 H), 7.77 - 7.88 (m, 1 H).

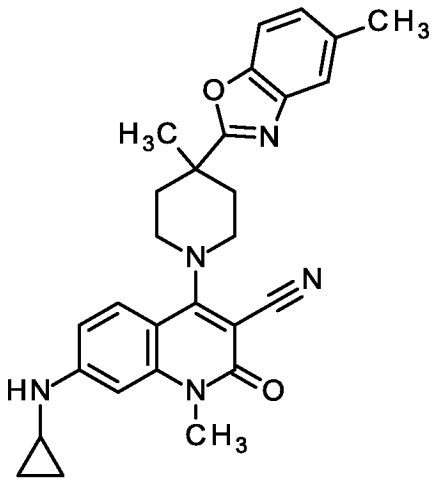
**Таблица 21:** Соединения получали, как указано в ссылке

| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| 414 |  | 1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-7-{[оксан-3-ил]окси}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | Получали в соответствии с примером 379 с использованием 3-бромтетрагидро-2H-пирана (CAS 13047-01-3) | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.47 - 1.67 (m, 1 H), 1.69 - 1.88 (m, 2 H), 2.01 - 2.20 (m, 3 H), 2.24 - 2.31 (m, 2 H), 2.40 - 2.44 (m, 3 H), 3.38 - 3.48 (m, 1 H), 3.52 - 3.68 (m, 8 H), 3.75 - 3.89 (m, 3 H), 4.64 - 4.74 (m, 1 H), 6.92 - 7.05 (m, 2 H), 7.15 - 7.24 (m, 1 H), 7.49 - 7.55 (m, 1 H), 7.56 - 7.63 (m, 1 H), 7.76 - 7.85 (m, 1 H) |
| 415 |  | (*рац*)-*трет*-бутил ({3-циано-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-7-ил}окси)ацетат | Получали по аналогии с примером 379, с использованием *трет*-бутил бромацетата (CAS 5292-43-3) | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.39 - 1.50 (m, 10 H), 2.03 - 2.20 (m, 2 H), 2.23 - 2.32 (m, 2 H), 2.39 - 2.45 (m, 3 H), 3.38 - 3.49 (m, 1 H), 3.51 - 3.64 (m, 5 H), 3.72 - 3.86 (m, 2 H), 4.77 - 5.00 (m, 2 H), 6.83 - 7.02 (m, 2 H), 7.14 - 7.24 (m, 1 H), 7.50 - 7.54 (m, 1 H), 7.55 - 7.65 (m, 1 H), 7.75 - 7.87 (m, 1 H) |
| 416 |  | ({3-циано-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-7-ил}окси)уксусная кислота | Получали из соединения примера 415 путем обработки 30 экв. ТФУ (CAS 76-05-1) в дихлорметане (0.1 М) в течение 16 ч при к.т. | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.06 - 2.20 (m, 2 H), 2.22 - 2.34 (m, 2 H), 2.38 - 2.45 (m, 3 H), 3.30 - 3.47 (m, 1 H), 3.50 - 3.66 (m, 5 H), 3.72 - 3.86 (m, 2 H), 4.84 - 4.95 (m, 2 H), 6.89 - 7.03 (m, 3 H), 7.14 - 7.23 (m, 1 H), 7.48 - 7.54 (m, 1 H), 7.55 - 7.62 (m, 1 H), 7.74 - 7.86 (m, 1 H) |

| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| 417 |  | (*рац*)-4-[4-фтор-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-7-(тетрагидрофуран-3-илокси)-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | Получали из промежуточного соединения 242 по аналогии с 379 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.95 - 2.06 (m, 1 H), 2.24 - 2.36 (m, 1 H), 2.46 (s, 3 H), 2.53 - 2.74 (m, 4 H), 3.56 (s, 3 H), 3.66 - 3.81 (m, 5 H), 3.82 - 3.90 (m, 2 H), 3.91 - 3.97 (m, 1 H), 5.27 - 5.33 (m, 1 H), 6.90 - 6.97 (m, 2 H), 7.33 (dd, 1 H), 7.65 - 7.68 (m, 1 H), 7.71 (d, 1 H), 7.86 (d, 1 H). ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.26 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 503 $[M+H]^+$ |

**Пример 418**

**7-(циклопропиламино)-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



7-Бром-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил (50.0 мг, 102 мкмоль, пример 110), ксантфос (11.8 мг, 20.4 мкмоль; CAS 161265-03-8), ди-μ-хлорбис[(1,2,3-η)-1-фенил-2-пропенил]дипалладий(II) (5.27 мг, 10.2 мкмоль; CAS 12131-44-1) и карбонат цезия (99.5 мг, 305 мкмоль; CAS 534-17-8) загружали в 5 мл сосуд и продували аргоном. Добавляли *трет*-амиловый спирт (предварительно барботированный аргоном) (500 мкл) и циклопропиламин (14 мкл, 200 мкмоль;

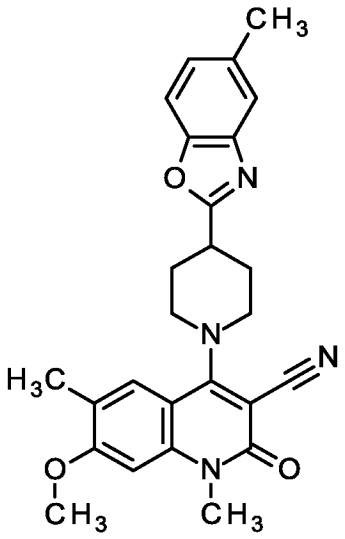
CAS 765-30-0), сосуд закупоривали обжатием и смесь перемешивали при 95°C в течение ночи. Смесь фильтровали через 2 г колонку Isolute. Колонку три раза промывали смесью дихлорметан/метанол (9:1). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с последующей очисткой с помощью кислотной препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (7,5 мг, чистота 95%, выход 15%).

$^1$H ЯМР (400 МГц, АЦЕТОНИТРИЛ-$d_3$) δ м.д.: 0.47 - 0.53 (m, 2 H), 0.78 - 0.85 (m, 2 H), 1.47 - 1.52 (m, 3 H), 1.74 - 1.78 (m, 1 H), 1.97 - 2.06 (m, 2 H), 2.42 - 2.46 (m, 3 H), 2.48 - 2.57 (m, 2 H), 3.44 - 3.54 (m, 5 H), 3.61 - 3.70 (m, 2 H), 6.61 (d, 1 H), 6.65 (dd, 1 H), 7.18 (dd, 1 H), 7.22 - 7.29 (m, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 7.48 - 7.51 (m, 1 H), 7.60 - 7.64 (m, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.38 мин; МС (468.4): m/z = $[M+H]^+$.

**Пример 419**

**7-метокси-1,6-диметил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



К суспензии 200 мг 6-бром-7-метокси-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (394 мкмоль, промежуточное соединение 263) в 1 мл диоксана и 50 мкл воды добавляли 61 мкл триметилбороксина (0.43 ммоль, CAS 823-96-1), 321 мг карбоната цезия (0.98 ммоль) и 29 мг [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (39.4 мкмоль). Реакционную смесь продували в течение 5 мин азотом, затем нагревали при 90°C в течение 2

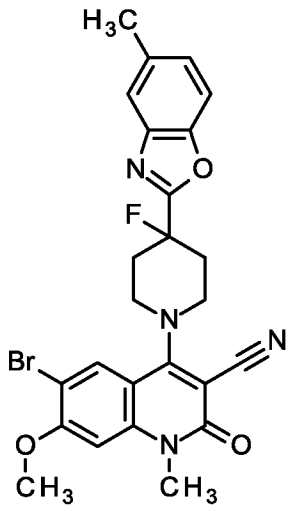
ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой и экстрагировали 3x этилацетатом. Наблюдали осаждение продукта между слоями, в связи с чем экстракты отфильтровывали. Твердое вещество очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ, и продукт получали с выходом 67% (140 мг).

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]= 2.07 - 2.20 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.29 (br s, 2H), 2.42 (s, 3H), 3.37 - 3.46 (m, 1H), 3.52 - 3.63 (m, 5H), 3.79 (br d, 2H), 3.99 (s, 3H), 6.90 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.56 - 7.61 (m, 2H).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.40 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 443 $[M+H]^+$.

**Пример 420**

**6-бром-4-[4-фтор-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-7-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



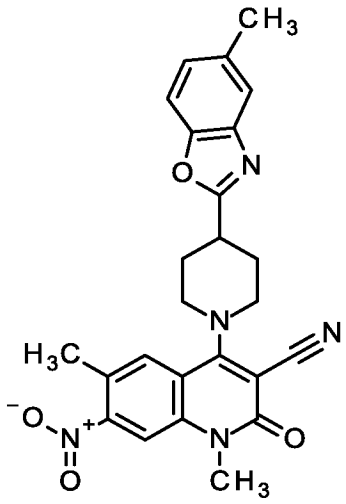
Триэтиламин (360 мкл, 2.6 ммоль) добавляли к суспензии 282 мг 6-бром-4-хлор-7-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (861 мкмоль, промежуточное соединение 264) и 300 мг 2-(4-фторпиперидин-4-ил)-5-метил-1,3-бензоксазола (300 мг, 861 мкмоль, промежуточное соединение 267) в 5.3 мл этанола, и смесь перемешивали в течение 2 ч при 90°C. После охлаждения до комнатной температуры, суспензию фильтровали и промывали этанолом. Фильтрат упаривали и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ. Продукт получали с выходом 4%.

1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]= 2.46 (s, 3H), 2.52 - 2.74 (m, 4H), 3.62 (s, 3H), 3.67 - 3.84 (m, 4H), 4.05 (s, 3H), 7.03 (s, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 8.02 (s, 1H).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.38 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 527 $[M+H]^+$.

**Пример 421**

**1,6-диметил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-7-нитро-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**

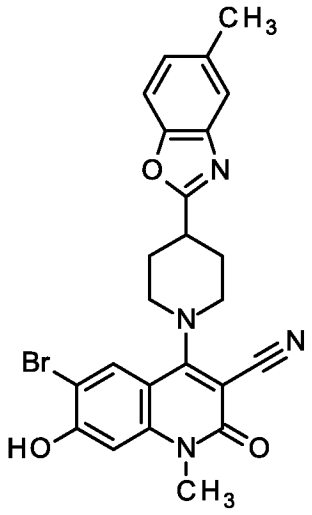


Раствор 230 мг 4-хлор-1,6-диметил-7-нитро-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (промежуточное соединение 279), 179 мг 5-метил-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазола (CAS 199292-77-8) и 0.23 мл триэтиламина в 15 мл 2-пропанола перемешивали в течение 4 ч при 90°C. По прошествии этого времени добавляли воду и этилацетат. Осадок отфильтровывали и промывали этилацетатом с получением первой партии указанного в заголовке соединения массой 220 мг. Объединенные органические слои промывали водой и соляным раствором, и сушили над сульфатом натрия. После упаривания растворителя остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.1 об.% муравьиной кислоты) с градиентом) с получением дополнительных 30 мг указанного в заголовке соединения.

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.09 - 2.23 (m, 2 H), 2.29 - 2.37 (m, 2 H), 2.32 - 2.33 (m, 1 H), 2.41 - 2.44 (m, 3 H), 2.44 - 2.47 (m, 3 H), 3.20 - 3.25 (m, 3 H), 3.39 - 3.53 (m, 1 H), 3.59 - 3.72 (m, 2 H), 3.80 - 3.93 (m, 2 H), 7.06 - 7.25 (m, 1 H), 7.50 - 7.55 (m, 1 H), 7.56 - 7.65 (m, 1 H), 7.88 - 7.95 (m, 1 H), 8.08 - 8.14 (m, 1 H).

**Пример 422**

**6-бром-7-гидрокси-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



Трибромид бора (18 мл, 1.0 М раствор в дихлорметане, 18 ммоль; CAS 10294-33-4) медленно добавляли к суспензии 6-бром-7-метокси-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (1.86 г, 3.67 ммоль, промежуточное соединение 281) в 38 мл дихлорметана при -78°C в атмосфере азота. Смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи.

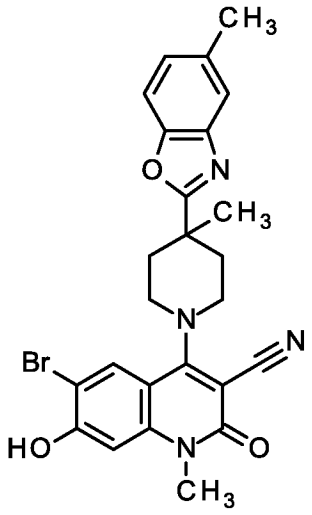
Реакционную смесь выливали в воду со льдом и перемешивали в течение 1 ч. Слои разделяли и органический слой частично упаривали. Осадок отфильтровывали и сушили, и продукт получали с выходом 71%.

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]= 2.01 - 2.15 (m, 2H), 2.25 - 2.36 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 3.37 - 3.62 (m, 9H), 3.78 (br d, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 11.64 (s, 1H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 0.75 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 493 $[M+H]^+$.

**Пример 423**

**6-бром-7-гидрокси-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**

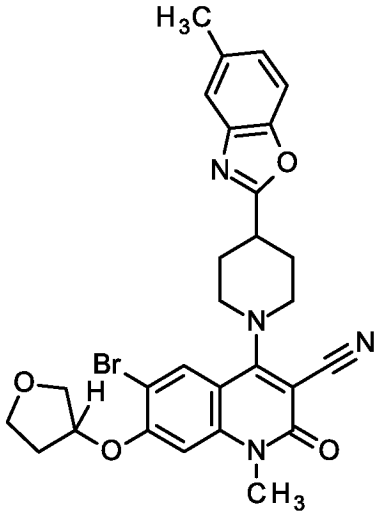


Трибромид бора (17 мл, 1.0 М раствор в дихлорметане, 17 ммоль; CAS 10294-33-4) медленно добавляли к суспензии 6-бром-7-метокси-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (2.17 г, 4.16 ммоль) в 43 мл дихлорметана и охлаждали до -78°C в атмосфере азота. Смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду со льдом и перемешивали в течение 1 ч. Дихлорметан упаривали и водный слой экстрагировали 3x смесью этилацетат:метанол 9:1. Орг. слои фильтровали через водоотталкивающий фильтр и концентрировали при пониженном давлении. Продукт получали с количественным выходом (2.38 г).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.49 (s, 3 H), 2.01 (ddd, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 2.44 - 2.48 (m, 2 H), 3.45 (s, 3 H), 3.47 - 3.53 (m, 2 H), 3.65 - 3.75 (m, 2 H), 6.93 (s, 1 H), 7.15 - 7.24 (m, 1 H), 7.55 - 7.57 (m, 1 H), 7.60 (d, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 11.62 (br s, 1 H).

**Пример 424**

**(*рац*)-6-бром-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**

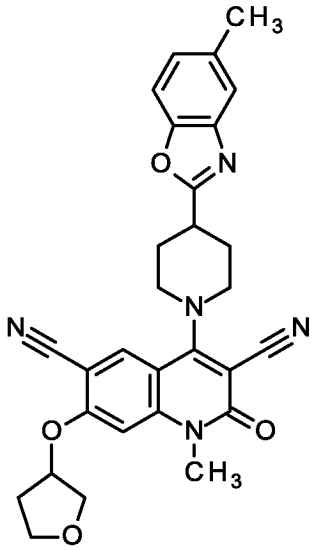


В МВ пробирку загружали 6-бром-7-гидрокси-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил (100 мг, 203 мкмоль, пример 422), 198 мг карбоната цезия (608 мкмоль), продували аргоном и добавляли 3.1 мл безводного ДМФА с последующим добавлением 39 мкл 3-бромоксолана (410 мкмоль). Реакционную смесь нагревали до 100°C под аргоном. В случае неполного превращения, добавляли дополнительные эквиваленты 3-бромоксолана и карбоната цезия, и смесь перемешивали при 100°C. Добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом 3 х. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия и фильтровали через гидрофобный фильтр. Растворитель упаривали при пониженном давлении и сырой продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ. Продукт получали с выходом 35% (41 мг).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.01 - 2.14 (m, 3 H), 2.26 - 2.37 (m, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 3.38 - 3.47 (m, 1 H), 3.59 (s, 5 H), 3.76 - 3.84 (m, 3 H), 3.85 - 3.93 (m, 2 H), 3.94 - 4.01 (m, 1 H), 5.43 - 5.49 (m, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 7.16 - 7.22 (m, 1 H), 7.19 (dd, 1 H), 7.49 - 7.54 (m, 1 H), 7.96 (s, 1 H).

**Пример 425**

**(*рац*)-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-[тетрагидрофуран-3-илокси]-1,2-дигидрохинолин-3,6-дикарбонитрил**



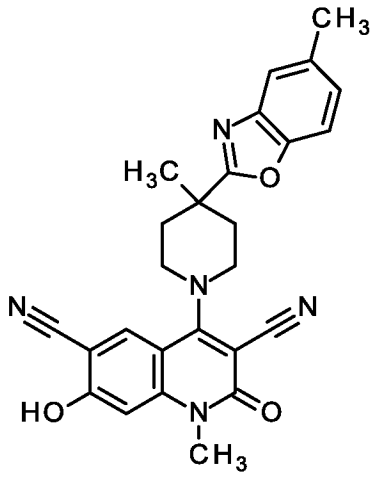
Колбу с 150 мг 6-бром-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (266 мкмоль, пример 424), 13.8 мг ди-хлорбис[(1,2,3-n)-1-фенил-2-пропенил]дипалладия(II) (26.6 мкмоль; CAS 12131-44-1), 14.8 мг 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцена (26.6 мкмоль; CAS 12150-46-8) и 46.9 мг цианида цинка (399 мкмоль; CAS 557-21-1) продували азотом. Затем добавляли 1.9 мл N,N-диметилацетамида и 93 мкл диизопропилэтиламина (530 мкмоль), и смесь перемешивали в течение 5.5 ч в атмосфере азота при 80°C. Смесь фильтровали через целит, промывали дихлорметаном и фильтрат упаривали. Сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (дихлорметан 100 --> дихлорметан:этанол 90:10) и с помощью ОФ-ВЭЖХ.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.01 - 2.11 (m, 1 H), 2.11 - 2.21 (m, 2 H), 2.25 - 2.33 (m, 3 H), 2.34 - 2.40 (m, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 3.37 - 3.46 (m, 1 H), 3.61 - 3.67 (m, 2 H), 3.77 - 3.86 (m, 3 H), 3.87 - 3.93 (m, 2 H), 3.94 - 4.02 (m, 1 H), 5.53 (td, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 7.17 - 7.22 (m, 1 H), 7.49 - 7.54 (m, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 8.17 (s, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.20 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 510 $[M+H]^+$.

**Пример 426**

**7-гидрокси-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3,6-дикарбонитрил**



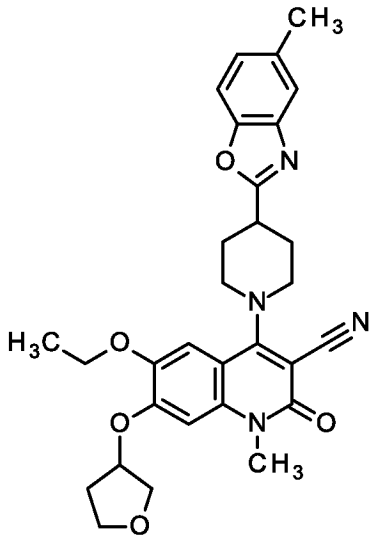
Колбу, загруженную 200 мг 6-бром-7-гидрокси-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (394 мкмоль, пример 423), 20.4 мг $[Pd(циннамил)Cl]_2$ (39.4 мкмоль, CAS 12131-44-1), 22 мг 1,1'-бис(дифенилфосфанил)ферроцена (39.4 мкмоль, CAS 12150-46-8) и 69.4 мг цианида цинка (591 мкмоль) закупоривали и продували аргоном. Вслед за этим добавляли 2 мл дегазированного N,N-диметилацетамида и 140 мкл диизопропилэтиламина. Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 д. Сырой продукт очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ, и целевой продукт получали с выходом 48% (91 мг).

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]= 1.48 (s, 3H), 1.97 - 2.08 (m, 2H), 2.40 - 2.47 (m, 5H), 3.40 - 3.54 (m, 5H), 3.65 - 3.75 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.54 - 7.57 (m, 1H), 7.60 (d, 1H), 8.04 (s, 1H).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.21 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 454 $[M+H]^+$.

**Пример 427**

**(*рац*)-6-этокси-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-[тетрагидрофуран-3-илокси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



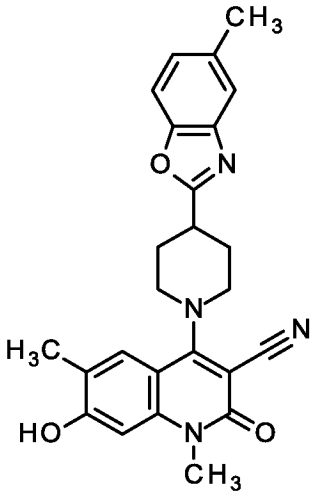
В MB пробирку загружали 186 мг 6-бром-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-[тетрагидрофуран-3-илокси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (330 мкмоль, пример 424), 16 мг лиганда tBuBrettPhos (33.0 мкмоль), 28 мг tBuBrettPhos Pd G3 (33.0 мкмоль) и 151 мг карбоната цезия (462 мкмоль), и продували азотом. Добавляли 1.9 мл дегазированного толуола и 190 мкл этанола, и смесь перемешивали в течение 4 ч при 80°C в атмосфере азота. Смесь разбавляли дихлорметаном, фильтровали через целит, промывали дихлорметаном и фильтрат упаривали. Сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (дихлорметан 100 --> дихлорметан:этанол 90:10) и с помощью ОФ-ВЭЖХ. Продукт получали с выходом 9% (15 мг).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.36 (t, 3 H), 1.98 - 2.15 (m, 3 H), 2.28 - 2.37 (m, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 3.38 - 3.46 (m, 1 H), 3.51 - 3.57 (m, 2 H), 3.59 (s, 3 H), 3.74 - 3.82 (m, 3 H), 3.83 - 3.91 (m, 2 H), 3.92 - 3.98 (m, 1 H), 4.10 (q, 2 H), 5.31 - 5.36 (m, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 7.16 - 7.21 (m, 2 H), 7.51 - 7.54 (m, 1 H), 7.58 (d, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.28 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 529 $[M+H]^+$.

**Пример 428**

**7-гидрокси-1,6-диметил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



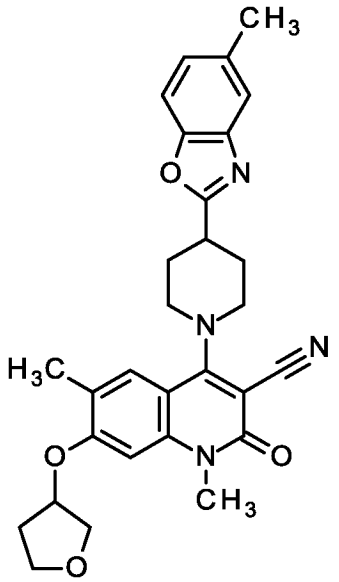
К перемешиваемой суспензии 20 мг 7-метокси-1,6-диметил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (37.5 мкмоль, пример 419) в 0.4 мл дихлорметана при -78°C с помощью шприца добавляли 190 мкл трибромида бора (1.0 M раствор в дихлорметане, 190 мкмоль). Спустя 1 час охлаждающую баню удаляли и реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. К реакционной смеси добавляли воду и перемешивали до образования суспензии. Суспензию фильтровали и твердое вещество сушили. Сырой продукт очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ, и целевой продукт получали с выходом 87%.

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]= 2.05 - 2.17 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.26 - 2.32 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 3.36 - 3.44 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.55 (br t, 2H), 3.77 (br d, 2H), 6.80 (s, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.51 - 7.60 (m, 3H).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.21 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 429 $[M+H]^+$.

**Пример 429**

**(*рац*)-1,6-диметил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-[тетрагидрофуран-3-илокси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



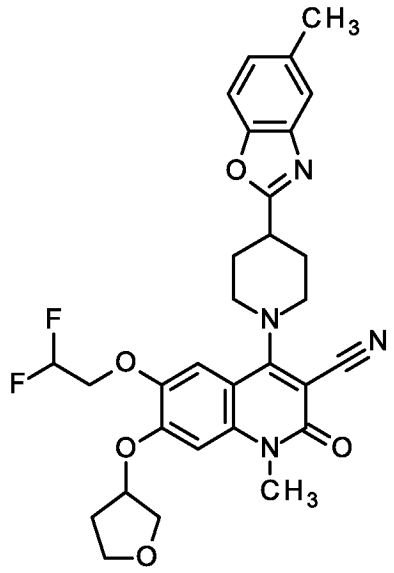
К суспензии 61 мг 7-гидрокси-1,6-диметил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (142 мкмоль, пример 428) в 0.5 мл ТГФ добавляли 17 мкл 3-гидрокситетрагидрофурана (210 мкмоль), 75 мг трифенилфосфина (285 мкмоль) и 56 мкл диизопропилазодикарбоксилата (280 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли 3 капли воды, и реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ и преп. ТСХ.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.99 - 2.08 (m, 1 H), 2.09 - 2.18 (m, 2 H), 2.21 (s, 3 H), 2.26 - 2.39 (m, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 3.37 - 3.45 (m, 1 H), 3.51 - 3.62 (m, 5 H), 3.75 - 3.83 (m, 3 H), 3.84 - 3.91 (m, 2 H), 3.95 - 4.02 (m, 1 H), 5.33 - 5.39 (m, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 7.16 - 7.22 (m, 1 H), 7.50 - 7.55 (m, 1 H), 7.56 - 7.62 (m, 2 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.35 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 499 $[M+H]^+$.

**Пример 430**

**(*рац*)-6-(2,2-дифторэтокси)-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-[тетрагидрофуран-3-илокси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**

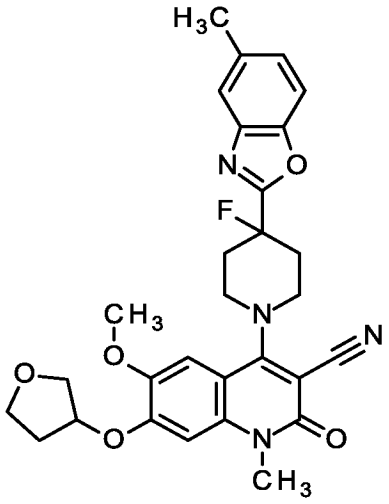


В МВ пробирку загружали 80 мг 6-бром-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-[тетрагидрофуран-3-илокси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (80.0 мг, 142 мкмоль, пример 424), 8 мг лиганда tBuBrettPhos (14.0 мкмоль), 12 мг tBuBrettPhos Pd G3 (14.0 мкмоль) и 65 мг карбоната цезия (199 мкмоль), и продували азотом. Добавляли 0.8 мл дегазированного толуола и 86 мкл 2,2-дифторэтанола, и смесь перемешивали в течение 4 ч при 80°C в атмосфере азота. Смесь разбавляли дихлорметаном, фильтровали через целит, промывали дихлорметаном и фильтрат упаривали. Сырой продукт очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ, и целевой продукт получали с выходом 22%.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.00 - 2.18 (m, 3 H), 2.26 - 2.37 (m, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 3.41 (tt, 1 H), 3.52 - 3.62 (m, 5 H), 3.75 - 3.83 (m, 3 H), 3.84 - 3.98 (m, 3 H), 4.39 (td, 2 H), 5.34 - 5.40 (m, 1 H), 6.25 - 6.56 (m, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 7.19 (dd, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.51 - 7.54 (m, 1 H), 7.58 (d, 1 H).

**Пример 431**

**(*рац*)-4-[4-фтор-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-6-метокси-1-метил-2-оксо-7-[тетрагидрофуран-3-илокси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**

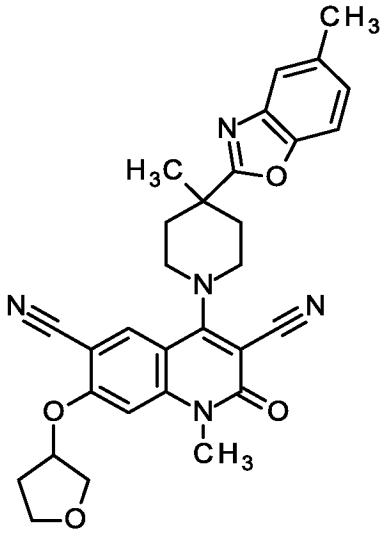


В МВ пробирку загружали 50 мг 6-бром-4-[4-фтор-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (86.0 мкмоль, промежуточное соединение 282), 4 мг лиганда tBuBrettPhos (9.0 мкмоль), 7 мг tBuBrettPhos Pd G3 (8.6 мкмоль) и 39 мг карбоната цезия (120 мкмоль), и продували азотом. Добавляли 0.48 мл дегазированного толуола и 35 мкл метанола, и смесь перемешивали в течение 22 ч при 80°C в атмосфере азота. Смесь разбавляли дихлорметаном, фильтровали через целит, промывали дихлорметаном и фильтрат упаривали. Сырой продукт очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ, и целевой продукт получали с выходом 3% (2 мг).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.99 - 2.08 (m, 1 H), 2.27 - 2.37 (m, 1 H), 2.45 (s, 3 H), 2.60 (br d, 3 H), 2.64 - 2.72 (m, 1 H), 3.60 (s, 3 H), 3.67 - 3.82 (m, 5 H), 3.83 - 3.90 (m, 5 H), 3.92 - 3.98 (m, 1 H), 5.33 - 5.39 (m, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 7.33 (dd, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.72 (d, 1 H).

**Пример 432**

**(*рац*)-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3,6-дикарбонитрил**



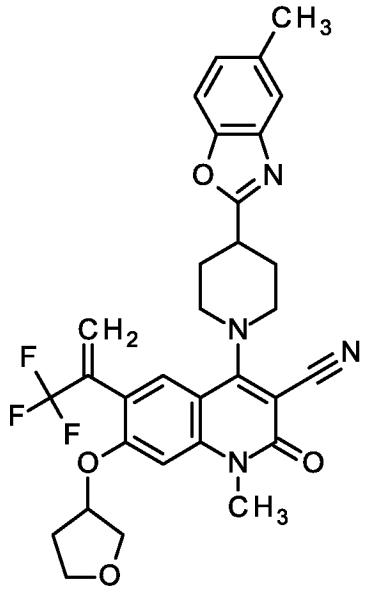
К суспензии 30 мг 7-гидрокси-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3,6-дикарбонитрила (пример 426) и 26 мг трифенилфосфина в 0.3 мл ТГФ добавляли 26 мкл диизопропилазодикарбоксилата и затем 8 мкл оксолан-3-ола. Реакционную смесь перемешивали в течение 14 часов при к.т. К реакционной смеси добавляли 0.1 мл воды, и затем смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.1 об.% муравьиной кислоты) с градиентом) с получением 37 мг указанного в заголовке соединения.

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]= 1.48 (s, 3H), 1.99 - 2.11 (m, 3H), 2.30 - 2.40 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 3.48 - 3.61 (m, 5H), 3.69 - 4.00 (m, 6H), 5.51 (br dd, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.54 - 7.58 (m, 1H), 7.60 (d, 1H), 8.19 (s, 1H). 2 H-сигнала под сигналом ДМСО.

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.31 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 524 $[M+H]^+$.

**Пример 433**

**(*рац*)-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-6-(3,3,3-трифторпроп-1-ен-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**

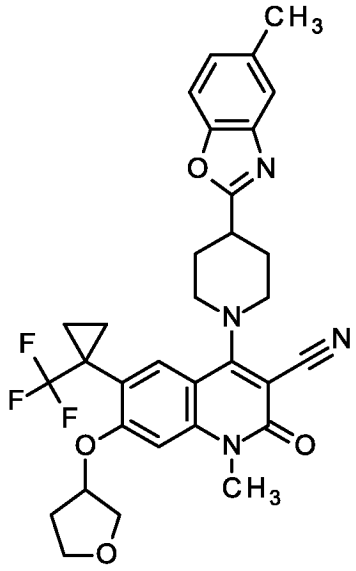


Колбу с суспензией 100 мг (*рац*)-6-бром-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (177 мкмоль, промежуточное соединение 283) и 7.64 мг XPhos Pd G4 (8.87 мкмоль) в 3.4 мл 1,4-диоксана продували азотом. Добавляли раствор карбоната натрия в воде (230 мкл, 2.0 М, 460 мкмоль) и 77 мкл 4,4,5,5-тетраметил-2-(3,3,3-трифторпроп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (350 мкмоль), и смесь перемешивали в течение ночи при 100°C. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали 3x этилацетатом. Орг. слой промывали соляным раствором, фильтровали через водоотталкивающий фильтр и упаривали. Сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (гексан:этилацетат 60:40 --> этилацетат 100 --> этилацетат:этанол 90:10) и ОФ-ВЭЖХ. Продукт получали с выходом 40% (41 мг).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.92 - 2.15 (m, 3 H), 2.24 - 2.38 (m, 3 H), 2.40 - 2.44 (m, 3 H), 3.36 - 3.48 (m, 1 H), 3.51 - 3.67 (m, 5 H), 3.73 - 3.86 (m, 5 H), 3.91 - 4.05 (m, 1 H), 5.34 - 5.49 (m, 1 H), 5.87 - 6.02 (m, 1 H), 6.19 - 6.33 (m, 1 H), 6.88 - 7.05 (m, 1 H), 7.12 - 7.24 (m, 1 H), 7.47 - 7.68 (m, 3 H).

**Пример 434**

**(*рац*)-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-6-[1-(трифторметил)циклопропил]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



Данная реакция метода циклопропанирования была взята из литературы: J. P. Phelan и др. *J. Am. Chem.Soc.* 2018, *140*, 8037-8047.

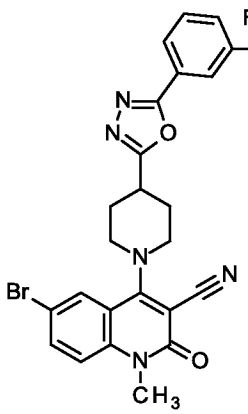
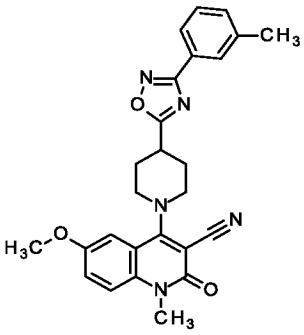
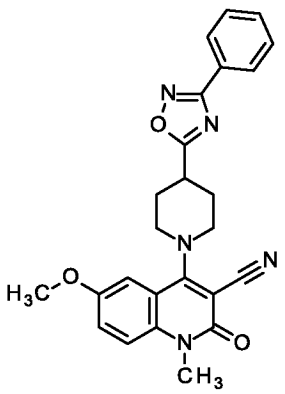
55 мг 1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-6-(3,3,3-трифторпроп-1-ен-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (95.1 мкмоль, пример 433), 93 мг бис[бензол-1,2-диолато(2-)-каппа$^2$O$^1$,O$^2$](йодметил)силиката(1-) N,N-диэтилэтанаминия (190 мкмоль, для получения см. *J. Am. Chem.Soc.* 2018, *140*, 8037-8047) и 3.75 мг 2,4,5,6-тетра(9H-карбазол-9-ил)изофталонитрила (4.75 мкмоль, CAS 1416881-52-1) растворяли в 1.9 мл ДМСО и дегазировали аргоном в течение 5 мин. МВ пробирку помещали на водяную баню (для того, чтобы поддерживать температуру ниже 35 °C) и вслед за этим облучали двумя 40 Вт светодиодными лампами для аквариума Kessil в течение 12 ч. Добавляли 1M раствор гидроксида натрия, и смесь экстрагировали этилацетатом 3 х. Объединенные органические слои промывали 1M раствором гидроксида натрия и соляным раствором, фильтровали через гидрофобный фильтр и растворитель упаривали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии, и целевой продукт получали с выходом 49% (29 мг).

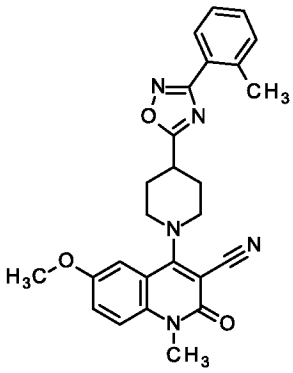
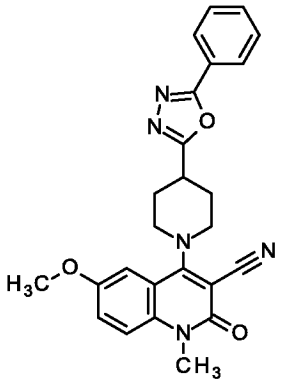
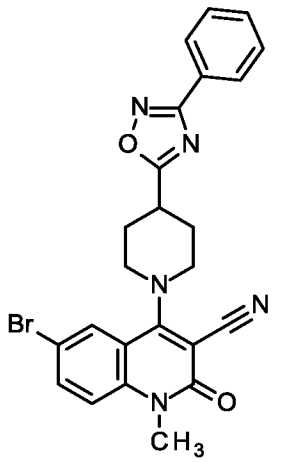
$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.05 - 1.12 (m, 2 H), 1.35 - 1.42 (m, 2 H), 2.01 - 2.13 (m, 3 H), 2.25 - 2.37 (m, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 3.40 - 3.51 (m, 1 H), 3.54

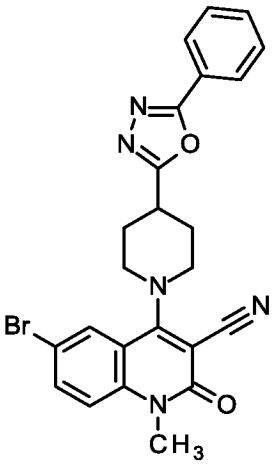
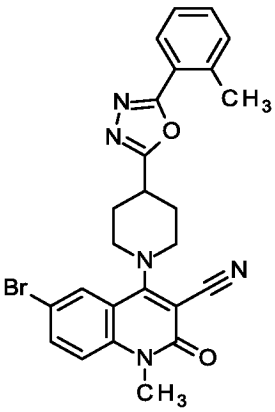
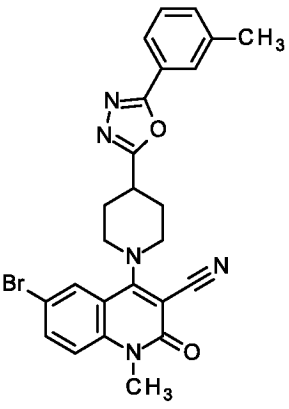
- 3.64 (m, 6 H), 3.76 - 3.89 (m, 6 H), 5.41 - 5.46 (m, 1 H), 6.90 (s, 1 H), 7.16 - 7.23 (m, 1 H), 7.52 - 7.55 (m, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.78 (s, 1 H).

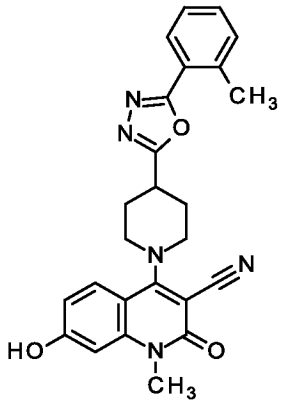
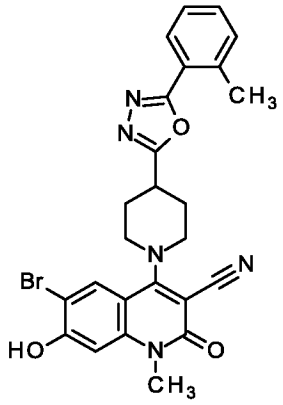
ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.46 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 593 $[M+H]^+$.

**Таблица 22:** Соединения получали, как указано в ссылке

| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| 435 |  | 6-бром-1-метил-2-оксо-4-(4-{5-[3-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-1-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 421, но с промежуточным соединением 95 и промежуточным соединением 244 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.04 - 2.21 (m, 2 H), 2.33 - 2.40 (m, 2 H), 3.48 - 3.55 (m, 1 H), 3.55 - 3.68 (m, 5 H), 3.79 - 3.89 (m, 2 H), 7.53 - 7.59 (m, 1 H), 7.85 - 7.95 (m, 3 H), 7.99 - 8.06 (m, 1 H), 8.26 - 8.30 (m, 1 H), 8.32 - 8.38 (m, 1 H) |
| 436 |  | 6-метокси-1-метил-4-{4-[3-(3-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 421, но с промежуточным соединением 99 и промежуточным соединением 169 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.07 - 2.21 (m, 2 H), 2.32 - 2.43 (m, 5 H), 3.50 - 3.66 (m, 6 H), 3.79 - 3.89 (m, 5 H), 7.19 - 7.27 (m, 1 H), 7.37 - 7.49 (m, 3 H), 7.51 - 7.59 (m, 1 H), 7.79 - 7.89 (m, 2 H) |
| 437 |  | 6-метокси-1-метил-2-оксо-4-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 421, но с промежуточным соединением 99 и промежуточным соединением 246 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.06 - 2.23 (m, 2 H), 2.32 - 2.39 (m, 2 H), 3.52 - 3.65 (m, 6 H), 3.78 - 3.91 (m, 5 H), 7.18 - 7.30 (m, 1 H), 7.36 - 7.44 (m, 1 H), 7.51 - 7.63 (m, 4 H), 8.00 - 8.07 (m, 2 H) |

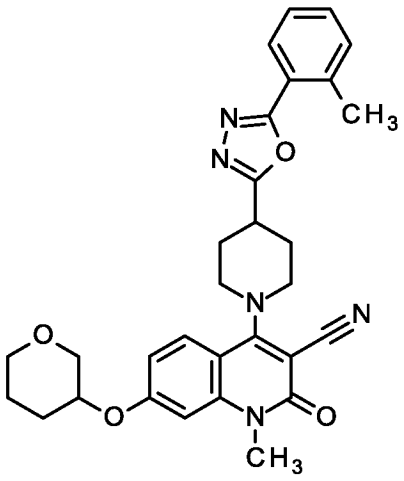
| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| 438 |  | 6-метокси-1-метил-4-{4-[3-(2-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 421, но с промежуточным соединением 99 и промежуточным соединением 248 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.06 - 2.22 (m, 2 H), 2.29 - 2.42 (m, 2 H), 2.55 - 2.61 (m, 3 H), 3.53 - 3.65 (m, 6 H), 3.78 - 3.93 (m, 5 H), 7.19 - 7.27 (m, 1 H), 7.33 - 7.52 (m, 4 H), 7.53 - 7.62 (m, 1 H), 7.90 - 8.01 (m, 1 H) |
| 439 |  | 6-метокси-1-метил-2-оксо-4-[4-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 421, но с промежуточным соединением 99 и промежуточным соединением 250 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.05 - 2.19 (m, 2 H), 2.31 - 2.39 (m, 2 H), 3.45 - 3.54 (m, 1 H), 3.55 - 3.65 (m, 5 H), 3.86 (s, 5 H), 7.24 (d, 1 H), 7.41 (dd, 1 H), 7.52 - 7.58 (m, 1 H), 7.58 - 7.68 (m, 3 H), 8.00 - 8.05 (m, 2 H) |
| 440 |  | 6-бром-1-метил-2-оксо-4-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 421, но с промежуточным соединением 95 и промежуточным соединением 246 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.06 - 2.19 (m, 2 H), 2.30 - 2.37 (m, 2 H), 3.52 - 3.69 (m, 6 H), 3.79 - 3.88 (m, 2 H), 7.52 - 7.65 (m, 4 H), 7.87 - 7.92 (m, 1 H), 7.92 - 7.96 (m, 1 H), 8.01 - 8.06 (m, 2 H) |

| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| 441 |  | 6-бром-1-метил-2-оксо-4-[4-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 421, но с промежуточным соединением 95 и промежуточным соединением 250 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.03 - 2.20 (m, 2 H), 2.27 - 2.35 (m, 2 H), 3.45 - 3.53 (m, 1 H), 3.54 - 3.68 (m, 5 H), 3.77 - 3.88 (m, 2 H), 7.51 - 7.58 (m, 1 H), 7.58 - 7.68 (m, 3 H), 7.87 - 7.95 (m, 2 H), 7.99 - 8.07 (m, 2 H) |
| 442 |  | 6-бром-1-метил-4-{4-[5-(2-метилфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 421, но с промежуточным соединением 95 и промежуточным соединением 166 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.07 - 2.18 (m, 2 H), 2.30 - 2.38 (m, 2 H), 2.60 - 2.65 (m, 3 H), 3.45 - 3.55 (m, 1 H), 3.55 - 3.57 (m, 3 H), 3.58 - 3.68 (m, 2 H), 3.78 - 3.90 (m, 2 H), 7.37 - 7.48 (m, 2 H), 7.48 - 7.58 (m, 2 H), 7.85 - 7.97 (m, 3 H) |
| 443 |  | 6-бром-1-метил-4-{4-[5-(3-метилфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 421, но с промежуточным соединением 95 и промежуточным соединением 177 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.04 - 2.18 (m, 2 H), 2.26 - 2.39 (m, 2 H), 2.39 - 2.44 (m, 3 H), 3.44 - 3.54 (m, 1 H), 3.55 - 3.58 (m, 3 H), 3.57 - 3.67 (m, 2 H), 3.77 - 3.88 (m, 2 H), 7.39 - 7.59 (m, 3 H), 7.78 - 7.97 (m, 4 H) |

| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| 444 |  | 7-гидрокси-1-метил-4-{4-[5-(2-метилфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 421, но с промежуточным соединением 136 и промежуточным соединением 166 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.04 - 2.18 (m, 2 H), 2.26 - 2.34 (m, 2 H), 2.63 (s, 3 H), 3.42 - 3.64 (m, 1 H), 3.58 (s, 1 H), 3.78 (br d, 2 H), 6.78 - 6.83 (m, 2 H), 7.38 - 7.48 (m, 2 H), 7.55 (s, 1 H), 7.73 (d, 1 H), 7.92 (dd, 1 H), 10.78 (bs, 1 H) |
| 445 |  | 6-бром-7-гидрокси-1-метил-4-{4-[5-(2-метилфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил | По аналогии с примером 428, используя промежуточное соединение 251 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.01 - 2.15 (m, 3 H), 2.26 - 2.37 (m, 3 H), 2.61 - 2.65 (m, 3 H), 3.42 - 3.53 (m, 4 H), 3.53 - 3.65 (m, 2 H), 3.84 (s, 2 H), 6.89 - 6.95 (m, 1 H), 7.38 - 7.48 (m, 2 H), 7.48 - 7.55 (m, 1 H), 7.88 - 7.95 (m, 2 H), 11.69 (s, 1 H) |

**Пример 446**

**(*рац*)-1-метил-4-{4-[5-(2-метилфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-7-{[оксан-3-ил]окси}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**

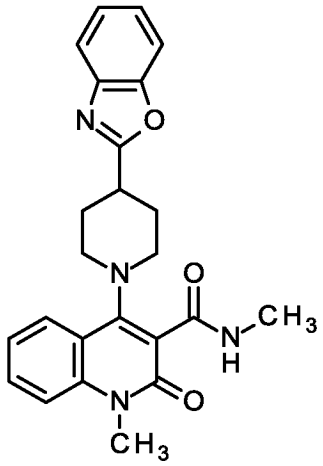


Смесь 260 мг 7-гидрокси-1-метил-4-{4-[5-(2-метилфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (пример 444), 49 мг йодида натрия, 576 мг карбоната цезия и 389 мг 3-бромоксана в 13 мл ДМФА перемешивали в течение 20 часов при 120°C под аргоном. Добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом (2x). Объединенные органические слои промывали соляным раствором, растворитель упаривали при пониженном давлении и сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0-2 %) с получением 45 мг указанного в заголовке соединения.

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.48 - 1.64 (m, 2 H), 1.66 - 1.88 (m, 2 H), 2.00 - 2.19 (m, 5 H), 2.22 - 2.37 (m, 3 H), 2.60 - 2.65 (m, 3 H), 3.44 - 3.70 (m, 9 H), 3.75 - 3.91 (m, 3 H), 4.63 - 4.77 (m, 1 H), 6.90 - 7.05 (m, 2 H), 7.35 - 7.57 (m, 3 H), 7.74 - 7.86 (m, 1 H), 7.88 - 7.97 (m, 1 H).

**Пример 447**

**4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-N,1-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид**



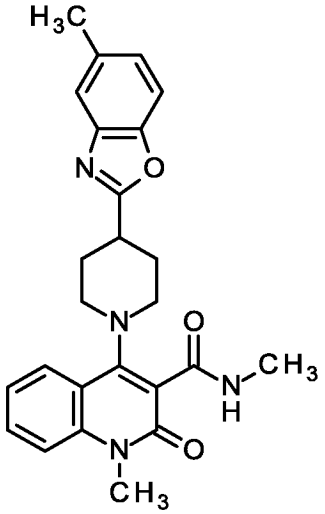
К суспензии 4-хлор-N,1-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамида (42.0 мг, 168 мкмоль, промежуточное соединение 274) в 1 мл этанола добавляли 58 мкл диизопропилэтиламина (340 мкмоль) и 34 мг 2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазола (168 мкмоль, CAS 51784-03-3). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при 90°C и при комнатной температуре в течение ночи. Полученную в результате суспензию фильтровали и твердое вещество сушили. Продукт получали с выходом 63%.

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]= 2.03 - 2.15 (m, 2H), 2.17 - 2.26 (m, 2H), 2.74 (d, 3H), 3.09 (br t, 2H), 3.19 - 3.30 (m, 1H), 3.36 (br d, 2H), 3.59 (s, 3H), 7.29 - 7.41 (m, 3H), 7.50 - 7.55 (m, 1H), 7.60 - 7.67 (m, 1H), 7.69 - 7.75 (m, 2H), 7.93 (dd, 1H), 8.18 (q, 1H).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.05 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 417 $[M+H]^+$.

**Пример 448**

**N,1-диметил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид**



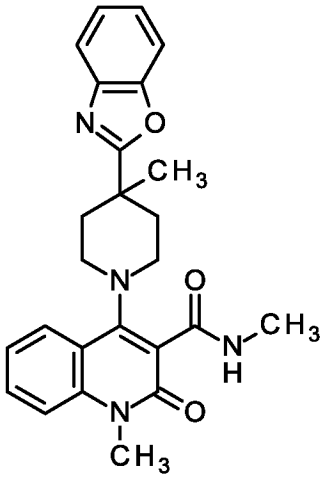
К суспензии 30 мг 4-хлор-N,1-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамида (120 мкмоль, промежуточное соединение 274) в 1 мл 2-пропанола добавляли 42 мкл диизопропилэтиламина (240 мкмоль) и 29 мг 5-метил-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазола (132 мкмоль, CAS 199292-77-8). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при 90°C. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток (68 мг) разбавляли с помощью ДМСО, фильтровали и фильтрат очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ. Продукт получали с выходом 76% (41 мг).

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]= 2.01 - 2.13 (m, 2H), 2.15 - 2.24 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.73 (d, 3H), 3.08 (br t, 2H), 3.16 - 3.27 (m, 1H), 3.36 (br s, 2H), 3.59 (s, 3H), 7.15 - 7.21 (m, 1H), 7.29 - 7.35 (m, 1H), 7.50 - 7.59 (m, 3H), 7.60 - 7.67 (m, 1H), 7.92 (dd, 1H), 8.17 (q, 1H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.13 мин; МС (ЭРИ - отрицат.): m/z = 429 $[M-H]^-$.

**Пример 449**

**4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)-4-метилпиперидин-1-ил]-N,1-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид**



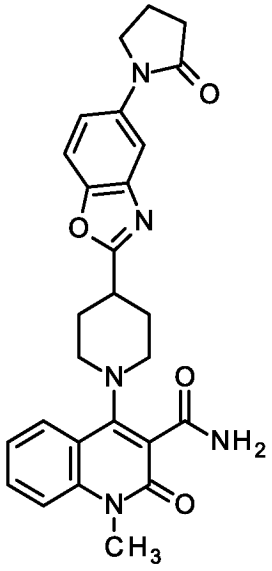
К суспензии 30.0 мг 4-хлор-N,1-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамида (120 мкмоль, промежуточное соединение 274) в 1 мл 2-пропанола добавляли 42 мкл диизопропилэтиламина (240 мкмоль) и 29 мг 2-(4-метилпиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазола (132 мкмоль, промежуточное соединение 1). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при 90°C. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток (70 мг) разбавляли с помощью ДМСО, фильтровали и фильтрат очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ. Продукт получали с выходом 88% (47 мг).

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]= 1.47 (s, 3H), 1.97 (ddd, 2H), 2.99 - 3.09 (m, 2H), 3.15 - 3.24 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 7.32 (td, 1H), 7.34 - 7.42 (m, 2H), 7.51 (dd, 1H), 7.60 - 7.67 (m, 1H), 7.69 - 7.79 (m, 2H), 7.95 (dd, 1H), 8.01 (br d, 1H). Протоны (3H), из метильной группы на амидном фрагменте и протоны (2H), пиперидинильной группы перекрываются с сигналом ДМСО.

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.11 мин; МС (ЭРИ - отрицат.): m/z = 429 $[M-H]^-$.

**Пример 450**

**1-метил-2-оксо-4-{4-[5-(2-оксопирролидин-1-ил)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид**

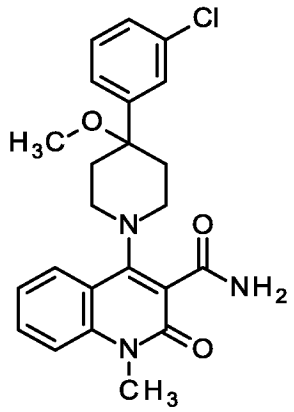


40 мг 1-метил-2-оксо-4-{4-[5-(2-оксопирролидин-1-ил)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (пример 334), 48 мг ацетата палладия(II) и 25.3 мг ацетальдоксима перемешивали в 2 мл этанола в течение 4 ч при 90°C. Реакционную смесь разбавляли водой, два раза экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои сушили сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0-5%) с получением 20 мг указанного в заголовке соединения.

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.02 - 2.17 (m, 4 H), 2.19 - 2.28 (m, 2 H), 3.14 - 3.30 (m, 3 H), 3.36 - 3.46 (m, 2 H), 3.56 - 3.63 (m, 3 H), 3.86 - 3.95 (m, 2 H), 7.32 (s, 1 H), 7.54 (d, 2 H), 7.59 - 7.73 (m, 4 H), 7.89 - 7.98 (m, 2 H).

**Пример 451**

**4-[4-(3-хлорфенил)-4-метоксипиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид**



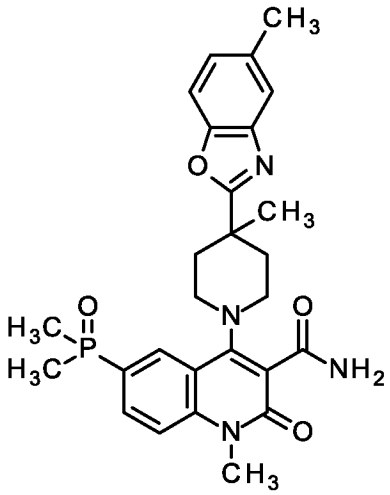
20 мг ацетата Pd(II) (88.9 мкмоль) добавляли к суспензии 145 мг 4-[4-(3-хлорфенил)-4-метоксипиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (355 мкмоль, пример 336) и 110 мкл N-[(1E)-этилиден]гидроксиламина (1.8 ммоль, CAS 107-29-9) в 4.5 мл этанола, и смесь перемешивали в течение ночи при 80°C до достижения полного превращения (в случае, если прогресс в протекании реакции не наблюдался, добавляли больше реагентов). Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит, промывали этанолом и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ и получали продукт с выходом 45% (69 мг).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.95 - 2.12 (m, 2 H), 2.13 - 2.27 (m, 2 H), 2.89 - 2.97 (m, 3 H), 3.10 - 3.22 (m, 2 H), 3.37 - 3.50 (m, 2 H), 3.53 - 3.69 (m, 3 H), 7.23 - 7.35 (m, 1 H), 7.36 - 7.55 (m, 6 H), 7.57 - 7.72 (m, 2 H), 7.90 - 8.07 (m, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.21 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 426 $[M+H]^+$.

**Пример 452**

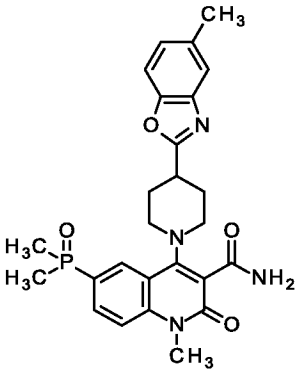
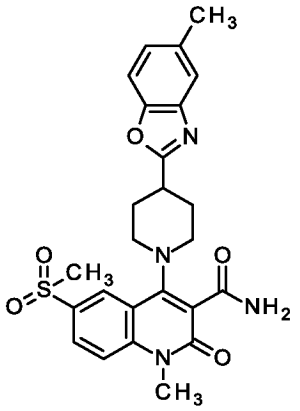
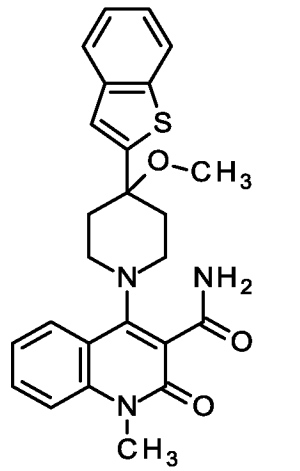
**6-(диметилфосфорил)-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид**

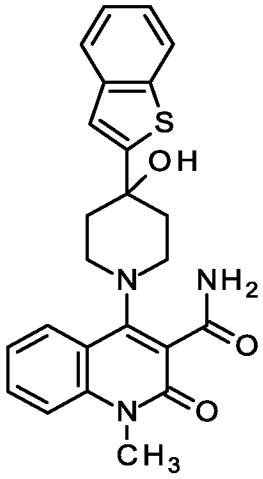
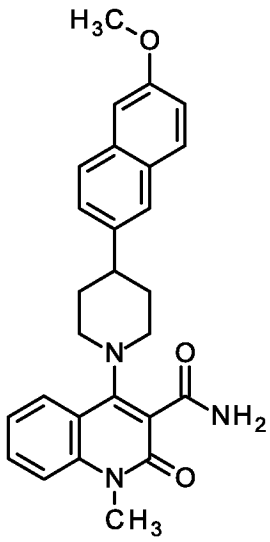


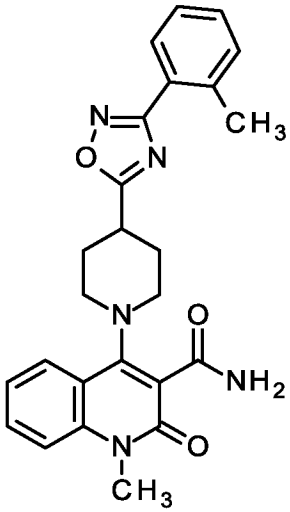
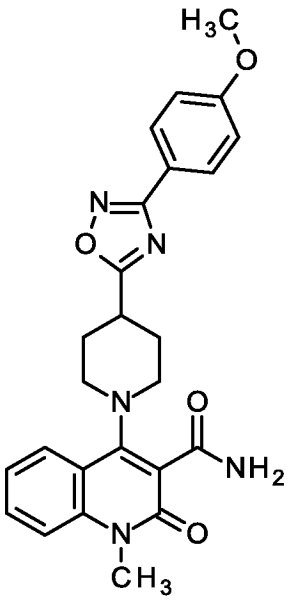
300 мг 6-(диметилфосфорил)-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (пример 337), 35 мг ацетата палладия(II) и 181 мг ацетальдоксима перемешивали в 30 мл этанола в течение 4 ч при 80°C. Реакционную смесь разбавляли водой, два раза экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои сушили сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0-10%) с получением 180 мг указанного в заголовке соединения.

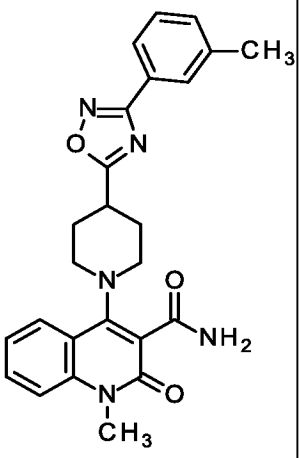
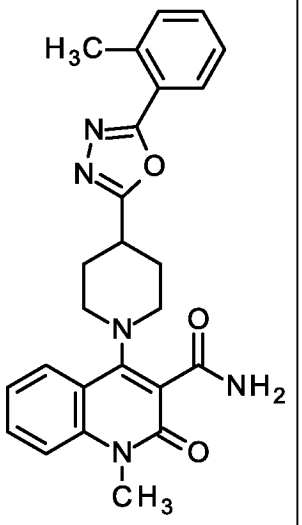
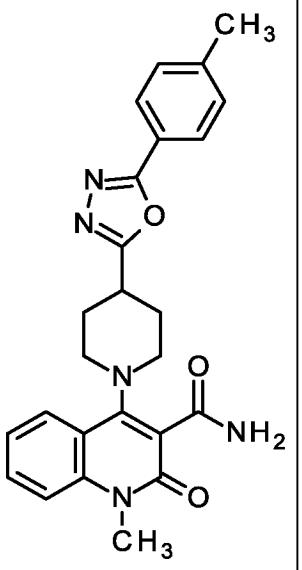
$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.45 (s, 3 H), 1.71 (d, J=13.43 Гц, 6 H), 1.89 - 2.06 (m, 2 H), 2.43 (s, 4 H), 3.02 - 3.19 (m, 2 H), 3.59 (s, 3 H), 7.12 - 7.26 (m, 1 H), 7.39 - 7.50 (m, 1 H), 7.51 - 7.69 (m, 4 H), 7.90 - 8.00 (m, 1 H), 8.22 - 8.33 (m, 1 H).

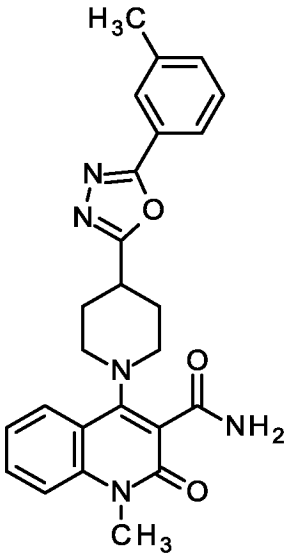
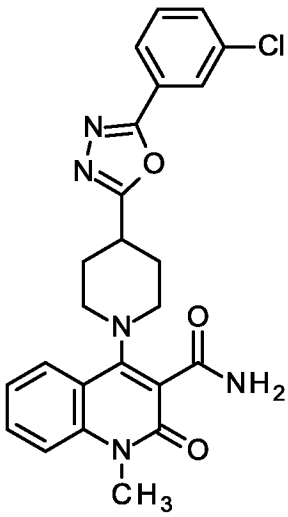
**Таблица 23:** Соединения получали, как указано в ссылке

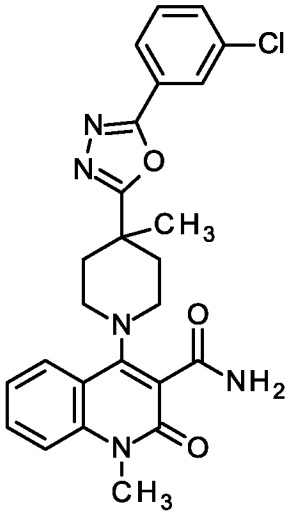
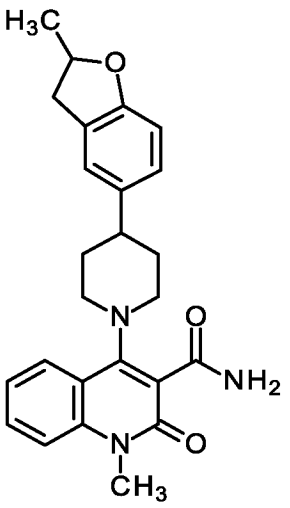
| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| 453 |  | 6-(диметилфосфорил)-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид | По аналогии с примером 450 из соединения примера 338 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.69 (d, 6 H), 2.01 - 2.16 (m, 2 H), 2.19 - 2.30 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 3.21 (br s, 3 H), 3.33 (s, 21 H), 3.37 - 3.51 (m, 2 H), 3.62 (s, 3 H), 7.11 - 7.26 (m, 1 H), 7.48 - 7.61 (m, 3 H), 7.65 (s, 1 H), 7.73 (d, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 8.29 (dd, 1 H) |
| 454 |  | 6-(метансульфонил)-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид | Получали из соединения примера 339 по аналогии с примером 450 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.94 - 2.04 (m, 1 H), 2.05 - 2.15 (m, 2 H), 2.22 - 2.30 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 3.16 - 3.26 (m, 2 H), 3.27 (s, 3 H), 3.43 (br d, 2 H), 3.64 (s, 3 H), 7.19 (dd, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.58 (d, 2 H), 7.74 - 7.82 (m, 2 H), 8.11 (dd, 1 H), 8.37 (d, 1 H).<br>ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 0.94 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 495 $[M+H]^+$ |
| 455 |  | 4-[4-(1-бензотиофен-2-ил)-4-метоксипиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид | По аналогии с примером 450 из соединения примера 341 | $^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]= 2.20 - 2.38 (m, 4H), 3.06 (s, 3H), 3.20 (br d, 2H), 3.37 - 3.48 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 7.26 - 7.32 (m, 1H), 7.33 - 7.42 (m, 2H), 7.46 - 7.54 (m, 3H), 7.59 - 7.69 (m, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.92 - 7.98 (m, 1H).<br>ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.22 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 448 $[M+H]^+$ |

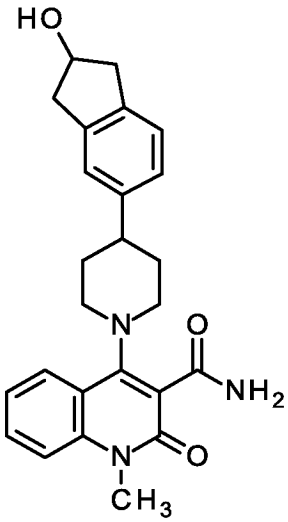
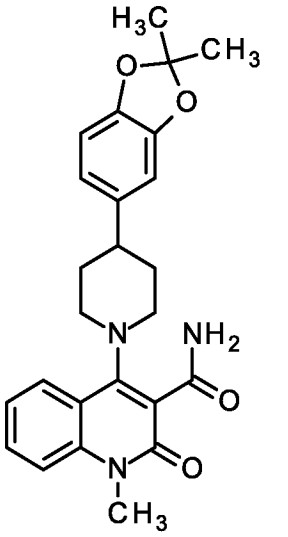
| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| 456 |  | 4-[4-(1-бензотиофен-2-ил)-4-гидроксипиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид | Получали из соединения примера 340 по аналогии с примером 450 | $^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]= 1.98 (br d, 2H), 2.21 - 2.33 (m, 2H), 3.15 - 3.24 (m, 2H), 3.45 - 3.67 (m, 5H), 5.75 (br s, 1H), 7.26 - 7.42 (m, 4H), 7.46 (br s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.59 - 7.70 (m, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.95 (dd, 2H). ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.10 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 434 $[M+H]^+$ |
| 457 |  | 4-[4-(6-метоксинафталин-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид | Получали из соединения примера 343 по аналогии с примером 450 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.94 - 2.06 (m, 5 H), 2.77 - 2.87 (m, 1 H), 3.18 - 3.26 (m, 2 H), 3.40 - 3.47 (m, 2 H), 3.60 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 7.12 - 7.18 (m, 1 H), 7.29 (s, 2 H), 7.47 - 7.55 (m, 3 H), 7.61 - 7.67 (m, 1 H), 7.68 - 7.73 (m, 1 H), 7.76 - 7.83 (m, 3 H), 8.02 (dd, 1 H). ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.23 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 442 $[M+H]^+$ |

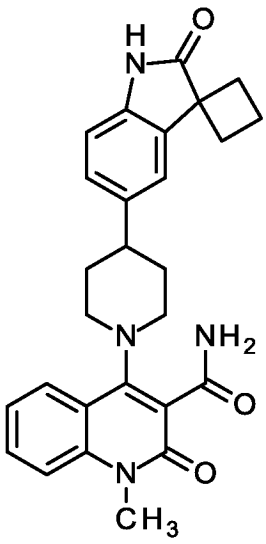
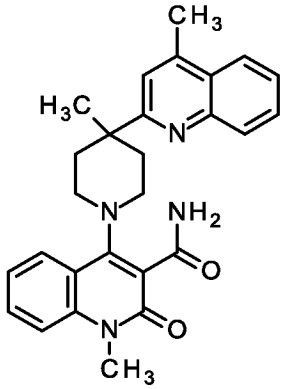
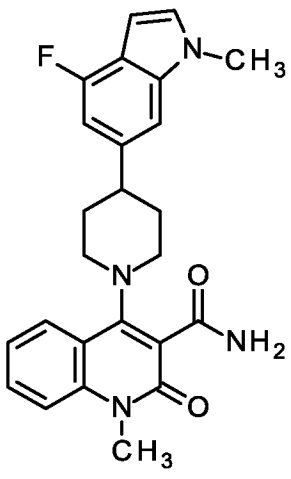
| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| 458 |  | 1-метил-4-{4-[3-(2-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид | Получали из соединения примера 348 по аналогии с примером 450 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.07 - 2.18 (m, 2 H), 2.19 - 2.29 (m, 2 H), 2.55 - 2.60 (m, 3 H), 3.15 - 3.27 (m, 2 H), 3.37 - 3.45 (m, 2 H), 3.55 - 3.66 (m, 3 H), 7.28 - 7.35 (m, 1 H), 7.36 - 7.45 (m, 2 H), 7.45 - 7.56 (m, 3 H), 7.60 - 7.67 (m, 1 H), 7.67 - 7.73 (m, 1 H), 7.88 - 7.98 (m, 2 H) |
| 459 |  | 4-{4-[3-(4-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид | Получали из соединения примера 349 по аналогии с примером 450 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.02 - 2.16 (m, 2 H), 2.18 - 2.27 (m, 2 H), 3.14 - 3.24 (m, 2 H), 3.39 (br d, 2 H), 3.59 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 7.08 - 7.16 (m, 2 H), 7.28 - 7.36 (m, 1 H), 7.48 - 7.57 (m, 2 H), 7.60 - 7.66 (m, 1 H), 7.70 (d, 1 H), 7.88 - 8.01 (m, 3 H).<br>ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.11 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 460 $[M+H]^+$ |

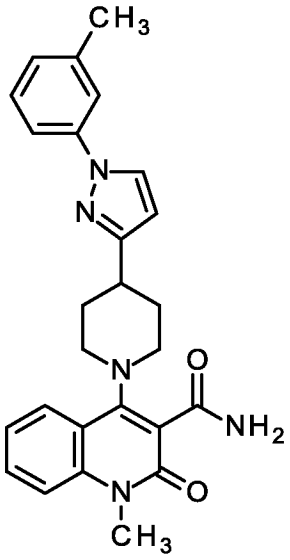
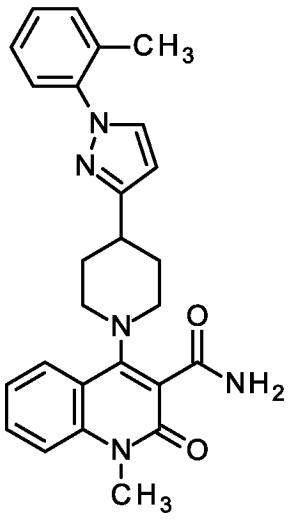
| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| 460 |  | 1-метил-4-{4-[3-(3-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид | Получали из соединения примера 350 по аналогии с примером 450 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.07 - 2.18 (m, 2 H), 2.19 - 2.28 (m, 2 H), 2.38 - 2.44 (m, 3 H), 3.12 - 3.25 (m, 2 H), 3.37 - 3.45 (m, 2 H), 3.55 - 3.64 (m, 3 H), 7.29 - 7.35 (m, 1 H), 7.39 - 7.47 (m, 2 H), 7.48 - 7.57 (m, 2 H), 7.61 - 7.67 (m, 1 H), 7.68 - 7.73 (m, 1 H), 7.80 - 7.88 (m, 2 H), 7.91 - 7.98 (m, 1 H) |
| 461 |  | 1-метил-4-{4-[5-(2-метилфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид | Получали из соединения примера 351 по аналогии с примером 450 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.03 - 2.16 (m, 2 H), 2.19 - 2.28 (m, 2 H), 2.61 - 2.65 (m, 3 H), 3.15 - 3.24 (m, 2 H), 3.24 - 3.31 (m, 1 H), 3.36 - 3.46 (m, 2 H), 3.56 - 3.64 (m, 3 H), 7.28 - 7.35 (m, 1 H), 7.38 - 7.57 (m, 5 H), 7.61 - 7.67 (m, 1 H), 7.67 - 7.73 (m, 1 H), 7.89 - 7.97 (m, 2 H) |
| 462 |  | 1-метил-4-{4-[5-(4-метилфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид | Получали из соединения примера 352 по аналогии с примером 450 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.02 - 2.14 (m, 2 H), 2.17 - 2.27 (m, 2 H), 2.38 - 2.44 (m, 3 H), 3.14 - 3.23 (m, 2 H), 3.24 - 3.31 (m, 1 H), 3.36 - 3.46 (m, 2 H), 3.56 - 3.64 (m, 3 H), 7.28 - 7.36 (m, 1 H), 7.39 - 7.45 (m, 2 H), 7.48 - 7.58 (m, 2 H), 7.60 - 7.75 (m, 2 H), 7.89 - 7.97 (m, 3 H) |

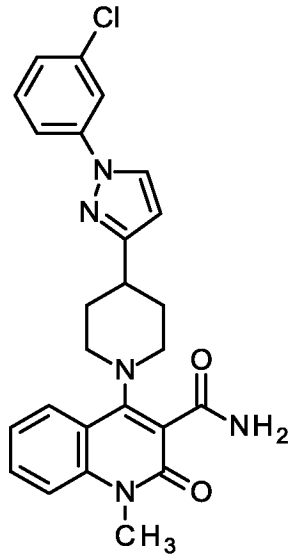
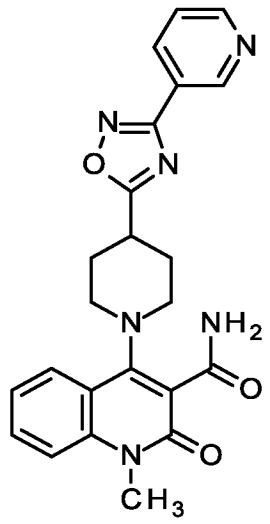
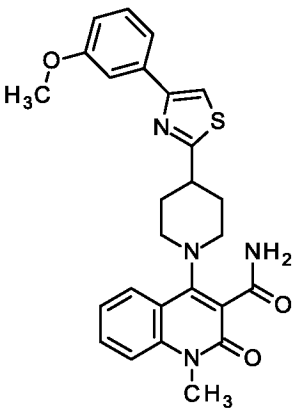
| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| | | | | |
| 463 |  | 1-метил-4-{4-[5-(3-метилфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид | Получали из соединения примера 353 по аналогии с примером 450 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.00 - 2.15 (m, 2 H), 2.16 - 2.29 (m, 2 H), 2.38 - 2.45 (m, 3 H), 3.15 - 3.25 (m, 2 H), 3.26 - 3.32 (m, 1 H), 3.37 - 3.47 (m, 2 H), 3.54 - 3.64 (m, 3 H), 7.25 - 7.37 (m, 1 H), 7.41 - 7.58 (m, 4 H), 7.59 - 7.75 (m, 2 H), 7.80 - 7.89 (m, 2 H), 7.90 - 7.98 (m, 1 H) |
| 464 |  | 4-{4-[5-(3-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид | Получали из соединения примера 354 по аналогии с примером 450 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.04 - 2.16 (m, 2 H), 2.19 - 2.27 (m, 2 H), 3.15 - 3.24 (m, 2 H), 3.26 - 3.31 (m, 1 H), 3.37 - 3.45 (m, 2 H), 3.54 - 3.62 (m, 3 H), 7.28 - 7.37 (m, 1 H), 7.45 - 7.56 (m, 2 H), 7.60 - 7.76 (m, 4 H), 7.90 - 7.96 (m, 1 H), 7.98 - 8.08 (m, 2 H) |

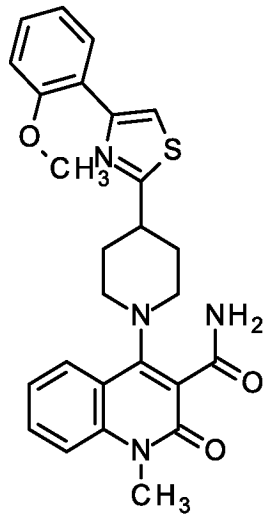
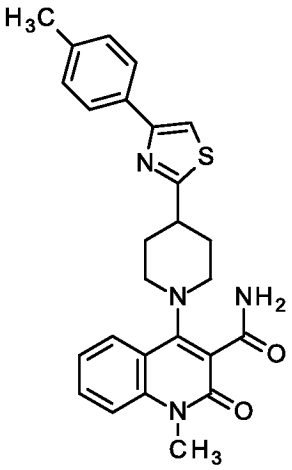
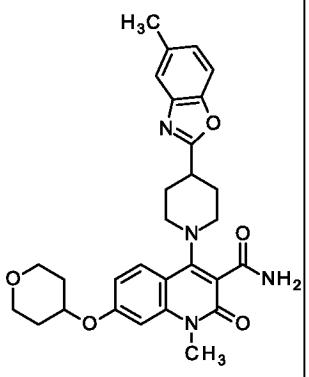
| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| 465 |  | 4-{4-[5-(3-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-4-метилпиперидин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид | Получали из соединения примера 355 по аналогии с примером 450 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.44 - 1.58 (m, 3 H), 1.96 - 2.07 (m, 2 H), 2.36 - 2.44 (m, 2 H), 3.11 - 3.21 (m, 2 H), 3.25 - 3.33 (m, 3 H), 3.25 - 3.32 (m, 2 H), 3.54 - 3.65 (m, 3 H), 7.28 - 7.36 (m, 1 H), 7.42 - 7.48 (m, 1 H), 7.43 - 7.47 (m, 1 H), 7.49 - 7.55 (m, 1 H), 7.59 - 7.69 (m, 3 H), 7.69 - 7.77 (m, 1 H), 7.91 - 7.97 (m, 1 H), 8.01 - 8.06 (m, 1 H), 8.07 - 8.11 (m, 1 H) |
| 466 |  | 1-метил-4-{4-[2-метил-2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид | Получали из соединения примера 357 по аналогии с примером 450 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.37 (d, 3 H), 1.74 - 1.83 (m, 2 H), 1.83 - 1.95 (m, 2 H), 2.55 - 2.64 (m, 1 H), 2.76 (dd, 1 H), 3.08 - 3.19 (m, 2 H), 3.24 - 3.31 (m, 1 H), 3.37 (br d, 2 H), 3.59 (s, 3 H), 4.87 (m, 1 H), 4.83 - 4.92 (m, 1 H), 6.65 (d, 1 H), 7.04 (dd, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 7.28 - 7.34 (m, 1 H), 7.46 (d, 1 H), 7.51 (d, 1 H), 7.59 - 7.65 (m, 1 H), 7.68 (d, 1 H), 7.98 (dd, 1 H).<br>ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.17 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 418 $[M+H]^+$ |

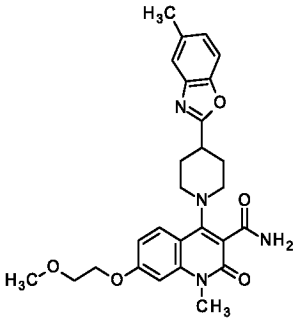
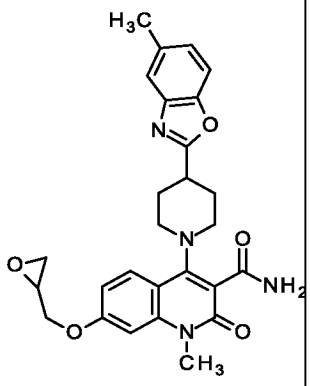
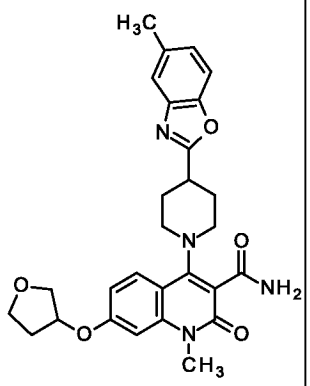
| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| 467 |  | 4-[4-(2-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид | Получали из соединения примера 359 по аналогии с примером 450 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.75 - 1.85 (m, 2 H), 1.85 - 1.99 (m, 2 H), 2.59 - 2.66 (m, 1 H), 2.66 - 2.77 (m, 2 H), 3.03 (ddd, 2 H), 3.10 - 3.20 (m, 2 H), 3.38 (br d, 2 H), 3.59 (s, 3 H), 4.49 (tq, 1 H), 4.84 (d, 1 H), 7.12 (q, 2 H), 7.20 (s, 1 H), 7.29 - 7.35 (m, 1 H), 7.46 (d, 1 H), 7.52 (d, 1 H), 7.59 - 7.66 (m, 1 H), 7.68 (d, 1 H), 7.99 (dd, 1 H). ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 0.94 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 418 $[M+H]^+$ |
| 468 |  | 4-[4-(2,2-диметил-2H-1,3-бензодиоксол-5-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид | Получали из соединения примера 360 по аналогии с примером 450 | $^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]= 1.62 (s, 6H), 1.75 - 1.96 (m, 4H), 2.59 (tt, 1H), 3.08 - 3.17 (m, 2H), 3.36 (br d, 2H), 3.59 (s, 3H), 6.72 - 6.78 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 7.27 - 7.34 (m, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.49 - 7.55 (m, 1H), 7.59 - 7.65 (m, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H). ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.23 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 435 $[M+H]^+$ |

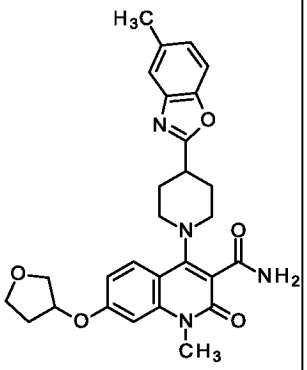
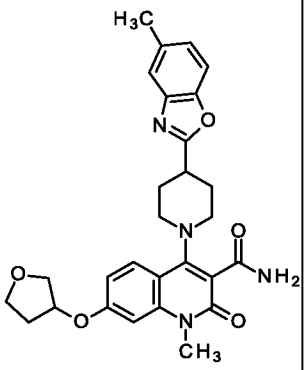
| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| 469 |  | 1-метил-2-оксо-4-[4-(2'-оксо-1',2'-дигидроспиро[циклобутан-1,3'-индол]-5'-ил)пиперидин-1-ил]-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид | Получали из соединения примера 361 по аналогии с примером 450 | $^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]= 1.78 - 1.97 (m, 4H), 2.13 - 2.31 (m, 4H), 2.35 - 2.46 (m, 2H), 2.61 - 2.72 (m, 1H), 3.11 - 3.22 (m, 2H), 3.39 (br d, 2H), 3.59 (s, 3H), 6.76 (d, 1H), 7.00 (dd, 1H), 7.29 - 7.37 (m, 1H), 7.43 - 7.56 (m, 3H), 7.60 - 7.66 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.97 (dd, 1H), 10.20 (s, 1H).<br>ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.03 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 457 $[M+H]^+$ |
| 470 |  | 1-метил-4-[4-метил-4-(4-метилхинолин-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид | Получали из соединения примера 364 по аналогии с примером 450 | $^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]= 1.36 (s, 3H), 1.94 - 2.04 (m, 2H), 2.50 - 2.62 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 3.10 - 3.19 (m, 2H), 3.33 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 7.28 - 7.34 (m, 1H), 7.38 (br s, 1H), 7.48 - 7.65 (m, 5H), 7.72 (ddd, 1H), 7.93 - 7.99 (m, 2H), 8.04 - 8.09 (m, 1H).<br>ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.24 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 441 $[M+H]^+$ |
| 471 |  | 4-[4-(4-фтор-1-метил-1H-индол-6-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид | Получали из соединения примера 365 по аналогии с примером 450 | $^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]= 1.85 - 2.11 (m, 4H), 2.75 - 2.85 (m, 1H), 3.14 - 3.26 (m, 2H), 3.42 (br d, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 6.39 - 6.46 (m, 1H), 6.88 (dd, 1H), 7.25 - 7.38 (m, 3H), 7.45 - 7.57 (m, 2H), 7.60 - 7.75 (m, 2H), 8.03 (dd, 1H).<br>ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.20 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 433 $[M+H]^+$ |

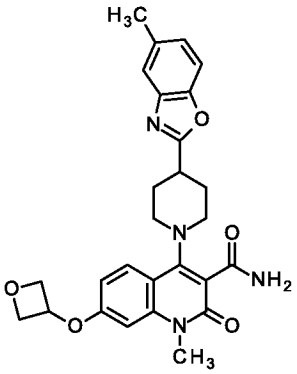
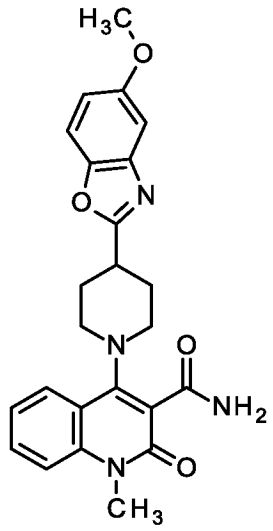
| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| 472 |  | 1-метил-4-{4-[1-(3-метилфенил)-1H-пиразол-3-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид | Получали из соединения примера 366 по аналогии с примером 450 | $^1$H ЯМР (600 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.95 (qd, 2 H), 2.02 - 2.08 (m, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 2.85 (br tt, 1 H), 3.15 - 3.21 (m, 2 H), 3.40 (br d, 2 H), 3.59 (s, 3 H), 6.50 (d, 1 H), 7.09 (d, 1 H), 7.32 (t, 1 H), 7.35 (t, 1 H), 7.48 (d1 H), 7.52 (d, 1 H), 7.58 - 7.65 (m, 2 H), 7.65 - 7.70 (m, 2 H), 7.95 (dd, 1 H), 8.39 (d, 1 H).<br>ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.20 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 442 $[M+H]^+$ |
| 473 |  | 1-метил-4-{4-[1-(2-метилфенил)-1H-пиразол-3-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид | Получали из соединения примера 367 по аналогии с примером 450 | $^1$H ЯМР (600 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.94 (br qd, 2 H), 2.06 (br dd, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 2.84 (tt, 1 H), 3.17 (td, 2 H), 3.40 (br d, 2 H), 3.59 (s, 3 H), 6.44 (d, 1 H), 7.29 - 7.39 (m, 5 H), 7.44 - 7.49 (m, 1 H), 7.52 (d, 1 H), 7.60 - 7.64 (m, 1 H), 7.67 (d, 1 H), 7.92 - 7.95 (m, 2 H).<br>ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.14 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 442 $[M+H]^+$ |

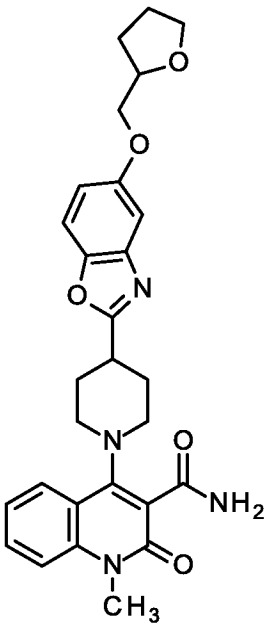
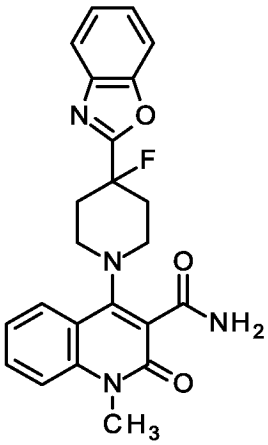
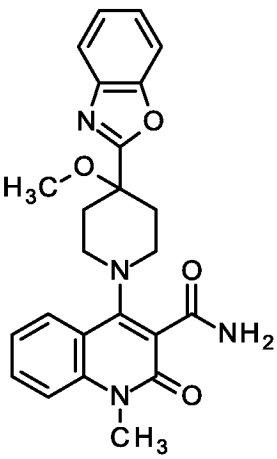
| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| 474 |  | 4-{4-[1-(3-хлорфенил)-1H-пиразол-3-ил]пиперидин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид | Получали из соединения примера 368 по аналогии с примером 450 | $^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.95 (qd, 2 H), 2.02 - 2.09 (m, 2 H), 2.81 - 2.90 (m, 1 H), 3.18 (td, 2 H), 3.40 (br d, 2 H), 3.60 (s, 3 H), 6.56 (d, 1 H), 7.29 - 7.35 (m, 2 H), 7.46 - 7.55 (m, 3 H), 7.60 - 7.65 (m, 1 H), 7.65 - 7.71 (m, 1 H), 7.83 (ddd, 1 H), 7.93 (t, 1 H), 7.95 (dd, 1 H), 8.51 (d, 1 H). ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.23 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 462 $[M+H]^+$ |
| 475 |  | 1-метил-2-оксо-4-{4-[3-(пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-ил}-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид | Получали из промежуточного соединения 207 и промежуточного соединения 252 по аналогии с примером 52 | $^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]= 2.03 - 2.21 (m, 2H), 2.21 - 2.28 (m, 2H), 3.21 (br t, 2H), 3.36 - 3.47 (m, 4H), 3.59 (s, 3H), 7.32 (t, 1H), 7.47 - 7.57 (m, 2H), 7.60 - 7.72 (m, 3H), 7.93 (dd, 1H), 8.39 (dt, 1H), 8.80 (dd, 1H), 9.20 (d, 1H). ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 0.90 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 431 $[M+H]^+$ |
| 476 |  | 4-{4-[4-(3-метоксифенил)-1,3-тиазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид | Получали из промежуточного соединения 211 и промежуточного соединения 252 по аналогии с примером 52 | $^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]= 2.03 (qd, 2H), 2.22 (br d, 2H), 3.16 - 3.30 (m, 3H), 3.42 (br d, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 6.92 (ddd, 1H), 7.29 - 7.41 (m, 2H), 7.47 - 7.59 (m, 4H), 7.60 - 7.66 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.94 (dd, 1H), 8.06 (s, 1H). ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.19 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = |

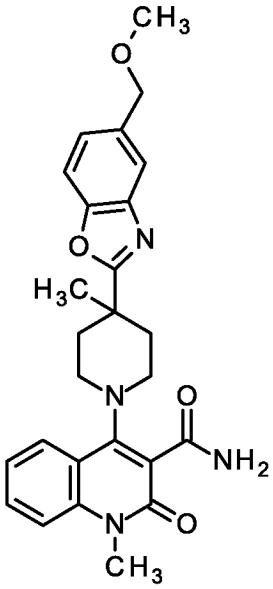
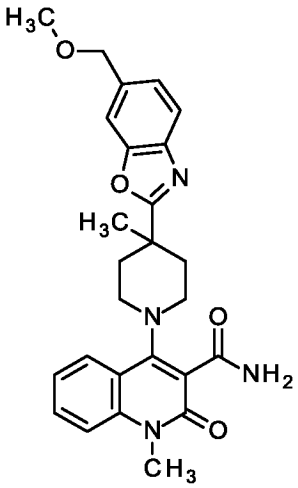
| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| | | | | 475 $[M+H]^+$ |
| 477 |  | 4-{4-[4-(2-метоксифенил)-1,3-тиазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид | Получали из промежуточного соединения 212 и промежуточного соединения 252 по аналогии с примером 52 | $^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]= 1.96 - 2.12 (m, 2H), 2.22 (br d, 2H), 3.16 - 3.29 (m, 3H), 3.42 (br d, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 7.05 (td, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.29 - 7.38 (m, 2H), 7.46 - 7.57 (m, 2H), 7.60 - 7.67 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.94 (dd, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.20 (dd, 1H).<br>ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.23 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 475 $[M+H]^+$ |
| 478 |  | 1-метил-4-{4-[4-(4-метилфенил)-1,3-тиазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид | Получали из промежуточного соединения 213 и промежуточного соединения 252 по аналогии с примером 52 | $^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]= 2.03 (qd, 2H), 2.21 (br d, 2H), 2.30 - 2.38 (m, 3H), 3.15 - 3.31 (m, 3H), 3.42 (br d, 2H), 3.59 (s, 3H), 7.25 (d, 2H), 7.29 - 7.36 (m, 1H), 7.47 - 7.55 (m, 2H), 7.60 - 7.67 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.84 - 7.90 (m, 2H), 7.92 - 7.97 (m, 1H).<br>ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.28 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 459 $[M+H]^+$ |
| 479 |  | 1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-7-[(оксан-4-ил)окси]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид | Получали из соединения примера 382 по аналогии с примером 450 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.58 - 1.69 (m, 2 H), 1.99 - 2.14 (m, 4 H), 2.15 - 2.24 (m, 2 H), 2.40 - 2.46 (m, 3 H), 3.13 - 3.25 (m, 3 H), 3.35 - 3.41 (m, 2 H), 3.48 - 3.54 (m, 2 H), 3.54 - 3.54 (m, 1 H), 3.55 - 3.59 (m, 3 H), 3.82 - 3.93 (m, 2 H), 4.75 - 4.87 (m, 1 H), 6.92 - 7.07 (m, 2 H), 7.14 - 7.23 (m, 1 H), 7.36 - 7.47 (m, 1 H), 7.50 - |

| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| | | | | 7.53 (m, 1 H), 7.55 - 7.60 (m, 1 H), 7.60 - 7.66 (m, 1 H), 7.79 - 7.85 (m, 1 H) |
| 480 |  | 7-(2-метоксиэтокси)-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид | Получали из соединения примера 383 по аналогии с примером 450 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.99 - 2.14 (m, 2 H), 2.15 - 2.26 (m, 2 H), 2.40 - 2.46 (m, 3 H), 3.11 - 3.26 (m, 3 H), 3.51 - 3.61 (m, 3 H), 3.67 - 3.74 (m, 2 H), 4.21 - 4.30 (m, 2 H), 6.88 - 7.00 (m, 2 H), 7.15 - 7.24 (m, 1 H), 7.37 - 7.47 (m, 1 H), 7.50 - 7.54 (m, 1 H), 7.54 - 7.60 (m, 1 H), 7.61 - 7.67 (m, 1 H), 7.77 - 7.86 (m, 1 H) |
| 481 |  | 1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-7-{[оксиран-2-ил]метокси}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид | Получали из соединения примера 384 по аналогии с примером 450 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.01 - 2.15 (m, 2 H), 2.15 - 2.27 (m, 2 H), 2.40 - 2.45 (m, 3 H), 2.73 - 2.81 (m, 1 H), 2.83 - 2.92 (m, 1 H), 3.11 - 3.24 (m, 3 H), 3.37 - 3.42 (m, 2 H), 3.53 - 3.59 (m, 3 H), 3.91 - 4.06 (m, 1 H), 4.46 - 4.54 (m, 1 H), 6.90 - 7.04 (m, 2 H), 7.11 - 7.24 (m, 1 H), 7.40 - 7.47 (m, 1 H), 7.49 - 7.54 (m, 1 H), 7.55 - 7.60 (m, 1 H), 7.61 - 7.71 (m, 1 H), 7.78 - 7.88 (m, 1 H) |
| 482 |  | (*рац*)-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид | Получали из соединения примера 379 по аналогии с примером 450 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.97 - 2.13 (m, 3 H), 2.14 - 2.24 (m, 2 H), 2.24 - 2.36 (m, 1 H), 2.41 - 2.45 (m, 3 H), 3.13 - 3.26 (m, 3 H), 3.51 - 3.61 (m, 3 H), 3.73 - 3.81 (m, 1 H), 3.82 - 3.91 (m, 2 H), 3.91 - 3.99 (m, 1 H), 5.18 - 5.34 (m, 1 H), 6.83 - 7.03 (m, 2 H), 7.12 - |

| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| | | | | 7.25 (m, 1 H), 7.39 - 7.45 (m, 1 H), 7.49 - 7.54 (m, 1 H), 7.55 - 7.60 (m, 1 H), 7.60 - 7.70 (m, 1 H), 7.80 - 7.88 (m, 1 H) |
| 483 |  | (-)-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид, Энантиомер 1 | Получали из соединения примера 380 по аналогии с примером 450 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.97 - 2.32 (m, 6 H), 3.14 - 3.26 (m, 3 H), 3.51 - 3.61 (m, 3 H), 3.70 - 4.00 (m, 4 H), 5.18 - 5.31 (m, 1 H), 6.85 - 6.99 (m, 2 H), 7.14 - 7.23 (m, 1 H), 7.38 - 7.47 (m, 1 H), 7.49 - 7.54 (m, 1 H), 7.55 - 7.60 (m, 1 H), 7.60 - 7.68 (m, 1 H), 7.79 - 7.88 (m, 1 H). Оптическое вращение: $[\alpha]_D$ = -5.6° (c = 6 мг/мл, хлороформ) |
| 484 |  | (+)-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид, Энантиомер 2 | Получали из соединения примера 381 по аналогии с примером 450 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.97 - 2.32 (m, 6 H), 3.14 - 3.26 (m, 3 H), 3.51 - 3.61 (m, 3 H), 3.70 - 4.00 (m, 4 H), 5.18 - 5.31 (m, 1 H), 6.85 - 6.99 (m, 2 H), 7.14 - 7.23 (m, 1 H), 7.38 - 7.47 (m, 1 H), 7.49 - 7.54 (m, 1 H), 7.55 - 7.60 (m, 1 H), 7.60 - 7.68 (m, 1 H), 7.79 - 7.88 (m, 1 H). Оптическое вращение: $[\alpha]_D$ = +4.1° (c = 5 мг/мл, хлороформ) |

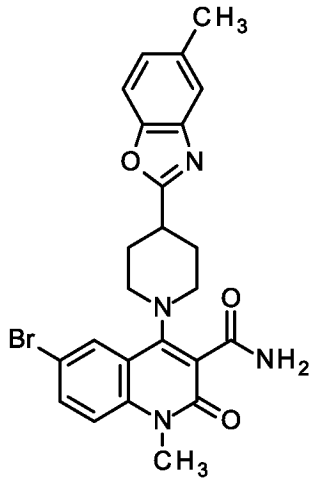
| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| 485 |  | 1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-7-[(оксетан-3-ил)окси]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид | Получали из соединения примера 385 по аналогии с примером 450 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.00 - 2.14 (m, 3 H), 2.14 - 2.24 (m, 2 H), 2.38 - 2.45 (m, 3 H), 3.11 - 3.25 (m, 3 H), 3.47 - 3.64 (m, 3 H), 4.44 - 4.69 (m, 2 H), 4.73 - 5.06 (m, 2 H), 5.39 - 5.57 (m, 1 H), 6.67 - 6.92 (m, 2 H), 7.10 - 7.28 (m, 1 H), 7.37 - 7.46 (m, 1 H), 7.46 - 7.53 (m, 1 H), 7.54 - 7.60 (m, 1 H), 7.60 - 7.71 (m, 1 H), 7.77 - 7.91 (m, 1 H) |
| 486 |  | 4-[4-(5-метокси-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид | Получали из соединения примера 386 по аналогии с примером 450 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.00 - 2.16 (m, 2 H), 2.17 - 2.27 (m, 2 H), 3.15 - 3.26 (m, 3 H), 3.37 (br s, 2 H), 3.59 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 6.92 - 6.98 (m, 1 H), 7.23 - 7.35 (m, 2 H), 7.46 - 7.56 (m, 2 H), 7.57 - 7.72 (m, 3 H), 7.87 - 7.97 (m, 1 H) |

| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| 487 |  | 1-метил-2-оксо-4-(4-{5-[(оксолан-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}пиперидин-1-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид | Получали из соединения примера 387 по аналогии с примером 450 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.58 - 1.76 (m, 1 H), 1.77 - 1.95 (m, 2 H), 1.95 - 2.15 (m, 3 H), 2.16 - 2.26 (m, 2 H), 3.11 - 3.25 (m, 3 H), 3.35 - 3.44 (m, 2 H), 3.59 (s, 3 H), 3.64 - 3.73 (m, 1 H), 3.76 - 3.84 (m, 1 H), 3.91 - 4.04 (m, 2 H), 4.12 - 4.22 (m, 1 H), 6.90 - 6.99 (m, 1 H), 7.23 - 7.36 (m, 2 H), 7.44 - 7.55 (m, 2 H), 7.59 (d, 3 H), 7.89 - 7.97 (m, 1 H) |
| 488 |  | 4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)-4-фторпиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид | Получали из соединения примера 389 по аналогии с примером 450 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.42 - 2.72 (m, 4 H), 3.23 - 3.32 (m, 1 H), 3.41 - 3.50 (m, 1 H), 3.60 (s, 1 H), 7.29 - 7.34 (m, 1 H), 7.42 - 7.49 (m, 1 H), 7.50 - 7.57 (m, 1 H), 7.61 - 7.67 (m, 1 H), 7.69 - 7.75 (m, 1 H), 7.83 - 7.89 (m, 1 H), 7.97 (dd, 1 H).<br>ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.04 мин; МС (ЭРИ - отрицат.): m/z = 419 $[M-H]^-$ |
| 489 |  | 4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)-4-метоксипиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид | Получали из соединения примера 390 по аналогии с примером 450 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.29 - 2.38 (m, 2 H), 2.42 - 2.48 (m, 2 H), 3.11 (s, 3 H), 3.13 - 3.22 (m, 2 H), 3.37 - 3.45 (m, 2 H), 3.58 (s, 3 H), 7.28 - 7.32 (m, 1 H), 7.41 - 7.53 (m, 4 H), 7.60 - 7.67 (m, 2 H), 7.79 - 7.85 (m, 2 H), 7.93 (dd, 1 H).<br>ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.07 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = |

| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| | | | | 433 $[M+H]^+$ |
| 490 |  | 4-{4-[5-(метоксиметил)-1,3-бензоксазол-2-ил]-4-метилпиперидин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид | Получали из соединения примера 391 по аналогии с примером 450 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.47 (s, 3 H), 1.89 - 2.09 (m, 2 H), 3.03 - 3.17 (m, 2 H), 3.30 (s, 4 H), 3.57 (s, 3 H), 4.52 (s, 2 H), 7.25 - 7.37 (m, 2 H), 7.37 - 7.44 (m, 1 H), 7.48 - 7.53 (m, 1 H), 7.54 - 7.59 (m, 1 H), 7.69 (s, 3 H), 7.90 - 8.03 (m, 1 H) |
| 491 |  | 4-{4-[6-(метоксиметил)-1,3-бензоксазол-2-ил]-4-метилпиперидин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид | Получали из соединения примера 392 по аналогии с примером 450 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.42 - 1.50 (m, 3 H), 1.94 - 2.07 (m, 2 H), 3.05 - 3.17 (m, 2 H), 3.26 - 3.32 (m, 5 H), 3.57 (s, 3 H), 4.53 (s, 2 H), 7.25 - 7.36 (m, 2 H), 7.38 - 7.46 (m, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.55 - 7.59 (m, 1 H), 7.66 (d, 2 H), 7.71 (d, 1 H), 7.93 (d, 1 H) |

**Пример 492**

**6-бром-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид**

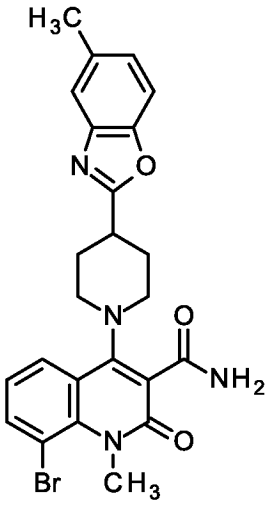


350 мг 6-бром-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (пример 396), 41 мг ацетата палладия(II) и 217 мг ацетальдоксима перемешивали в 15 мл этанола в течение 2 ч при 80°C. Реакционную смесь разбавляли водой, два раза экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои сушили сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0-10%) с получением 130 мг указанного в заголовке соединения.

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.96 - 2.12 (m, 2 H), 2.18 - 2.28 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 3.09 - 3.27 (m, 3 H), 3.57 (s, 3 H), 7.10 - 7.22 (m, 1 H), 7.45 - 7.61 (m, 4 H), 7.71 - 7.82 (m, 2 H), 7.93 - 8.01 (m, 1 H).

**Пример 493**

**8-бром-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид**

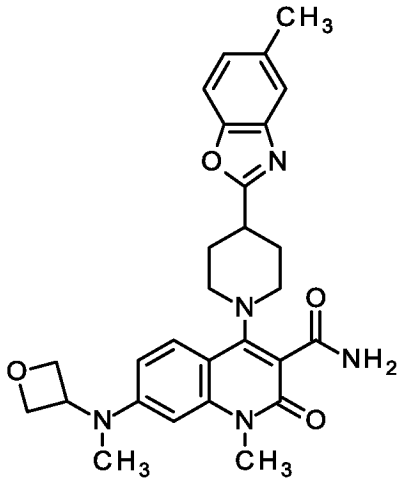


5.88 мг ацетата палладия(II) (26.2 мкмоль) добавляли к суспензии 50 мг 8-бром-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (105 мкмоль, пример 397) и 64 мкл ацетальдоксима (1.0 ммоль, CAS 107-29-9) в 1.6 мл этанола и смесь перемешивали в течение ночи в атмосфере азота при 80°C. В связи с тем, что наблюдалось неполное превращение, добавляли еще две партии ацетата Pd(II) и ацетальдоксима, и перемешивание продолжали при 80°C. Реакционную смесь фильтровали через целит, промывали с помощью EtOH и упаривали. Сырой продукт очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ и получали продукт с выходом 13% (6.6 мг).

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.03 - 2.15 (m, 2 H), 2.17 - 2.25 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 3.13 - 3.27 (m, 3 H), 3.34 - 3.40 (m, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 7.18 (dd, 1 H), 7.24 (t, 1 H), 7.49 - 7.56 (m, 2 H), 7.57 (d, 1 H), 7.73 (d, 1 H), 7.90 (dd, 1 H), 7.94 (dd, 1 H).

**Пример 494**

**1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-7-[метил(оксетан-3-ил)амино]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид**

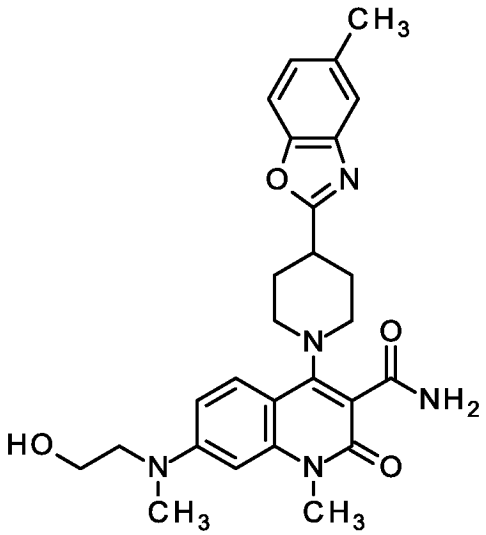


70 мг 1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-7-[метил(оксетан-3-ил)амино]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (пример 398), 8 мг ацетата палладия(II) и 43 мг ацетальдоксима перемешивали в 3 мл этанола в течение 3 ч при 90°C. Реакционную смесь разбавляли водой, два раза экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои сушили сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0-10%) с получением 50 мг указанного в заголовке соединения.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.98 - 2.11 (m, 2 H), 2.13 - 2.26 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 3.03 (s, 3 H), 3.09 - 3.22 (m, 3 H), 3.54 (s, 3 H), 4.66 (s, 2 H), 4.84 (s, 2 H), 4.90 - 5.02 (m, 1 H), 6.36 - 6.45 (m, 1 H), 6.66 - 6.73 (m, 1 H), 7.14 - 7.21 (m, 1 H), 7.32 - 7.38 (m, 1 H), 7.47 - 7.54 (m, 1 H), 7.54 - 7.60 (m, 2 H), 7.64 - 7.73 (m, 1 H).

**Пример 495**

**7-[(2-гидроксиэтил)(метил)амино]-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид**

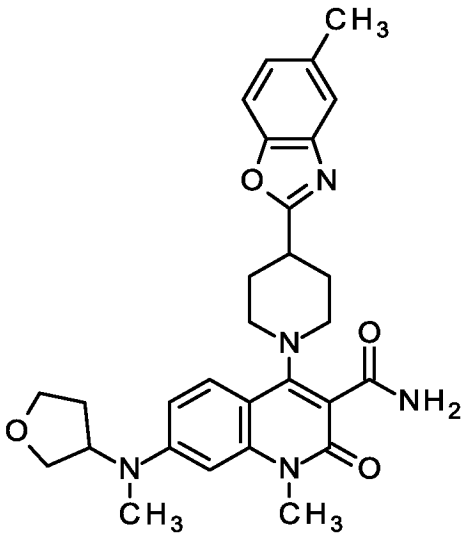


30 мг 7-[(2-гидроксиэтил)(метил)амино]-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (пример 399), 4 мг ацетата палладия(II) и 19 мг ацетальдоксима перемешивали в 3 мл этанола в течение 4 ч при 90°C. Реакционную смесь разбавляли водой, два раза экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои сушили сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0-10%) с получением 25 мг указанного в заголовке соединения.

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.96 - 2.12 (m, 2 H), 2.14 - 2.24 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 3.07 (s, 3 H), 3.12 - 3.24 (m, 3 H), 3.53 (s, 5 H), 3.56 - 3.66 (m, 2 H), 4.69 - 4.80 (m, 1 H), 6.27 - 6.47 (m, 1 H), 6.64 - 6.82 (m, 1 H), 7.08 - 7.22 (m, 1 H), 7.26 - 7.36 (m, 1 H), 7.46 - 7.54 (m, 1 H), 7.57 (d, J=8.11 Гц, 2 H), 7.62 - 7.72 (m, 1 H).

**Пример 496**

**1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-7-[метил(оксолан-3-ил)амино]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид, Энантиомер 1**



40 мг 1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-7-[метил(оксолан-3-ил)амино]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (пример 400), 4.5 мг ацетата палладия(II) и 48 мг ацетальдоксима перемешивали в 3.8 мл этанола в течение 4 ч при 90°C. Реакционную смесь разбавляли водой, два раза экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои сушили сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0-10%) с получением 18 мг рацемического 1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-7-[метил(оксолан-3-ил)амино]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамида. Это вещество подвергали хиральному ВЭЖХ разделению: прибор: PrepCon Labomatic HPLC; колонка: YMC Cellulose SB, 5 мк, 250x30; элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: ацетонитрил + 0.1 об.% диэтиламина; изократический режим: 60%A + 40%B; поток: 50 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм.

Получали 6 мг указанного в заголовке соединения.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.80 - 1.92 (m, 1 H), 2.00 - 2.13 (m, 2 H), 2.14 - 2.24 (m, 2 H), 2.39 - 2.45 (m, 3 H), 2.85 - 2.96 (m, 3 H), 3.11 - 3.27 (m, 3 H), 3.34 - 3.40 (m, 2 H), 3.53 - 3.58 (m, 3 H), 3.59 - 3.72 (m, 1 H), 3.74 - 3.86 (m, 2 H), 3.92 - 4.04 (m, 1 H), 4.68 - 4.85 (m, 1 H), 6.46 - 6.62 (m, 1 H), 6.82 - 6.96 (m, 1

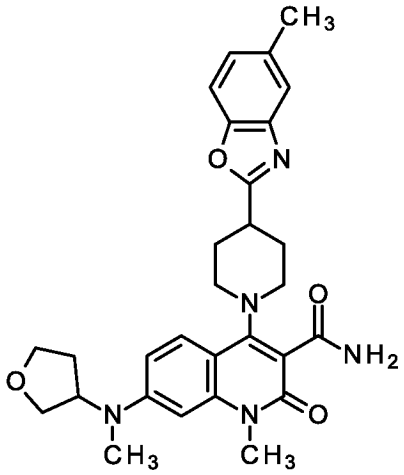
H), 7.12 - 7.25 (m, 1 H), 7.27 - 7.39 (m, 1 H), 7.48 - 7.63 (m, 3 H), 7.64 - 7.74 (m, 1 H).

Аналитическая хиральная ВЭЖХ: $R_t$ = 5.05 мин.

Прибор: Waters Alliance 2695; колонка: YMC Cellulose SB, 3 мк, 100x4.6; элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: ацетонитрил; изократический режим: 60%A + 40%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм.

**Пример 497**

**1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-7-[метил(оксолан-3-ил)амино]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид, энантиомер 2**



Хиральное разделение 18 мг рацемического 1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-7-[метил(оксолан-3-ил)амино]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамида в примере 496 приводило к 3 мг указанного в заголовке соединения.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.80 - 1.92 (m, 1 H), 2.00 - 2.13 (m, 2 H), 2.14 - 2.24 (m, 2 H), 2.39 - 2.45 (m, 3 H), 2.85 - 2.96 (m, 3 H), 3.11 - 3.27 (m, 3 H), 3.34 - 3.40 (m, 2 H), 3.53 - 3.58 (m, 3 H), 3.59 - 3.72 (m, 1 H), 3.74 - 3.86 (m, 2 H), 3.92 - 4.04 (m, 1 H), 4.68 - 4.85 (m, 1 H), 6.46 - 6.62 (m, 1 H), 6.82 - 6.96 (m, 1 H), 7.12 - 7.25 (m, 1 H), 7.27 - 7.39 (m, 1 H), 7.48 - 7.63 (m, 3 H), 7.64 - 7.74 (m, 1 H).

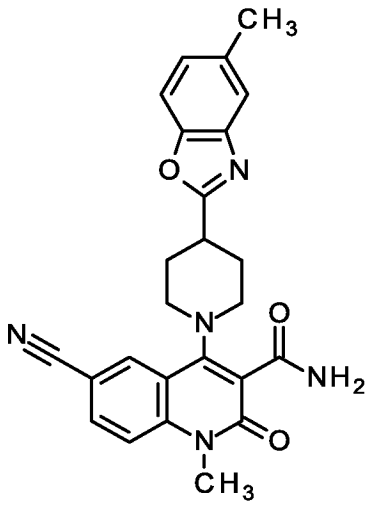
Аналитическая хиральная ВЭЖХ: $R_t$ = 5.87 мин.

Прибор: Waters Alliance 2695; колонка: YMC Cellulose SB, 3 мк, 100x4.6;

элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: ацетонитрил; изократический режим: 60%A + 40%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм.

**Пример 498**

**6-циано-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид**

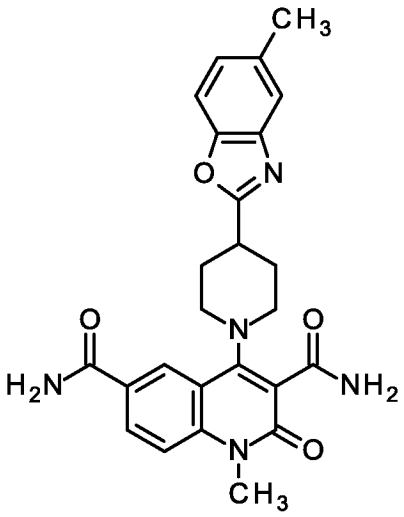


Смесь 100 мг 6-бром-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамида (пример 492), 5.3 мг димера палладий(π-циннамил)хлорида (CAS 12131-44-1), 28.4 мг цианида цинка (CAS 557-21-1), 5.6 мг 1,1'-бис(дифенилфосфанил)ферроцена и 0.07 мл N,N-диизопропилэтиламина в 3 мл N,N-диметилацетамида перемешивали при 120°C в течение 9 часов. По прошествии этого времени добавляли воду, и смесь экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали водой и соляным раствором, и сушили над сульфатом натрия. После упаривания растворителя остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0–10 %) с получением 40 мг указанного в заголовке соединения.

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.02 - 2.29 (m, 4 H), 2.42 (s, 3 H), 3.11 - 3.27 (m, 3 H), 3.61 (s, 3 H), 7.12 - 7.22 (m, 1 H), 7.50 - 7.54 (m, 1 H), 7.55 - 7.62 (m, 2 H), 7.66 - 7.72 (m, 1 H), 7.73 - 7.81 (m, 1 H), 8.00 - 8.07 (m, 1 H), 8.23 (d, 1 H).

**Пример 499**

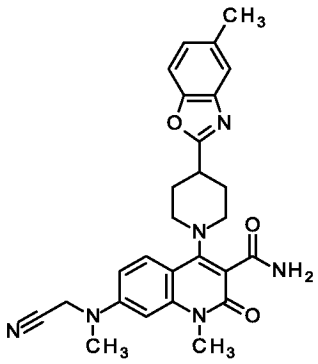
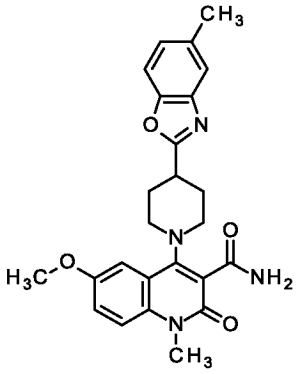
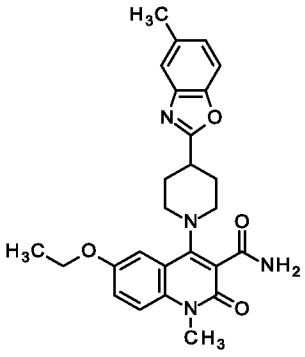
**1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3,6-дикарбоксамид**

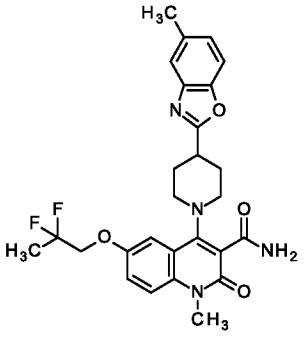
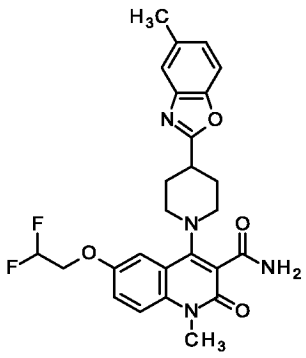
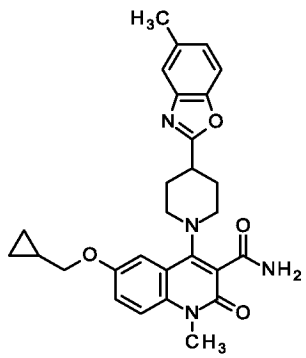


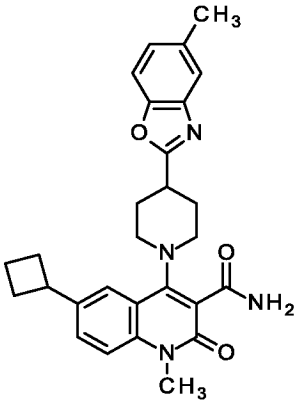
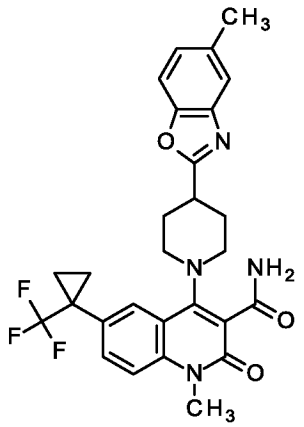
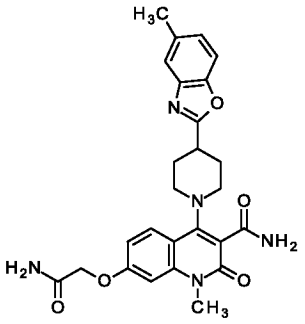
52 мг 1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3,6-дикарбонитрила (пример 403), 7 мг ацетата палладия(II) и 72 мг ацетальдоксима перемешивали в 5 мл этанола в течение 4 ч при 90°C. Реакционную смесь разбавляли водой, два раза экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои сушили сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0-3%) с получением 20 мг указанного в заголовке соединения.

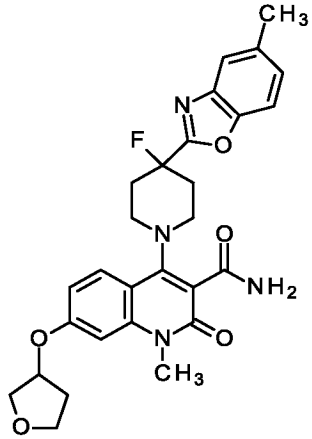
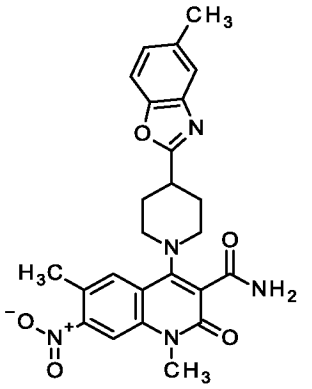
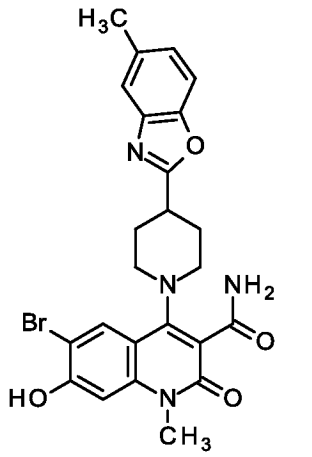
$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.09 - 2.29 (m, 4 H), 2.42 - 2.45 (m, 3 H), 3.16 - 3.28 (m, 3 H), 3.39 - 3.48 (m, 2 H), 3.57 - 3.65 (m, 3 H), 7.10 - 7.29 (m, 1 H), 7.39 - 7.48 (m, 1 H), 7.49 - 7.66 (m, 4 H), 7.68 - 7.78 (m, 1 H), 8.04 - 8.17 (m, 2 H), 8.39 - 8.46 (m, 1 H).

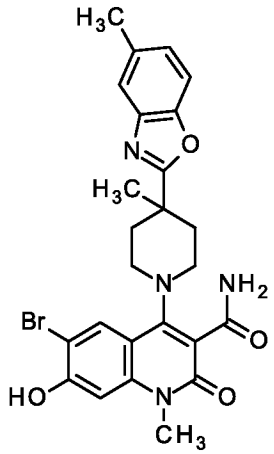
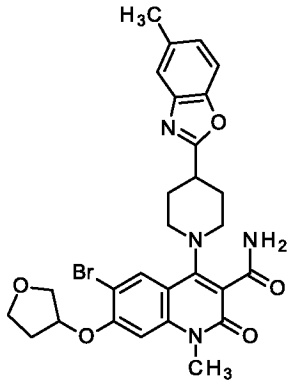
**Таблица 24:** Соединения получали, как указано в ссылке

| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| 500 |  | 7-[(цианометил)(метил)амино]-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид | Получали из соединения примера 401 по аналогии с примером 450 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.03 - 2.16 (m, 2 H), 2.23 - 2.31 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 3.15 (s, 3 H), 3.48 - 3.59 (m, 6 H), 3.70 - 3.79 (m, 2 H), 4.09 (s, 2 H), 6.37 (d, 1 H), 6.69 (dd, 1 H), 7.15 - 7.22 (m, 2 H), 7.46 - 7.50 (m, 1 H), 7.50 - 7.54 (m, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.65 (d, 1 H) |
| 501 |  | 6-метокси-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид | Получали из соединения примера 402 по аналогии с примером 450 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.99 - 2.14 (m, 2 H), 2.19 - 2.30 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 3.14 - 3.27 (m, 3 H), 3.36 - 3.45 (m, 2 H), 3.57 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 7.15 - 7.21 (m, 1 H), 7.27 (dd, 1 H), 7.34 (d, 1 H), 7.46 - 7.53 (m, 3 H), 7.57 (d, 1 H), 7.69 (br s, 1 H) |
| 502 |  | 6-этокси-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид | Получали из соединения примера 405 по аналогии с примером 450 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.37 (t, 3 H), 1.94 - 2.11 (m, 2 H), 2.24 (br dd, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 3.12 - 3.27 (m, 3 H), 3.35 - 3.45 (m, 2 H), 3.57 (s, 3 H), 4.10 (q, 2 H), 7.18 (dd, 1 H), 7.26 (dd, 1 H), 7.33 (d, 1 H), 7.47 (d, 2 H), 7.50 - 7.55 (m, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.68 (s, 1 H). ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.18 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 461 $[M+H]^+$ |

| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| 503 |  | 6-(2,2-дифторпропокси)-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид | Получали из соединения примера 406 по аналогии с примером 450 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.76 (t, 3 H), 2.02 - 2.15 (m, 2 H), 2.19 - 2.28 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 3.14 - 3.26 (m, 3 H), 3.39 (br d, 2 H), 3.58 (s, 3 H), 4.39 (t, 2 H), 7.15 - 7.21 (m, 1 H), 7.33 - 7.41 (m, 2 H), 7.51 (d, 3 H), 7.57 (d, 1 H), 7.70 (br s, 1 H). ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.20 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 511 $[M+H]^+$ |
| 504 |  | 6-(2,2-дифторэтокси)-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид | Получали из соединения примера 407 по аналогии с примером 450 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.01 - 2.14 (m, 2 H), 2.20 - 2.28 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 3.13 - 3.26 (m, 3 H), 3.39 (br d, 2 H), 3.58 (s, 3 H), 4.42 (td, 2 H), 6.26 - 6.60 (m, 1 H), 7.18 (dd, 1 H), 7.33 - 7.40 (m, 2 H), 7.51 (d, 3 H), 7.57 (d, 1 H), 7.70 (s, 1 H). ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.14 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 497 $[M+H]^+$ |
| 505 |  | 6-(циклопропилметокси)-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид | Получали из соединения примера 408 по аналогии с примером 450. | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 0.31 - 0.38 (m, 2 H), 0.52 - 0.64 (m, 2 H), 1.94 - 2.12 (m, 3 H), 2.19 - 2.27 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 3.13 - 3.27 (m, 3 H), 3.36 - 3.42 (m, 2 H), 3.57 (s, 3 H), 3.90 (d, 2 H), 7.18 (dd, 1 H), 7.28 (dd, 1 H), 7.33 (d, 1 H), 7.43 - 7.50 (m, 2 H), 7.52 (s, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.68 (br s, 1 H). ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.25 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 487 $[M+H]^+$ |

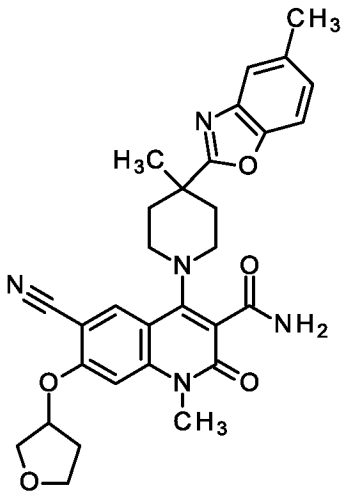
| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| 506 |  | 6-циклобутил-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид | Получали из соединения примера 409 по аналогии с примером 450 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.85 (s, 1 H), 1.93 - 2.07 (m, 2 H), 2.08 - 2.17 (m, 3 H), 2.21 - 2.28 (m, 2 H), 2.31 - 2.40 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 3.15 - 3.28 (m, 3 H), 3.40 (br d, 2 H), 3.57 (s, 3 H), 3.64 (quin, 1 H), 7.19 (dd, 1 H), 7.44 - 7.49 (m, 2 H), 7.49 - 7.54 (m, 2 H), 7.58 (d, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.70 (d, 1 H).<br>ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.36 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 471 $[M+H]^+$ |
| 507 |  | 1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-6-[1-(трифторметил)циклопропил]-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид | Получали из соединения примера 412 по аналогии с примером 450 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.19 (br s, 2 H), 1.38 - 1.44 (m, 2 H), 1.99 - 2.11 (m, 2 H), 2.26 (br dd, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 3.15 - 3.27 (m, 3 H), 3.40 (br d, 2 H), 3.59 (s, 3 H), 7.19 (dd, 1 H), 7.48 - 7.56 (m, 3 H), 7.58 (d, 1 H), 7.64 - 7.71 (m, 2 H), 7.96 (d, 1 H).<br>ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.31 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 525 $[M+H]^+$ |
| 508 |  | 7-(2-амино-2-оксоэтокси)-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид | Получали из соединения примера 413 по аналогии с примером 450 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.02 - 2.15 (m, 3 H), 2.16 - 2.26 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 3.12 - 3.26 (m, 3 H), 3.55 (s, 3 H), 4.59 (s, 2 H), 4.64 - 4.66 (m, 1 H), 6.96 (dd, 1H), 6.99 (d, 1 H), 7.15 - 7.21 (m, 1 H), 7.40 - 7.49 (m, 2 H), 7.50 - 7.54 (m, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.64 (bs, 2 H), 7.84 (d, 1 H).<br>ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 0.92 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 490 |

| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| | | | | $[M+H]^+$ |
| 509 |  | 4-[4-фтор-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид | Получали из соединения примера 417 по аналогии с примером 450 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.97 - 2.06 (m, 1 H), 2.24 - 2.35 (m, 1 H), 2.39 - 2.47 (m, 5 H), 2.54 - 2.65 (m, 1 H), 3.25 (br s, 2 H), 3.43 (br s, 2 H), 3.56 (s, 3 H), 3.78 (br d, 1 H), 3.82 - 3.91 (m, 2 H), 3.93 (d, 1 H), 5.25 (dd, 1 H), 6.89 - 6.94 (m, 2 H), 7.32 (dd, 1 H), 7.47 (br s, 1 H), 7.61 - 7.68 (m, 2 H), 7.71 (d, 1 H), 7.88 (d, 1 H).<br>ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.12 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 521 $[M+H]^+$ |
| 510 |  | 1,6-диметил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-7-нитро-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид | Получали из соединения примера 421 по аналогии с примером 450 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.06 - 2.18 (m, 2 H), 2.19 - 2.29 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 2.47 (s, 3 H), 3.17 - 3.28 (m, 6 H), 3.35 - 3.43 (m, 2 H), 7.19 (dd, 1 H), 7.51 - 7.54 (m, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.60 - 7.64 (m, 1 H), 7.81 (br d, 1 H), 7.94 - 7.99 (m, 2 H) |
| 511 |  | 6-бром-7-гидрокси-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид | Получали из соединения примера 422 по аналогии с примером 450 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.96 - 2.08 (m, 2 H), 2.22 (br dd, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 3.12 - 3.26 (m, 3 H), 3.46 - 3.51 (m, 3 H), 6.95 (s, 1 H), 7.18 (dd, 1 H), 7.45 (br s, 1 H), 7.51 - 7.54 (m, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.63 - 7.67 (m, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 11.09 - 11.18 (m, 1 H).<br>ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 0.68 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 511 $[M+H]^+$ |

| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| 512 |  | 6-бром-7-гидрокси-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид | Получали из соединения примера 423 по аналогии с примером 450 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.45 (s, 3 H), 1.85 - 2.00 (m, 2 H), 2.37 - 2.47 (m, 5 H), 3.07 (br t, 2 H), 3.22 - 3.30 (m, 2 H), 3.46 (s, 3 H), 6.94 (s, 1 H), 7.16 - 7.21 (m, 1 H), 7.37 (br s, 1 H), 7.54 (s, 2 H), 7.59 (d, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 11.12 (s, 1 H) |
| 513 |  | (*рац*)-6-бром-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид | Получали из соединения примера 424 по аналогии с примером 450 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.00 - 2.10 (m, 3 H), 2.17 - 2.26 (m, 2 H), 2.33 (s, 2 H), 2.42 (s, 4 H), 3.13 - 3.25 (m, 3 H), 3.60 (s, 3 H), 3.78 - 3.85 (m, 1 H), 3.85 - 3.92 (m, 2 H), 3.95 - 4.04 (m, 1 H), 5.39 - 5.44 (m, 1 H), 7.01 (s, 1 H), 7.18 (dd, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.51 - 7.54 (m, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.67 (br s, 1 H), 7.98 (s, 1 H).<br>ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.21 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 581 $[M+H]^+$ |

**Пример 514**

**(*рац*)-6-циано-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид**



23 мкл 3-бромоксолана (240 мкмоль) добавляли к суспензии 6-циано-7-гидрокси-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамида (95.0 мг, 201 мкмоль, промежуточное соединение 286) и 131 мг карбоната цезия (403 мкмоль) в 3.3 мл ДМФА в атмосфере азота, и смесь перемешивали в течение ночи при 85°C. В связи с тем, что наблюдалось неполное превращение, добавляли еще 1.2 экв. 3-бромоксолана и перемешивание продолжали при 85°C. Добавляли воду и этилацетат, и водн. слой экстрагировали этилацетатом 3x. Орг. слой промывали соляным раствором, фильтровали через водоотталкивающий фильтр и растворители упаривали. Сырой продукт очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ и получали продукт с выходом 63 мг.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.97 - 2.11 (m, 3 H), 2.30 - 2.39 (m, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 3.07 (br t, 2 H), 3.23 - 3.30 (m, 2 H), 3.59 (s, 3 H), 3.81 (br td, 1 H), 3.87 - 4.00 (m, 3 H), 5.48 (br dd, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 7.18 (dd, 1 H), 7.45 (br s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.59 (d, 2 H), 8.13 (s, 1 H).

(Сигналы частично перекрываются с сигналом ДМСО).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.13 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 542 $[M+H]^+$ .

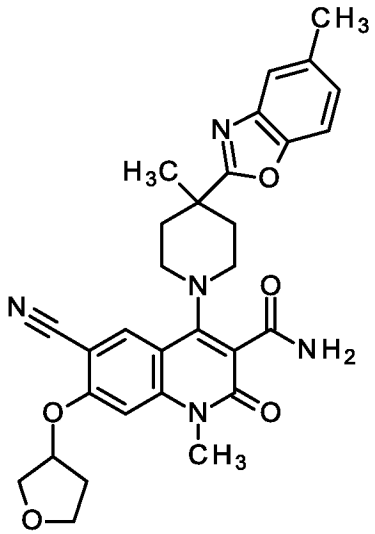
37 мг указанного в заголовке соединения разделяли на энантиомеры с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ:

Прибор: PrepCon Labomatic HPLC; колонка: YMC Cellulose SC 10 мк, 250x50; элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: ацетонитрил; градиент; поток: 150 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм.

Получали 13.7 мг энантиомера 1 (пример 515) и 13.5 мг энантиомера 2 (пример 516).

**Пример 515**

**6-циано-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид, энантиомер 1**



Для получения указанного в заголовке рацемического соединения см. пример 514. Разделение энантиомеров с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (метод - см. пример 514) приводило к получению 13.7 мг указанного в заголовке соединения.

Аналитическая хиральная ВЭЖХ: $R_t$ = 5.32 мин.

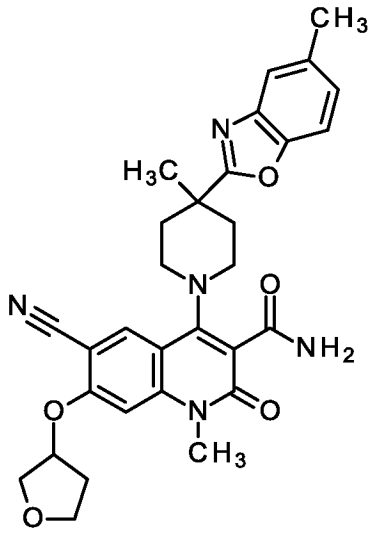
Прибор: Waters Alliance 2695; колонка: YMC Cellulose SC, 3 мк, 100x4.6;

элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: ацетонитрил; градиент; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.97 - 2.11 (m, 3 H), 2.30 - 2.39 (m, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 3.07 (br t, 2 H), 3.23 - 3.30 (m, 2 H), 3.59 (s, 3 H), 3.81 (br td, 1 H), 3.87 - 4.00 (m, 3 H), 5.48 (br dd, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 7.18 (dd, 1 H), 7.45 (br s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.59 (d, 2 H), 8.13 (s, 1 H).

**Пример 516**

**6-циано-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид, энантиомер 2**



Для получения указанного в заголовке рацемического соединения см. пример 514. Разделение энантиомеров с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (метод - см. пример 514) приводило к получению 13.5 мг указанного в заголовке соединения.

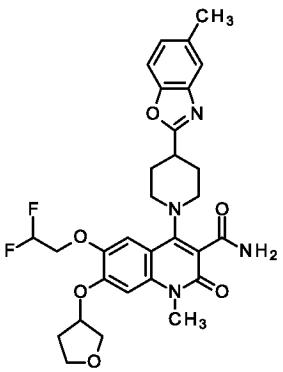
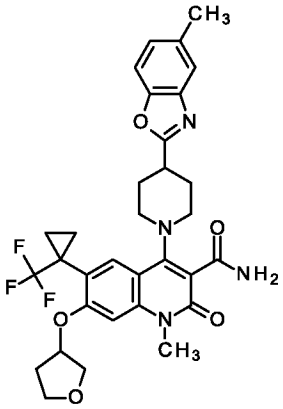
Аналитическая хиральная ВЭЖХ: $R_t$ = 6.23 мин.

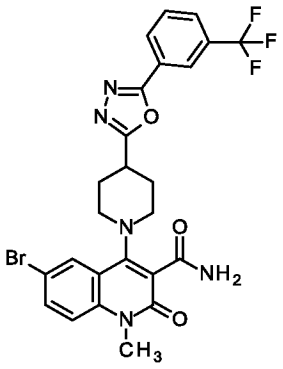
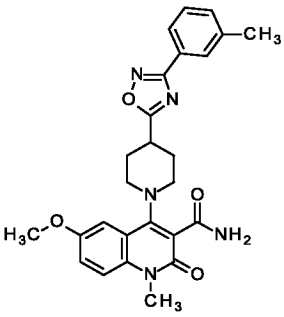
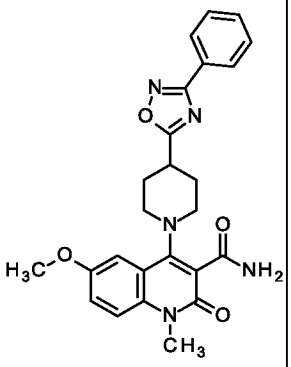
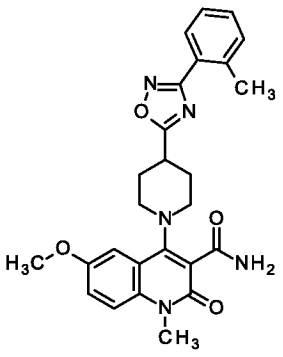
Прибор: Waters Alliance 2695; колонка: YMC Cellulose SC, 3 мк, 100x4.6;

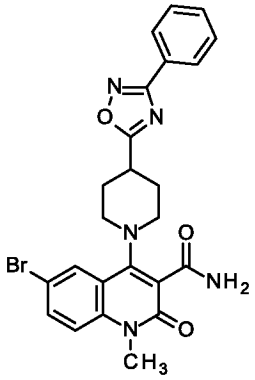
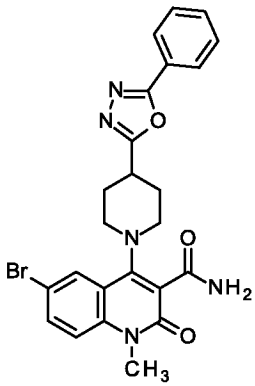
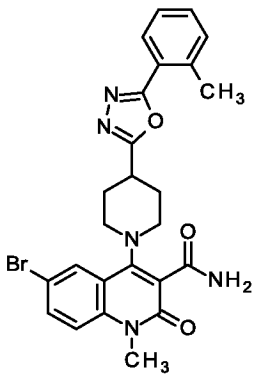
элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: ацетонитрил; градиент; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм

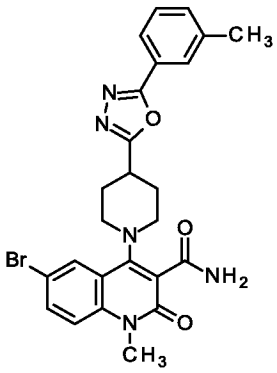
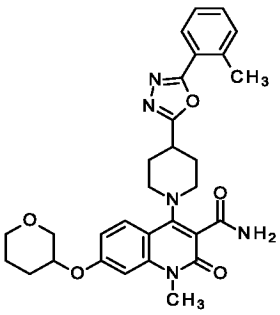
$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.97 - 2.11 (m, 3 H), 2.30 - 2.39 (m, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 3.07 (br t, 2 H), 3.23 - 3.30 (m, 2 H), 3.59 (s, 3 H), 3.81 (br td, 1 H), 3.87 - 4.00 (m, 3 H), 5.48 (br dd, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 7.18 (dd, 1 H), 7.45 (br s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.59 (d, 2 H), 8.13 (s, 1 H).

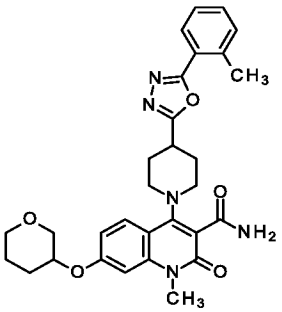
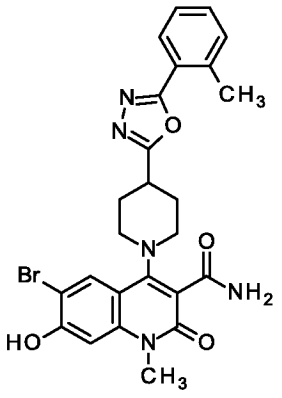
**Таблица 25:** Соединения получали, как указано в ссылке

| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| 517 |  | (*рац*)-6-(2,2-дифторэтокси)-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид | Получали из соединения примера 430 по аналогии с примером 450 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.00 - 2.13 (m, 3 H), 2.19 - 2.26 (m, 2 H), 2.27 - 2.35 (m, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 3.19 (br d, 3 H), 3.38 (br d, 2 H), 3.59 (s, 3 H), 3.79 (br d, 1 H), 3.85 - 3.91 (m, 2 H), 3.93 (d, 1 H), 4.35 (d, 2 H), 5.28 - 5.35 (m, 1 H), 6.24 - 6.55 (m, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 7.18 (dd, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.44 (br s, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.63 (br s, 1 H).<br>ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.13 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 583 $[M+H]^+$ |
| 518 |  | (*рац*)-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-6-[1-(трифторметил)циклопропил]-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид | Получали из соединения примера 434 по аналогии с примером 450 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.07 (br s, 2 H), 1.35 - 1.42 (m, 2 H), 1.96 - 2.10 (m, 3 H), 2.21 - 2.31 (m, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 3.15 - 3.27 (m, 3 H), 3.38 (br d, 2 H), 3.59 (s, 3 H), 3.80 - 3.88 (m, 3 H), 4.02 (dd, 1 H), 5.39 (br t, 1 H), 6.88 (s, 1 H), 7.19 (dd, 1 H), 7.45 (br d, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.63 (br s, 1 H), 7.84 (s, 1 H).<br>ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.30 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 611 $[M+H]^+$ |

| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| 519 |  | 6-бром-1-метил-2-оксо-4-(4-{5-[3-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-1-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид | Получали из соединения примера 435 по аналогии с примером 450 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.99 - 2.08 (m, 2 H), 2.21 - 2.31 (m, 2 H), 3.12 - 3.25 (m, 2 H), 3.34 - 3.44 (m, 4 H), 3.35 - 3.44 (m, 2 H), 3.36 - 3.41 (m, 2 H), 3.58 (s, 3 H), 7.51 (d, 1 H), 7.56 (bs, 1H), 7.75 (bs, 1 H), 7.79 (dd, 1 H), 7.87 (t, 1 H), 7.96 (d, 1 H), 8.00 - 8.07 (m, 1 H), 8.26 - 8.31 (m, 1 H), 8.32 - 8.37 (m, 1 H) |
| 520 |  | 6-метокси-1-метил-4-{4-[3-(3-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид | Получали из соединения примера 436 по аналогии с примером 450 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.00 - 2.14 (m, 2 H), 2.22 - 2.31 (m, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 3.14 - 3.25 (m, 2 H), 3.34 - 3.44 (m, 3 H), 3.58 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 7.28 (dd, 1 H), 7.34 (d, 1 H), 7.40 - 7.51 (m, 4 H), 7.68 - 7.74 (m, 1 H), 7.81 - 7.87 (m, 2 H) |
| 521 |  | 6-метокси-1-метил-2-оксо-4-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид | Получали из соединения примера 437 по аналогии с примером 450 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.01 - 2.15 (m, 2 H), 2.22 - 2.31 (m, 2 H), 3.15 - 3.25 (m, 2 H), 3.34 - 3.44 (m, 3 H), 3.58 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 7.28 (dd, 1 H), 7.34 (d, 1 H), 7.49 (d, 2 H), 7.55 - 7.63 (m, 3 H), 7.70 (s, 1 H), 8.02 - 8.06 (m, 2 H) |
| 522 |  | 6-метокси-1-метил-4-{4-[3-(2-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид | Получали из соединения примера 438 по аналогии с примером 450 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.01 - 2.15 (m, 2 H), 2.22 - 2.31 (m, 2 H), 2.57 (s, 3 H), 3.15 - 3.26 (m, 2 H), 3.34 - 3.45 (m, 3 H), 3.57 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 7.28 (dd, 1 H), 7.34 (d, 1 H), 7.36 - 7.53 (m, 5 H), 7.70 (s, 1 H), 7.95 (dd, 1 H) |

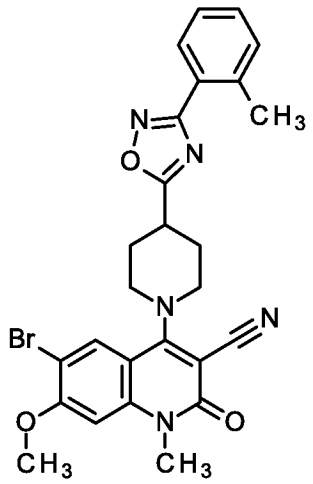
| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| | | | | |
| 523 |  | 6-бром-1-метил-2-оксо-4-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид | Получали из соединения примера 440 по аналогии с примером 450 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.01 - 2.14 (m, 2 H), 2.22 - 2.30 (m, 2 H), 3.14 - 3.24 (m, 2 H), 3.35 - 3.43 (m, 3 H), 3.58 (s, 3 H), 7.51 (d, 1 H), 7.55 - 7.62 (m, 4 H), 7.71 - 7.76 (m, 1 H), 7.72 - 7.83 (m, 2 H), 7.79 (dd, 1 H), 7.97 (d, 1 H), 8.04 (dd, 2 H) |
| 524 |  | 6-бром-1-метил-2-оксо-4-[4-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид | Получали из соединения примера 441 по аналогии с примером 450 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.98 - 2.11 (m, 2 H), 2.20 - 2.30 (m, 2 H), 3.14 - 3.23 (m, 2 H), 3.24 - 3.31 (m, 1 H), 3.34 - 3.43 (m, 2 H), 3.58 (s, 3 H), 7.51 (d, 1 H), 7.54 - 7.58 (m, 1 H), 7.58 - 7.67 (m, 3 H), 7.73 - 7.76 (m, 1 H), 7.79 (dd, 1 H), 7.97 (d, 1 H), 8.03 (dd, 2 H) |
| 525 |  | 6-бром-1-метил-4-{4-[5-(2-метилфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид | Получали из соединения примера 442 по аналогии с примером 450 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.03 - 2.10 (m, 3 H), 2.22 - 2.31 (m, 2 H), 2.63 (s, 3 H), 3.14 - 3.24 (m, 2 H), 3.28 - 3.32 (m, 1 H), 3.35 - 3.42 (m, 2 H), 3.58 (s, 3 H), 7.36 - 7.54 (m, 4 H), 7.54 - 7.59 (m, 1 H), 7.74 (bs, 1 H), 7.78 (dd, 1 H), 7.90 - 7.95 (m, 1 H), 7.96 (d, 1 H) |

| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| 526 |  | 6-бром-1-метил-4-{4-[5-(3-метилфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид | Получали из соединения примера 443 по аналогии с примером 450 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.00 - 2.10 (m, 4 H), 2.21 - 2.30 (m, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 3.14 - 3.23 (m, 2 H), 3.24 - 3.30 (m, 1 H), 3.35 - 3.43 (m, 2 H), 3.57 (s, 3 H), 7.42 - 7.59 (m, 4 H), 7.72 - 7.87 (m, 4 H), 7.95 - 7.99 (m, 1 H) |
| 527 |  | 1-метил-4-{4-[5-(2-метилфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-7-[(оксан-3-ил)окси]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид, Энантиомер 1 | *рац*-1-метил-4-{4-[5-(2-метилфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-7-{[оксан-3-ил]окси}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид получали из соединения примера 446 по аналогии с примером 450. Хиральное разделение: прибор: PrepCon Labomatic HPLC; колонка: YMC Cellulose SB, 5 мк, 250x30; элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: ацетонитрил + 0.1 об.% диэтиламина; изократический режим: 70%A + 30%B; поток: 50 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.99 - 2.13 (m, 3 H), 2.16 - 2.26 (m, 2 H), 2.63 (s, 3 H), 3.13 - 3.23 (m, 2 H), 3.23 - 3.30 (m, 1 H), 3.34 - 3.43 (m, 3 H), 3.51 - 3.60 (m, 5 H), 3.60 - 3.68 (m, 1 H), 3.85 (dd, 1 H), 4.59 - 4.67 (m, 1 H), 6.92 - 7.00 (m, 2 H), 7.38 - 7.48 (m, 3 H), 7.48 - 7.54 (m, 1 H), 7.60 - 7.67 (m, 1 H), 7.83 (d, 1 H), 7.93 (dd, 1 H). Хиральная аналитическая ВЭЖХ: $R_t$ = 4.78 мин, прибор: Waters Alliance 2695; колонка: YMC Cellulose SB, 3 мк, 100x4.6; элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: ацетонитрил; изократический режим: 70%A + 30%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм |

| Пример | Структура | Название по номенклатуре IUPAC | Исходные вещества | Аналитические данные |
|---|---|---|---|---|
| 528 |  | 1-метил-4-{4-[5-(2-метилфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-7-[(оксан-3-ил)окси]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид, Энантиомер 2 | *рац*-1-метил-4-{4-[5-(2-метилфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-7-{[оксан-3-ил]окси}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид, полученный из соединения примера 446 по аналогии с примером 450. Хиральное разделение: прибор: PrepCon Labomatic HPLC; колонка: YMC Cellulose SB, 5 мк, 250x30; элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: ацетонитрил + 0.1 об.% диэтиламина; изократический режим: 70%A + 30%B; поток: 50 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.99 - 2.13 (m, 3 H), 2.16 - 2.26 (m, 2 H), 2.63 (s, 3 H), 3.13 - 3.23 (m, 2 H), 3.23 - 3.30 (m, 1 H), 3.34 - 3.43 (m, 3 H), 3.51 - 3.60 (m, 5 H), 3.60 - 3.68 (m, 1 H), 3.85 (dd, 1 H), 4.59 - 4.67 (m, 1 H), 6.92 - 7.00 (m, 2 H), 7.38 - 7.48 (m, 3 H), 7.48 - 7.54 (m, 1 H), 7.60 - 7.67 (m, 1 H), 7.83 (d, 1 H), 7.93 (dd, 1 H). Хиральная аналитическая ВЭЖХ: $R_t$ = 6.03 мин, прибор: Waters Alliance 2695; колонка: YMC Cellulose SB, 3 мк, 100x4.6; элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: ацетонитрил; изократический режим: 70%A + 30%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм |
| 529 |  | 6-бром-7-гидрокси-1-метил-4-{4-[5-(2-метилфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид | Получали из соединения примера 445 по аналогии с примером 450 | $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.99 - 2.09 (m, 2 H), 2.19 - 2.29 (m, 2 H), 2.62 - 2.63 (s, 3 H), 3.13 - 3.23 (m, 3 H), 3.47 - 3.54 (m+s, 4 H), 6.91 - 6.99 (m, 1 H), 7.38 - 7.56 (m, 5 H), 7.62 - 7.68 (m, 1 H), 7.89 - 7.97 (m, 2 H). ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 0.64 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 538 $[M+H]^+$ |

**Пример 530**

**6-бром-7-метокси-1-метил-4-{4-[3-(2-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**

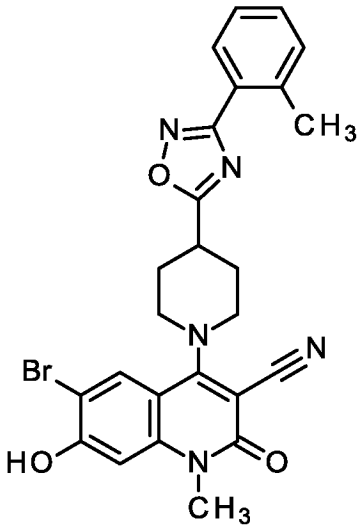


Раствор 500 мг 6-бром-4-хлор-7-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (промежуточное соединение 264), 545 мг соли 4-[3-(2-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидина с трифторуксусной кислотой (промежуточное соединение 248) и 0.43 мл триэтиламина в 27 мл 2-пропанола перемешивали в течение 5 ч при 90°C. По прошествии этого времени добавляли воду, и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу промывали водой и соляным раствором, и сушили над сульфатом натрия. После упаривания растворителя остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0–3 %). Получали 160 мг указанного в заголовке соединения.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.04 - 2.17 (m, 5 H), 2.27 - 2.36 (m, 2 H), 2.54 - 2.60 (m, 3 H), 3.48 - 3.69 (m, 6 H), 3.73 - 3.90 (m, 2 H), 3.98 - 4.13 (m, 3 H), 6.89 - 7.12 (m, 1 H), 7.24 - 7.59 (m, 3 H), 7.86 - 8.01 (m, 2 H).

**Пример 531**

**6-бром-7-гидрокси-1-метил-4-{4-[3-(2-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**

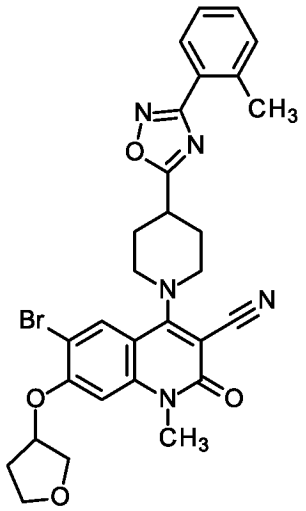


К раствору 460 мг 6-бром-7-метокси-1-метил-4-{4-[3-(2-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (пример 530) в 20 мл дихлорметана при -70°C добавляли 8.6 мл раствора трибромида бора (1M раствор в дихлорметане). В течение 1 часа температуру повышали до к.т. и смесь перемешивали в течение еще 14 часов при к.т. Реакционную смесь выливали в водный раствор бикарбоната и экстрагировали дихлорметаном (2x). Объединенные органические слои промывали водой и соляным раствором, и сушили над сульфатом натрия. После упаривания растворителя остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0–2 %). Получали 220 мг указанного в заголовке соединения.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.05 - 2.15 (m, 2 H), 2.29 - 2.35 (m, 2 H), 2.55 - 2.61 (m, 3 H), 3.44 - 3.47 (m, 3 H), 3.51 - 3.65 (m, 4 H), 3.72 - 3.82 (m, 2 H), 6.83 - 6.90 (m, 1 H), 7.33 - 7.54 (m, 3 H), 7.86 - 7.91 (m, 1 H), 7.92 - 7.97 (m, 1 H).

**Пример 532**

**(*рац*)-6-бром-1-метил-4-{4-[3-(2-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**

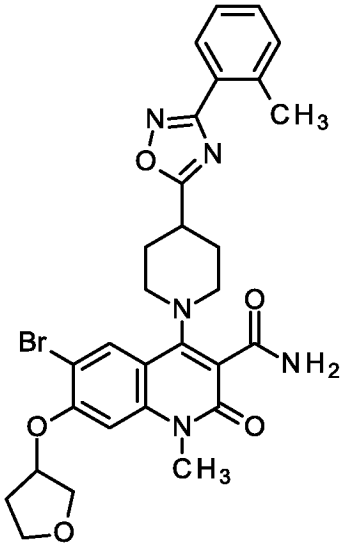


Смесь 420 мг 6-бром-7-гидрокси-1-метил-4-{4-[3-(2-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (пример 531), 789 мг карбоната цезия и 244 мг 3-бромоксолана в 15 мл ДМФА перемешивали в течение 7.5 часов при 100°C под аргоном. Добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом (2x). Объединенные органические слои промывали соляным раствором, растворитель упаривали при пониженном давлении и сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0-1 %) с получением 290 мг указанного в заголовке соединения.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.00 - 2.18 (m, H), 2.27 - 2.43 (m, 3 H), 2.55 - 2.59 (m, 3 H), 2.63 - 2.70 (m, 1 H), 2.71 - 2.76 (m, 1 H), 2.87 - 2.91 (m, 1 H), 3.51 - 3.65 (m, 6 H), 3.76 - 3.84 (m, 3 H), 3.85 - 3.93 (m, 2 H), 3.95 - 4.03 (m, 1 H), 5.43 - 5.49 (m, 1 H), 6.96 - 7.02 (m, 1 H), 7.35 - 7.52 (m, 3 H), 7.91 - 7.99 (m, 2 H).

**Пример 533**

**(*рац*)-6-бром-1-метил-4-{4-[3-(2-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид**

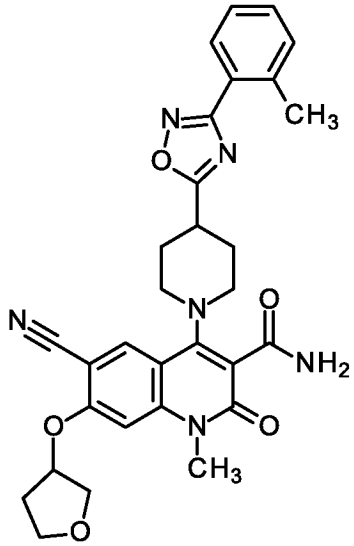


Раствор 51 мг, 285 мг 6-бром-1-метил-4-{4-[3-(2-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (пример 532) подвергали реакции с 285 мг ацетальдоксима и 45 мг хлоридотрис(трифенилфосфин)родия(I) (CAS 14694-95-2) в 10 мл толуола в течение 20 часов при 110°C. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали этилацетатом (2x) и объединенные органические слои промывали соляным раствором и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / этанол с градиентом 0-3%) с получением 240 мг указанного в заголовке соединения.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.97 - 2.10 (m, 4 H), 2.00 - 2.15 (m, 4 H), 2.19 - 2.36 (m, 4 H), 2.56 - 2.59 (m, 3 H), 3.15 - 3.25 (m, 2 H), 3.58 - 3.64 (m, 3 H), 3.75 - 4.04 (m, 5 H), 5.37 - 5.45 (m, 1 H), 6.99 - 7.04 (m, 1 H), 7.34 - 7.52 (m, 5 H), 7.66 - 7.72 (m, 1 H), 7.92 - 8.02 (m, 2 H).

**Пример 534**

**(*рац*)-6-циано-1-метил-4-{4-[3-(2-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид**

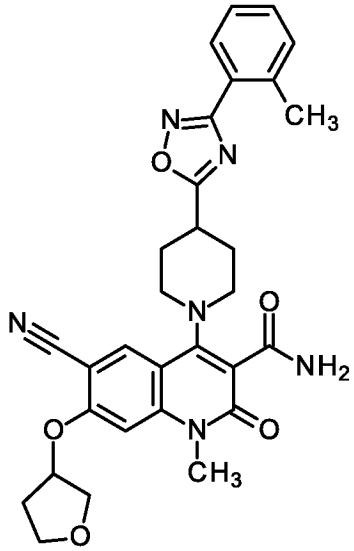


Смесь 235 мг 6-бром-1-метил-4-{4-[3-(2-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамида (пример 533), 9.5 мг димера палладий(π-циннамил)хлорида (CAS 12131-44-1), 51.7 мг цианида цинка (CAS 557-21-1), 10.2 мг 1,1'-бис(дифенилфосфанил)ферроцена и 0.13 мл N,N-диизопропилэтиламина в 12 мл N,N-диметилацетамида перемешивали при 120°C в течение 8 часов. По прошествии этого времени добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом (2x). Объединенные органические слои промывали водой и соляным раствором, и сушили над сульфатом натрия. После упаривания растворителя остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0–2 %) с получением 10 мг указанного в заголовке соединения.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.03 - 2.28 (m, 5 H), 2.33 - 2.42 (m, 1 H), 2.55 - 2.60 (m, 3 H), 3.13 - 3.25 (m, 2 H), 3.36 - 3.41 (m, 2 H), 3.59 - 3.65 (m, 3 H), 3.77 - 4.03 (m, 4 H), 5.45 - 5.53 (m, 1 H), 7.02 - 7.06 (m, 1 H), 7.35 - 7.50 (m, 3 H), 7.51 - 7.59 (m, 1 H), 7.69 - 7.75 (m, 1 H), 7.92 - 7.99 (m, 1 H), 8.10 - 8.17 (m, 1 H).

**Пример 535**

**6-циано-1-метил-4-{4-[3-(2-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид, Энантиомер 1**



350 мг 6-циано-1-метил-4-{4-[3-(2-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамида (пример 534) разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ:

прибор: PrepCon Labomatic HPLC-4; колонка: YMC Cellulose SC 10 мк, 250x50;

элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: метанол; изократический режим: 30%A + 70%B; поток: 130 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм.

Получали 140 мг указанного в заголовке соединения.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.08 - 2.08 (m, 1 H), 2.08 - 2.19 (m, 2 H), 2.20 - 2.28 (m, 2 H), 2.57 - 2.60 (m, 3 H), 3.14 - 3.24 (m, 2 H), 3.47 - 3.54 (m, 3 H), 6.85 - 6.92 (m, 1 H), 7.36 - 7.54 (m, 4 H), 7.66 - 7.73 (m, 1 H), 7.93 - 8.00 (m, 1 H), 8.01 - 8.08 (m, 1 H).

Оптическое вращение: $[\alpha]_D$ = 5.17° (c = 5 мг/мл, хлороформ).

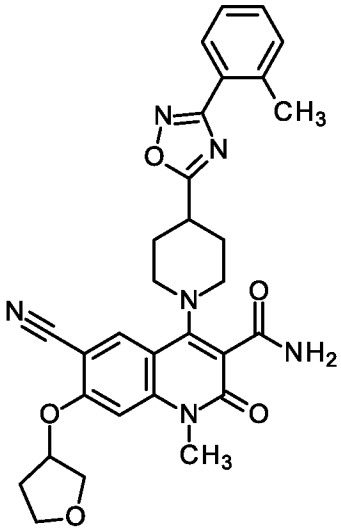
Аналитическая хиральная ВЭЖХ: $R_t$ = 2.57 мин.

Прибор: Thermo Fisher UltiMate 3000; колонка: YMC Cellulose SC, 3 мк, 100x4.6;

элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: метанол; изократический режим: 30%A + 70%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм.

**Пример 536**

**6-циано-1-метил-4-{4-[3-(2-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид, Энантиомер 2**



При хиральном разделении 350 мг 6-циано-1-метил-4-{4-[3-(2-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамида (пример 534), описанном в примере 535, получали 140 мг указанного в заголовке соединения.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.08 - 2.08 (m, 1 H), 2.08 - 2.19 (m, 2 H), 2.20 - 2.28 (m, 2 H), 2.57 - 2.60 (m, 3 H), 3.14 - 3.24 (m, 2 H), 3.47 - 3.54 (m, 3 H), 6.85 - 6.92 (m, 1 H), 7.36 - 7.54 (m, 4 H), 7.66 - 7.73 (m, 1 H), 7.93 - 8.00 (m, 1 H), 8.01 - 8.08 (m, 1 H).

Оптическое вращение: $[\alpha]_D$ = -3.4° (c = 5 мг/мл, хлороформ).

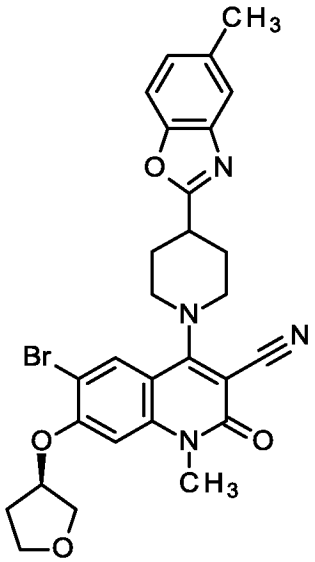
Аналитическая хиральная ВЭЖХ: $R_t$ = 3.13 мин.

Прибор: Thermo Fisher UltiMate 3000; колонка: YMC Cellulose SC, 3 мк, 100x4.6;

элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: метанол; изократический режим: 30%A + 70%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм.

**Пример 537**

**(-)-6-бром-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-{[(3R)-оксолан-3-ил]окси}-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



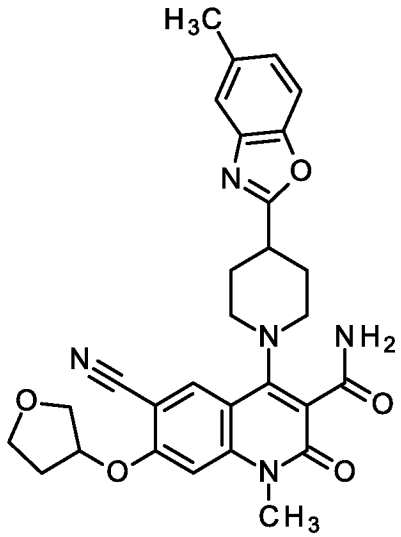
К суспензии 100 мг 6-бром-7-гидрокси-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (пример 422) и 80 мг трифенилфосфина в 1.1 мл дихлорметана добавляли 60 мкл диизопропилазодикарбоксилата и затем 300 мкл (3*S*)-оксолан-3-ола. Реакционную смесь перемешивали в течение 20 часов при к.т. К реакционной смеси добавляли воду и затем смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.1 об.% муравьиной кислоты) с градиентом) с получением 59 мг указанного в заголовке соединения.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.00 - 2.15 (m, 3 H), 2.27 - 2.38 (m, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 3.38 - 3.48 (m, 1 H), 3.54 - 3.65 (m, 5 H), 3.75 - 3.84 (m, 3 H), 3.85 - 3.93 (m, 2 H), 3.95 - 4.02 (m, 1 H), 5.44 - 5.49 (m, 1 H), 7.00 - 7.00 (m, 1 H), 7.17 - 7.21 (m, 1 H), 7.51 - 7.55 (m, 1 H), 7.56 - 7.61 (m, 1 H), 7.96 (s, 1 H).

Оптическое вращение: $[\alpha]_D$ = -6.91° (c = 10.2 мг/мл, хлороформ).

**Пример 538**

**(*рац*)-6-циано-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид**



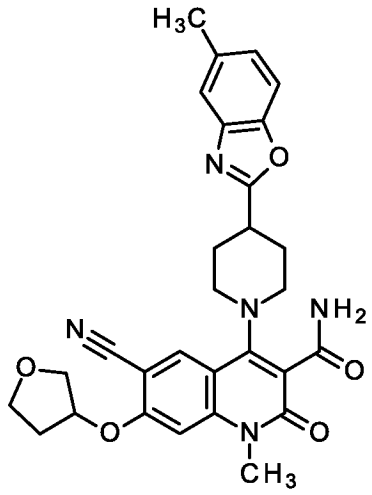
Смесь 330 мг 6-бром-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-{[(3RS)-оксолан-3-ил]окси}-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамида (промежуточное соединение 282), 59 мг димера палладий(π-циннамил)хлорида (CAS 12131-44-1), 80 мг цианида цинка (CAS 557-21-1), 63 мг 1,1'-бис(дифенилфосфанил)ферроцена и 0.2 мл N,N-диизопропилэтиламина в 5.6 мл N,N-диметилацетамида перемешивали при 80°C в течение 14 часов. По прошествии этого времени добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом (3x). Объединенные органические слои промывали водой и соляным раствором, и сушили над сульфатом натрия. После упаривания растворителя остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.1 об.% муравьиной кислоты) с градиентом) с получением 173 мг указанного в заголовке соединения.

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]= 2.02 - 2.26 (m, 5H), 2.29 - 2.39 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 3.12 - 3.26 (m, 3H), 3.34 - 3.40 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.81 (td, 1H), 3.86 - 4.02 (m, 3H), 5.46 - 5.52 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.50 - 7.61 (m, 3H), 7.70 (s, 1H), 8.12 (s, 1H).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.08 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 528 $[M+H]^+$.

**Пример 539**

**6-циано-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид, Энантиомер 1**



170 мг 6-циано-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамида (пример 538) разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ:

прибор: PrepCon Labomatic HPLC-2; колонка: YMC Cellulose SC 10 мк, 250x50;

элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: метанол; изократический режим: 70%A + 30%B; поток: 100 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм.

Получали 66 мг указанного в заголовке соединения.

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]= 2.02 - 2.26 (m, 5H), 2.29 - 2.39 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 3.12 - 3.26 (m, 3H), 3.34 - 3.40 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.81 (td, 1H), 3.86 - 4.02 (m, 3H), 5.46 - 5.52 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.50 - 7.61 (m, 3H), 7.70 (s, 1H), 8.12 (s, 1H).

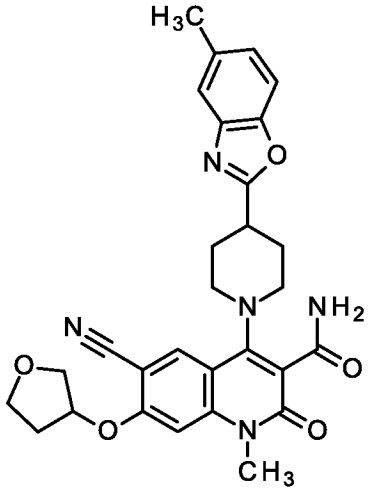
Аналитическая хиральная ВЭЖХ: $R_t$ = 4.99 мин.

Прибор: Thermo Fisher UltiMate 3000; колонка: YMC Cellulose SC, 3 мк, 100x4.6;

элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: метанол; изократический режим: 70%A + 30%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм.

**Пример 540**

**6-циано-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид, Энантиомер 2**



При хиральном разделении 170 мг 6-циано-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамида (пример 538), описанном в примере 539, получали 61 мг указанного в заголовке соединения.

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]= 2.02 - 2.26 (m, 5H), 2.29 - 2.39 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 3.12 - 3.26 (m, 3H), 3.34 - 3.40 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.81 (td, 1H), 3.86 - 4.02 (m, 3H), 5.46 - 5.52 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.50 - 7.61 (m, 3H), 7.70 (s, 1H), 8.12 (s, 1H).

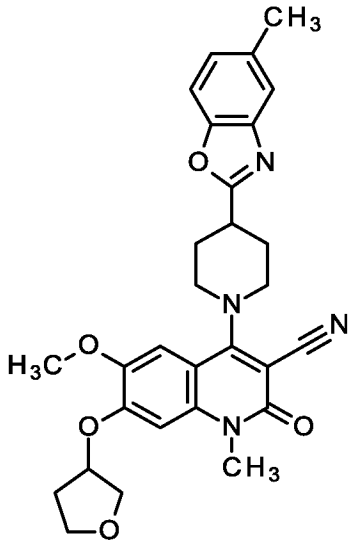
Аналитическая хиральная ВЭЖХ: $R_t$ = 6.61 мин.

Прибор: Thermo Fisher UltiMate 3000; колонка: YMC Cellulose SC, 3 мк, 100x4.6;

элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: метанол; изократический режим: 70%A + 30%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм.

**Пример 541**

**6-метокси-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил, Энантиомер 1**



Смесь 260 мг 6-бром-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (пример 424), 33.5 мг tBuBrettPhos Pd G3, 19 мг tBuBrettPhos и 179 мг карбоната цезия в 0.16 мл метанола и 2.2 мл толуола нагревали в закрытой пробирке в течение 2 часов при 80°C в атмосфере азота. Смесь разбавляли дихлорметаном, фильтровали через целит, промывали дихлорметаном и объединенные органические слои упаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / этанол с градиентом 0-10%) с получением 109 мг рацемического 6-метокси-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила. Это вещество разделяли на энантиомеры с помощью хиральной ВЭЖХ: прибор: PrepCon Labomatic HPLC; колонка: YMC Cellulose SC 10 мк, 250x50; элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: ацетонитрил; изократический режим: 50%A + 50%B; поток: 100 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм.

Путем разделения с помощью хиральной ВЭЖХ получали 38 мг указанного в заголовке соединения.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.98 - 2.18 (m, 3 H), 2.27 - 2.39 (m, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 3.37 - 3.47 (m, 1 H), 3.51 - 3.63 (m, 5 H), 3.74 - 3.90 (m, 8 H), 3.91

- 3.99 (m, 1 H), 5.35 (br dd, 1 H), 6.93 (s, 1 H), 7.16 - 7.20 (m, 2 H), 7.50 - 7.54 (m, 1 H), 7.58 (d, 1 H).

Оптическое вращение: $[\alpha]_D$ = +7.5 (c = 9.8 мг/мл, хлороформ).

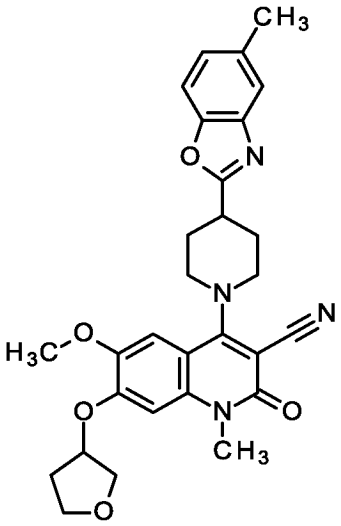
Аналитическая хиральная ВЭЖХ: $R_t$ = 3.2 мин.

Прибор: Waters Alliance 2695; колонка: YMC Cellulose SC, 3 мк, 100x4.6;

элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: ацетонитрил; изократический режим: 50%A + 50%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм.

**Пример 542**

**6-метокси-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил, Энантиомер 2**



Хиральное разделение, описанное для примера 541, также приводило и ко второму энантиомеру. Получали 38.4 мг указанного в заголовке соединения.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.98 - 2.18 (m, 3 H), 2.27 - 2.39 (m, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 3.37 - 3.47 (m, 1 H), 3.51 - 3.63 (m, 5 H), 3.74 - 3.90 (m, 8 H), 3.91 - 3.99 (m, 1 H), 5.35 (br dd, 1 H), 6.93 (s, 1 H), 7.16 - 7.20 (m, 2 H), 7.50 - 7.54 (m, 1 H), 7.58 (d, 1 H).

Оптическое вращение: $[\alpha]_D$ = -7.79 (c = 9.5 мг/мл, хлороформ).

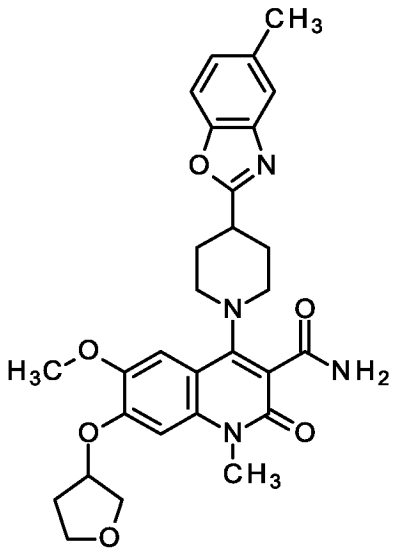
Аналитическая хиральная ВЭЖХ: $R_t$ = 2.91 мин.

Прибор: Waters Alliance 2695; колонка: YMC Cellulose SC, 3 мк, 100x4.6;

элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: ацетонитрил; изократический режим: 50%A + 50%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм.

**Пример 543**

**6-метокси-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид, Энантиомер 1**



Смесь 250 мг 6-бром-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (пример 424), 37.9 мг tBuBrettPhos Pd G3, 21,5 мг tBuBrettPhos и 202 мг карбоната цезия в 0.18 мл метанола и 2.5 мл толуола нагревали в закрытой пробирке в течение 2 часов при 80°C в атмосфере азота. Смесь разбавляли дихлорметаном, фильтровали через целит, промывали дихлорметаном и объединенные органические слои упаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / этанол с градиентом 0-10%) с получением 181 мг рацемического 6-метокси-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила. Это вещество подвергали реакции с 230 мкл ацетальдоксима и 41.4 мг ацетата палладия(II) в 7.9 мл этанола в течение 2.5 ч при 80°C. По прошествии этого времени добавляли такие же количества ацетальдоксима и ацетата палладия(II), и смесь перемешивали в течение еще 3.5 ч при 80°C. Реакционную смесь разбавляли водой, два раза

экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои фильтровали через водоотталкивающий фильтр и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: Chromatorex 125x30 мм, 10 мкм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.2 об.% аммиака 32 %) с градиентом) с получением 149 мг рацемического 6-метокси-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамида. Это вещество разделяли на энантиомеры с помощью хиральной ВЭЖХ: прибор: PrepCon Labomatic HPLC; колонка: YMC Cellulose SC 10 мк, 250x50; элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир; элюент B: метанол; изократический режим: 70%A + 30%B; поток: 150 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм.

Путем разделения с помощью хиральной ВЭЖХ получали 61 мг указанного в заголовке соединения.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.98 - 2.13 (m, 3 H), 2.21 - 2.32 (m, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 3.14 - 3.25 (m, 3 H), 3.35 - 3.44 (m, 2 H), 3.59 (s, 3 H), 3.74 - 3.81 (m, 1 H), 3.81 - 3.91 (m, 5 H), 3.91 - 3.98 (m, 1 H), 5.26 - 5.32 (m, 1 H), 6.93 (s, 1 H), 7.15 - 7.21 (m, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.38 - 7.45 (m, 1 H), 7.50 - 7.53 (m, 1 H), 7.55 - 7.59 (m, 1 H), 7.62 (br s, 1 H).

Оптическое вращение: $[\alpha]_D$ = -1.86 (c = 10.2 мг/мл, хлороформ).

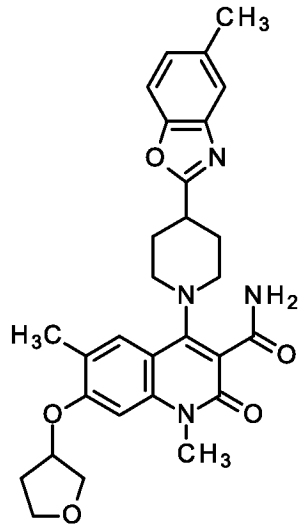
Аналитическая хиральная ВЭЖХ: $R_t$ = 4.87 мин.

Прибор: Waters Alliance 2695; колонка: YMC Cellulose SC, 3 мк, 100x4.6;

элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир; элюент B: метанол; изократический режим: 70%A + 30%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм.

**Пример 544**

**(*рац*)-1,6-диметил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид**

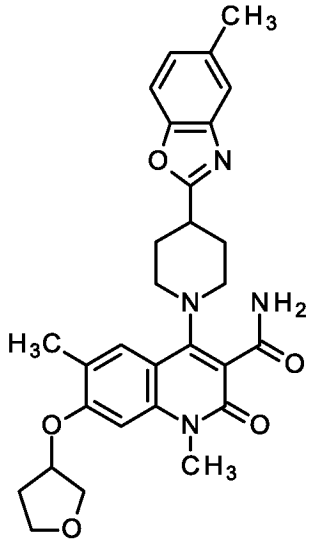


Раствор 570 мг 1,6-диметил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (пример 429) подвергали реакции с 700 мкл ацетальдоксима и 106 мг хлоридотрис(трифенилфосфин)родия(I) (CAS 14694-95-2) в 34 мл толуола в течение 72 часов при 110°C. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали этилацетатом (3x), объединенные органические слои промывали соляным раствором и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / этанол с градиентом 0-10%) с получением 318 мг указанного в заголовке соединения.

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]= 1.99 - 2.15 (m, 3H), 2.22 (s, 5H), 2.25 - 2.35 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 3.13 - 3.25 (m, 3H), 3.36 (br d, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.77 - 3.92 (m, 3H), 3.95 - 4.01 (m, 1H), 5.28 - 5.35 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.15 - 7.21 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.50 - 7.53 (m, 1H), 7.55 - 7.65 (m, 3H).

**Пример 545**

**1,6-диметил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид, Энантиомер 1**



310 мг 1,6-диметил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамида (пример 544) разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ:

прибор: Sepiatec: Prep SFC100; колонка: Chiralpak IA 5 мк, 250x30 мм;

элюент A: $CO_2$; элюент B: этанол + 0.2 об.% водного аммиака (32%); изократический режим: 35%B; поток: 100 мл/мин; температура: 40°C; РОД: 150 бар; УФ: 254 нм.

Получали 121 мг указанного в заголовке соединения.

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]= 1.99 - 2.15 (m, 3H), 2.22 (s, 5H), 2.25 - 2.35 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 3.13 - 3.25 (m, 3H), 3.36 (br d, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.77 - 3.92 (m, 3H), 3.95 - 4.01 (m, 1H), 5.28 - 5.35 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.15 - 7.21 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.50 - 7.53 (m, 1H), 7.55 - 7.65 (m, 3H).

Оптическое вращение: $[\alpha]_D$ = -0.5° (c = 9.7 мг/мл, хлороформ).

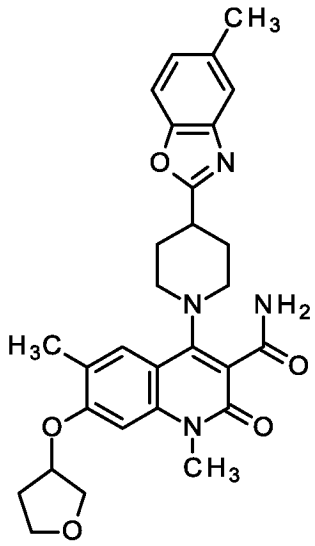
Аналитическая хиральная ВЭЖХ: $R_t$ = 2.81 мин.

Прибор: Agilent: 1260, СФХ-модуль Aurora; колонка: Chiralpak IA 5 мк 100x4.6 мм;

элюент A: $CO_2$; элюент B: этанол + 0.2 об.% водного аммиака (32%); изократический режим: 35%B; поток: 4 мл/мин; температура: 37.5°C; РОД: 100 бар; УФ: 254 нм.

**Пример 546**

**1,6-диметил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид, Энантиомер 2**



При хиральном разделении 310 мг 1,6-диметил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамида (пример 544), описанном в примере 545, получали 119 мг указанного в заголовке соединения.

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]= 1.99 - 2.15 (m, 3H), 2.22 (s, 5H), 2.25 - 2.35 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 3.13 - 3.25 (m, 3H), 3.36 (br d, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.77 - 3.92 (m, 3H), 3.95 - 4.01 (m, 1H), 5.28 - 5.35 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.15 - 7.21 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.50 - 7.53 (m, 1H), 7.55 - 7.65 (m, 3H).

Оптическое вращение: $[\alpha]_D$ = 1.2° (c = 9.3 мг/мл, хлороформ).

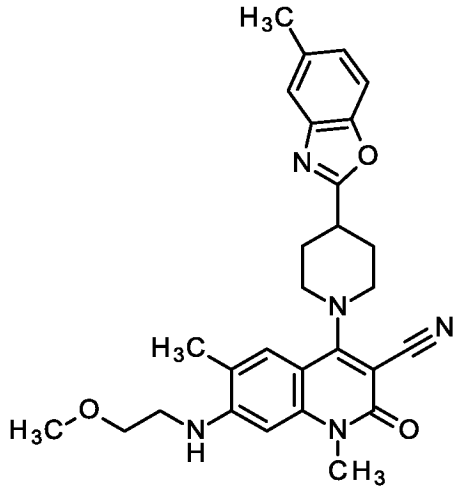
Аналитическая хиральная ВЭЖХ: $R_t$ = 5.05 мин.

Прибор: Agilent: 1260, СФХ-модуль Aurora; колонка: Chiralpak IA 5 мк 100x4.6 мм;

элюент A: $CO_2$; элюент B: этанол + 0.2 об.% водного аммиака (32%); изократический режим: 35%B; поток: 4 мл/мин; температура: 37.5°C; РОД: 100 бар; УФ: 254 нм.

**Пример 547**

**7-[(2-метоксиэтил)амино]-1,6-диметил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**

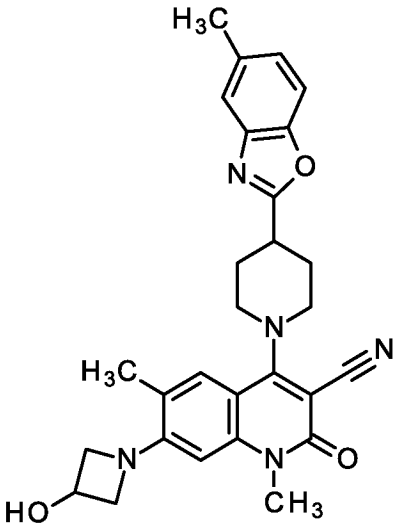


Суспензию 500 мг 7-бром-1,6-диметил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (промежуточное соединение 263), 864 мг трикалийфосфата и 153 мг 2-метоксиэтан-1-амина в 19 мл ТГФ продували аргоном в течение 10 мин, добавляли 80 мг XPhos Pd G2 (CAS 1310584-14-5), и эту смесь перемешивали в течение ночи при 100°C. Реакционную смесь разбавляли смесью дихлорметан/MeOH 9:1, фильтровали и промывали смесью дихлорметаном/MeOH 9:1. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / этанол с градиентом 0-10%) с получением 128 мг указанного в заголовке соединения.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.04 - 2.15 (m, 2 H), 2.16 (s, 4 H), 2.25 - 2.32 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 3.28 - 3.32 (m, 3 H), 3.35 - 3.43 (m, 1 H), 3.44 - 3.56 (m, 7 H), 3.56 - 3.61 (m, 2 H), 3.71 (br d, 2 H), 6.13 (s, 1 H), 6.40 (s, 1 H), 7.16 - 7.22 (m, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.50 - 7.54 (m, 1 H), 7.55 - 7.61 (m, 1 H).

**Пример 548**

**7-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-1,6-диметил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



Суспензию 500 мг 7-бром-1,6-диметил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (промежуточное соединение 263), 1.51 г трикалийфосфата и 223 мг хлористоводородной соли азетидин-3-ола (1/1) в 20 мл ТГФ продували аргоном в течение 10 мин, добавляли 80 мг XPhos Pd G2 (CAS 1310584-14-5), и эту смесь перемешивали в течение ночи при 100°C.

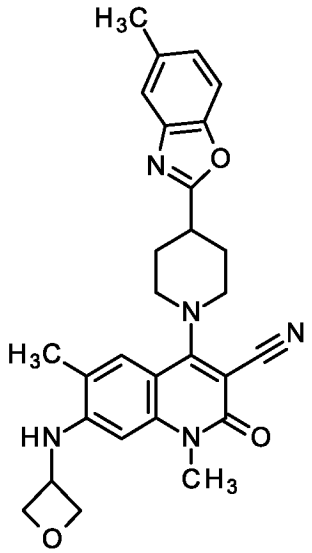
Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой и экстрагировали 3x смесью дихлорметан/изопропанол 4:1. Объединенные органические слои сушили (водоотталкивающий фильтр) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / этанол с градиентом 0-10%) с получением 77 мг указанного в заголовке соединения.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.04 - 2.17 (m, 2 H), 2.22 - 2.32 (m, 5 H), 2.42 (s, 3 H), 3.36 - 3.43 (m, 1 H), 3.48 - 3.59 (m, 5 H), 3.69 - 3.78 (m, 2 H), 3.83 - 3.90 (m, 2 H), 4.35 - 4.43 (m, 2 H), 4.52 - 4.61 (m, 1 H), 5.72 (d, 1 H), 6.10 (s, 1 H), 7.16 - 7.21 (m, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.50 - 7.54 (m, 1 H), 7.56 - 7.60 (m, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.18 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 485 $[M+H]^+$.

**Пример 549**

**1,6-диметил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-7-[(оксетан-3-ил)амино]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



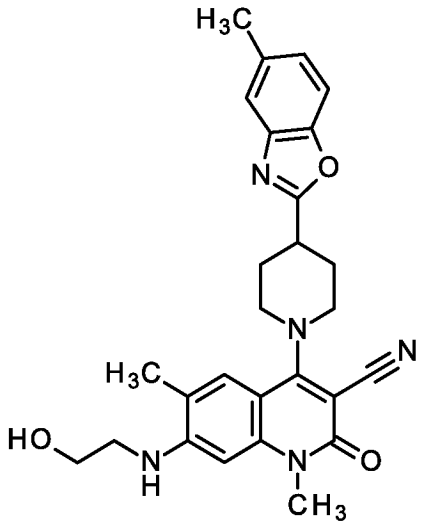
Суспензию 250 мг 7-бром-1,6-диметил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (промежуточное соединение 263), 324 мг трикалийфосфата и 223 мг оксетан-3-амина в 10 мл ТГФ продували аргоном в течение 10 мин, добавляли 40 мг XPhos Pd G2 (CAS 1310584-14-5), и эту смесь перемешивали в течение ночи при 70°C. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали 3x этилацетатом. Объединенные органические слои сушили (водоотталкивающий фильтр) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / этанол с градиентом 0-10%). Дополнительную очистку выполняли с помощью ОФ-ВЭЖХ с получением 62 мг указанного в заголовке соединения.

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]= 2.05 - 2.15 (m, 2H), 2.21 - 2.32 (m, 5H), 2.42 (s, 3H), 3.36 - 3.44 (m, 1H), 3.44 - 3.57 (m, 5H), 3.72 (br d, 2H), 4.59 - 4.64 (m, 2H), 4.79 - 4.87 (m, 1H), 4.90 - 4.95 (m, 2H), 6.03 (s, 1H), 6.65 (d, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.58 (d, 1H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.24 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 484 $[M+H]^+$.

**Пример 550**

**7-[(2-гидроксиэтил)амино]-1,6-диметил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



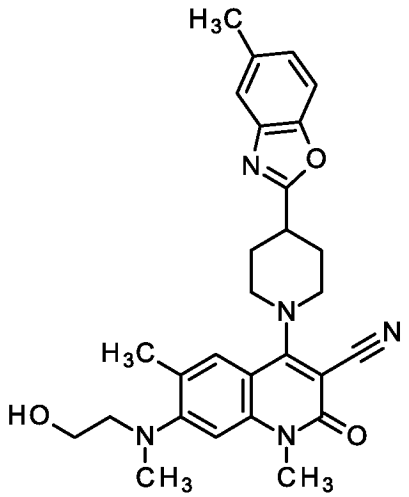
Суспензию 250 мг 7-бром-1,6-диметил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (промежуточное соединение 263), 432 мг трикалийфосфата и 62 мг 2-аминоэтан-1-ола в 10 мл ТГФ продували аргоном в течение 10 мин, добавляли 40 мг XPhos Pd G2 (CAS 1310584-14-5) и эту смесь перемешивали в течение ночи при 70°C. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали 3x смесью дихлорметан/изопропанол 4:1. Объединенные органические слои сушили (водоотталкивающий фильтр) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / этанол с градиентом 0-10%) с получением 83 мг указанного в заголовке соединения.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.04 - 2.16 (m, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 2.24 - 2.34 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 3.34 - 3.42 (m, 3 H), 3.47 - 3.57 (m, 5 H), 3.61 - 3.67 (m, 2 H), 3.68 - 3.76 (m, 2 H), 4.86 (t, 1 H), 6.05 (t, 1 H), 6.38 (s, 1 H), 7.16 - 7.22 (m, 1 H), 7.39 - 7.42 (m, 1 H), 7.50 - 7.54 (m, 1 H), 7.56 - 7.60 (m, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.14 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 473 $[M+H]^+$.

**Пример 551**

**7-[(2-гидроксиэтил)(метил)амино]-1,6-диметил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



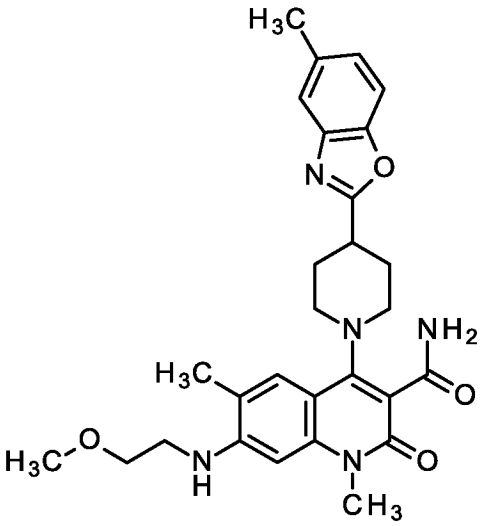
Суспензию 100 мг 7-бром-1,6-диметил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (промежуточное соединение 263), 130 мг трикалийфосфата и 32 мкл 2-(метиламино)этанола в 4 мл ТГФ продували аргоном в течение 10 мин, добавляли 16 мг XPhos Pd G2 (CAS 1310584-14-5), и эту смесь перемешивали в течение ночи при 70°C. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали 3x этилацетатом. Объединенные органические слои сушили (водоотталкивающий фильтр) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.2 об.% аммиака 32 %) с градиентом) с получением 2.2 мг указанного в заголовке соединения.

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]= 2.04 - 2.18 (m, 2H), 2.25 - 2.36 (m, 5H), 2.42 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 3.19 (t, 2H), 3.36 - 3.46 (m, 1H), 3.50 - 3.66 (m, 7H), 3.79 (br d, 2H), 4.67 (t, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.58 (d, 1H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.24 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 486 $[M+H]^+$.

**Пример 552**

**7-[(2-метоксиэтил)амино]-1,6-диметил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид**



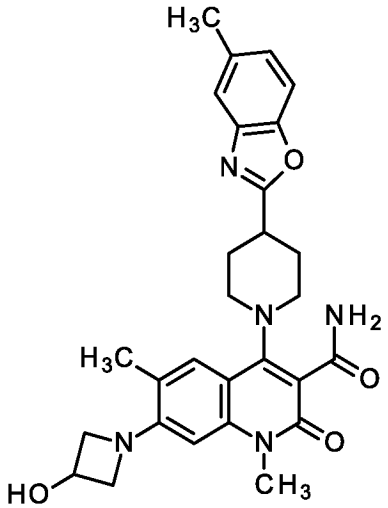
Раствор 175 мг 7-[(2-метоксиэтил)амино]-1,6-диметил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (пример 547) подвергали реакции с 103 мг ацетальдоксима и 16 мг хлоридотрис(трифенилфосфин)родия(I) (CAS 14694-95-2) в 4 мл толуола в течение 14 часов при 110°C. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (2x) и объединенные органические слои промывали соляным раствором и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / этанол с градиентом 0-10%) с получением 16 мг указанного в заголовке соединения.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.00 - 2.12 (m, 2 H), 2.14 - 2.24 (m, 5 H), 2.42 (s, 3 H), 3.12 - 3.23 (m, 3 H), 3.27 - 3.37 (m, 5 H, частично перекрывается с сигналом воды) 3.40 - 3.47 (m, 2 H), 3.53 (s, 3 H), 3.56 - 3.63 (m, 2 H), 5.57 - 5.63 (m, 1 H), 6.41 (s, 1 H), 7.15 - 7.21 (m, 1 H), 7.29 (br s, 1 H), 7.43 - 7.47 (m, 1 H), 7.50 - 7.61 (m, 3 H).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.16 мин; МС (ЭРИ - отрицат.): m/z = 502 $[M-H]^-$.

**Пример 553**

**7-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-1,6-диметил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид**



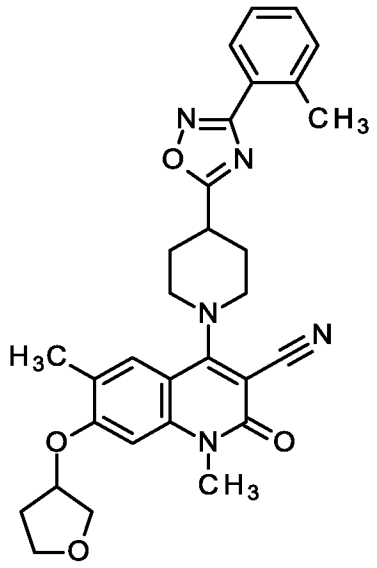
Раствор 51 мг 7-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-1,6-диметил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (пример 548) подвергали реакции с 62 мг ацетальдоксима и 20 мг хлоридотрис(трифенилфосфин)родия(I) (CAS 14694-95-2) в 3.8 мл толуола в течение 14 часов при 110°C. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (2x) и объединенные органические слои промывали соляным раствором и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / этанол с градиентом 0-10%) с получением 65 мг указанного в заголовке соединения.

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]= 2.00 - 2.13 (m, 2H), 2.17 - 2.28 (m, 5H), 2.42 (s, 3H), 3.10 - 3.24 (m, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.75 (dd, 2H), 4.30 (t, 2H), 4.51 - 4.63 (m, 1H), 5.65 (d, 1H), 6.20 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.34 (br s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.57 (d, 2H). --> 2 протона перекрываются с сигналом воды.

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.04 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 503 $[M+H]^+$.

**Пример 554**

**(*рац*)-1,6-диметил-4-{4-[3-(2-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



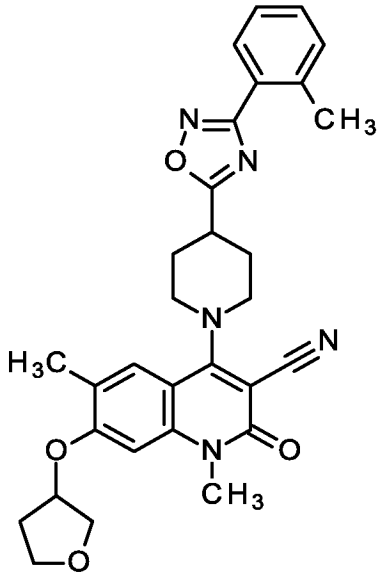
К суспензии 250 мг 6-бром-1-метил-4-{4-[3-(2-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (промежуточное соединение 283) в 6.1 мл диоксана и 0.61 мл воды добавляли 89 мкл триметилбороксина, 345 мг карбоната цезия и 31 мг [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II), смесь продували в течение 5 мин газообразным азотом и нагревали при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали 3x этилацетатом. Объединенные органические слои сушили (водоотталкивающий фильтр) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / этанол с градиентом 0-5%) с получением 56 мг указанного в заголовке соединения.

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]= 1.99 - 2.23 (m, 6H), 2.27 - 2.37 (m, 3H), 2.57 (s, 3H), 3.50 - 3.63 (m, 6H), 3.74 - 3.92 (m, 5H), 3.95 - 4.01 (m, 1H), 5.33 - 5.40 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.35 - 7.51 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.95 (dd, 1H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.40 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 526 $[M+H]^+$.

**Пример 555**

**1,6-диметил-4-{4-[3-(2-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил, Энантиомер 1**



54 мг 1,6-диметил-4-{4-[3-(2-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (пример 554) разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ:

прибор: PrepCon Labomatic HPLC; колонка: YMC Cellulose SB, 5 мк, 250x30;

элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: этанол + 0.1 об.% диэтиламина; изократический режим: 70%A + 30%B; поток: 50 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм.

Получали 13 мг указанного в заголовке соединения.

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]= 1.99 - 2.15 (m, 3H), 2.22 (s, 5H), 2.25 - 2.35 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 3.13 - 3.25 (m, 3H), 3.36 (br d, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.77 - 3.92 (m, 3H), 3.95 - 4.01 (m, 1H), 5.28 - 5.35 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.15 - 7.21 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.50 - 7.53 (m, 1H), 7.55 - 7.65 (m, 3H).

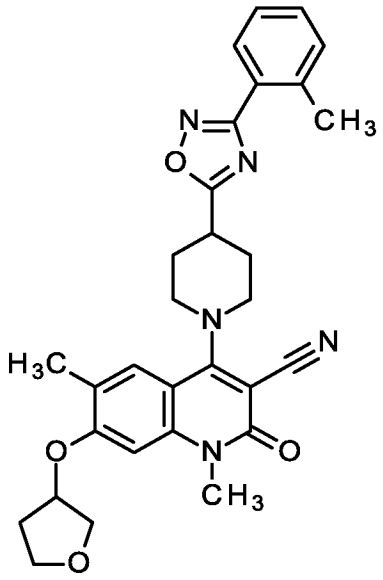
Аналитическая хиральная ВЭЖХ: $R_t$ = 11.62 мин.

Прибор: Waters Alliance 2695; колонка: YMC Cellulose SB, 3 мк, 100x4.6;

элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: этанол; изократический режим: 70%A + 30%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм.

**Пример 556**

**1,6-диметил-4-{4-[3-(2-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил, Энантиомер 2**



При хиральном разделении 54 мг 1,6-диметил-4-{4-[3-(2-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (пример 554), описанном в примере 555, получали 9 мг указанного в заголовке соединения.

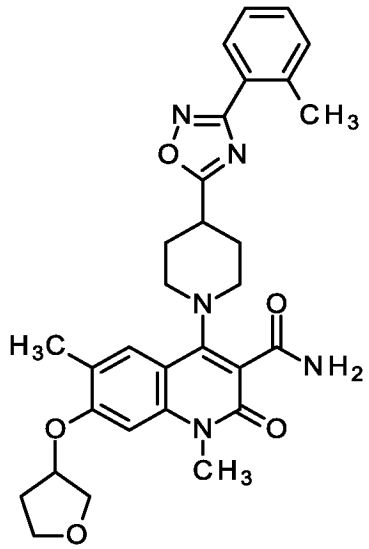
$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]= 1.99 - 2.15 (m, 3H), 2.22 (s, 5H), 2.25 - 2.35 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 3.13 - 3.25 (m, 3H), 3.36 (br d, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.77 - 3.92 (m, 3H), 3.95 - 4.01 (m, 1H), 5.28 - 5.35 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.15 - 7.21 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.50 - 7.53 (m, 1H), 7.55 - 7.65 (m, 3H).

Аналитическая хиральная ВЭЖХ: $R_t$ = 9.58 мин.

Прибор: Waters Alliance 2695; колонка: YMC Cellulose SB, 3 мк, 100x4.6; элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: этанол; изократический режим: 70%A + 30%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм.

**Пример 557**

**1,6-диметил-4-{4-[3-(2-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид, Энантиомер 1**



29.5 мг 1,6-диметил-4-{4-[3-(2-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (пример 554), 3.2 мг ацетата палладия(II) и 10 мкл ацетальдоксима перемешивали в 0.5 мл этанола в течение 16 ч при 90°C. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали дихлорметаном (3x), объединенные органические слои сушили сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, гексаны / этилацетат с градиентом 0-20%) с получением 11 мг рацемического 1,6-диметил-4-{4-[3-(2-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамида. Это вещество разделяли на энантиомеры с помощью хиральной ВЭЖХ: прибор: PrepCon Labomatic HPLC; колонка: YMC Amylose SA 5 мк, 250x30; элюент A: гексан; элюент B: этанол; изократический режим: 50%A + 50%B; поток: 30 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 220 нм.

Получали 4.8 мг указанного в заголовке соединения.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.99 - 2.16 (m, 3 H), 2.19 - 2.31 (m, 6 H), 2.57 (s, 3 H), 3.14 - 3.24 (m, 2 H), 3.34 - 3.41 (m, 2 H), 3.59 (s, 3 H), 3.77 - 3.92 (m, 3 H), 3.95 - 4.02 (m, 1 H), 5.28 - 5.34 (m, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 7.36 - 7.44 (m, 3 H), 7.45 - 7.51 (m, 1 H), 7.63 (s, 2 H), 7.92 - 7.98 (m, 1 H).

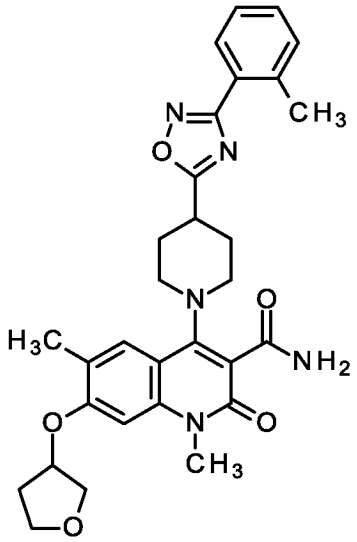
Аналитическая хиральная ВЭЖХ: $R_t$ = 2.86 мин.

Прибор: Waters Alliance 2695; колонка: YMC Amylose SA 3 мк, 100x4.6;

элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: этанол; изократический режим: 50%A + 50%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 220 нм.

**Пример 558**

**1,6-диметил-4-{4-[3-(2-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид, Энантиомер 2**



При хиральном разделении 11 мг рацемического 1,6-диметил-4-{4-[3-(2-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамида (синтез описан в примере 557), описанном в примере 557, получали 6 мг указанного в заголовке соединения.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.99 - 2.16 (m, 3 H), 2.19 - 2.31 (m, 6 H), 2.57 (s, 3 H), 3.14 - 3.24 (m, 2 H), 3.34 - 3.41 (m, 2 H), 3.59 (s, 3 H), 3.77 - 3.92 (m, 3 H), 3.95 - 4.02 (m, 1 H), 5.28 - 5.34 (m, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 7.36 - 7.44 (m, 3 H), 7.45 - 7.51 (m, 1 H), 7.63 (s, 2 H), 7.92 - 7.98 (m, 1 H).

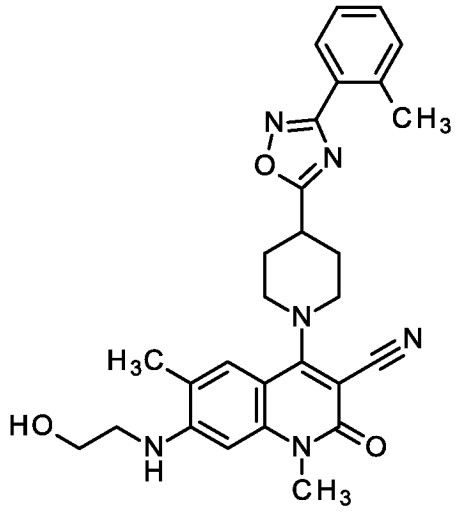
Аналитическая хиральная ВЭЖХ: $R_t$ = 5.56 мин.

Прибор: Waters Alliance 2695; колонка: YMC Amylose SA 3 мк, 100x4.6;

элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: этанол; изократический режим: 50%A + 50%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 220 нм.

**Пример 559**

**7-[(2-гидроксиэтил)амино]-1,6-диметил-4-{4-[3-(2-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



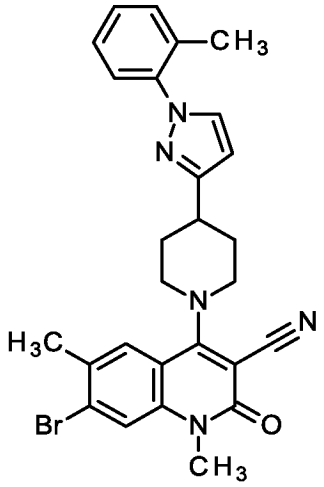
Суспензию 100 мг 7-бром-1,6-диметил-4-{4-[3-(2-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (промежуточное соединение 284), 287 мг трикалийфосфата и 35 мг 2-аминоэтан-1-ола в 4 мл ТГФ продували аргоном в течение 10 мин, добавляли 15 мг XPhos Pd G2 (CAS 1310584-14-5), и эту смесь перемешивали в течение ночи при 70°C. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали 3x этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили (водоотталкивающий фильтр) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / этанол с градиентом 0-5%) с получением 19 мг указанного в заголовке соединения.

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]= 7.89 - 8.00 (m, 1H), 7.33 - 7.53 (m, 4H), 6.34 - 6.41 (m, 1H), 6.01 - 6.10 (m, 1H), 4.86 (t, 1H), 3.67 - 3.77 (m, 2H), 3.62 - 3.67 (m, 2H), 3.47 - 3.57 (m, 6H), 3.34 - 3.39 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.26 - 2.34 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.07 - 2.16 (m, 2H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.25 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 499 $[M+H]^+$.

**Пример 560**

**7-бром-1,6-диметил-4-{4-[1-(2-метилфенил)-1H-пиразол-3-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



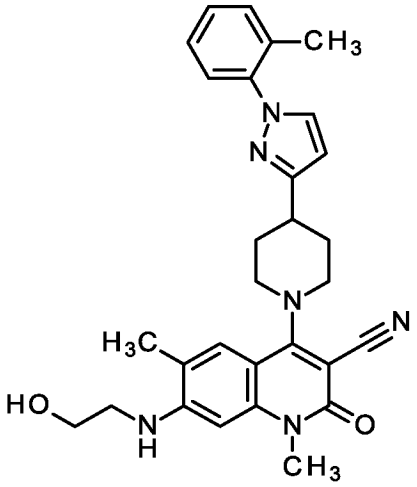
Суспензию 500 мг 7-бром-4-хлор-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (1.60 ммоль, промежуточное соединение 262), 855 мг соли 4-[1-(2-метилфенил)-1H-пиразол-3-ил]пиперидина с трифторуксусной кислотой (2.41 ммоль, промежуточное соединение 280) и 1.4 мл N,N-диизопропилэтиламина (8 ммоль) в этаноле перемешивали в течение ночи при 100°C. После охлаждения до к.т. смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / этанол с градиентом 0 – 5 %). Загрязненный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, гексан / этилацетат с градиентом 10 – 64 %) с получением 525 мг указанного в заголовке соединения (чистота 90 %, выход 57 %).

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]= 1.91 - 2.05 (m, 2H), 2.12 - 2.21 (m, 2H), 2.22 - 2.30 (m, 3H), 2.42 - 2.46 (m, 3H), 3.00 - 3.12 (m, 1H), 3.49 - 3.62 (m, 5H), 3.78 - 3.89 (m, 2H), 6.43 - 6.49 (m, 1H), 7.28 - 7.41 (m, 4H), 7.74 - 7.76 (m, 1H), 7.78 - 7.81 (m, 1H), 7.96 (d, 1H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.53 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 518 $[M+H]^+$.

**Пример 561**

**7-[(2-гидроксиэтил)амино]-1,6-диметил-4-{4-[1-(2-метилфенил)-1H-пиразол-3-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



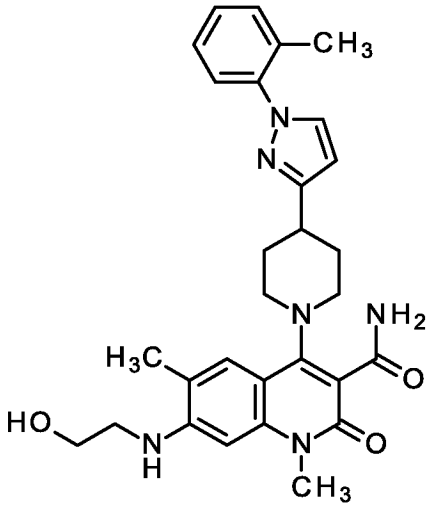
Суспензию 100 мг 7-бром-1,6-диметил-4-{4-[1-(2-метилфенил)-1H-пиразол-3-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (194 мкмоль, пример 583), 123 мг трикалийфосфата (581 мкмоль) и 23.7 мг 2-аминоэтан-1-ола (387 мкмоль; CAS 141-43-5) в 1 мл ТГФ продували аргоном в течение 10 мин, добавляли 30.5 мг хлор(2-дициклогексилфосфино-2′,4′,6′-триизопропил-1,1′-бифенил)[2-(2′-амино-1,1′-бифенил)]палладия(II) (38.7 мкмоль, CAS 1310584-14-5), и смесь перемешивали в течение ночи при 70°C. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном (3x). Объединенные органические слои сушили (используя водоотталкивающий фильтр) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (дихлорметан / метанол 9:1) с получением 14 мг указанного в заголовке соединения (чистота 99 %, выход 14 %).

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]= 1.87 - 2.01 (m, 2H), 2.10 - 2.20 (m, 5H), 2.24 (s, 3H), 2.94 - 3.06 (m, 1H), 3.34 - 3.39 (m, 2H), 3.43 - 3.53 (m, 5H), 3.64 (q, 2H), 3.71 (br d, 2H), 4.86 (t, 1H), 6.00 - 6.07 (m, 1H), 6.41 (br d, 1H), 6.45 (d, 1H), 7.31 - 7.40 (m, 4H), 7.42 (s, 1H), 7.92 - 7.97 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.18 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 497 $[M+H]^+$.

**Пример 562**

**7-[(2-гидроксиэтил)амино]-1,6-диметил-4-{4-[1-(2-метилфенил)-1H-пиразол-3-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид**



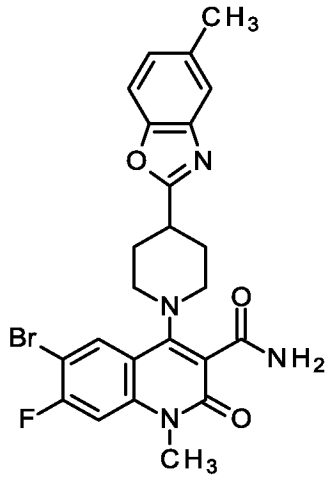
К суспензии 70 мг 7-[(2-гидроксиэтил)амино]-1,6-диметил-4-{4-[1-(2-метилфенил)-1H-пиразол-3-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (141 мкмоль, пример 584) в 4.6 мл толуола добавляли 83.3 мг N-[(1E)-этилиден]гидроксиламина (1.41 ммоль, CAS 107-29-9) и 26.2 мг хлорида трис(трифенилфосфин)родия(I) (28.2 мкмоль, CAS 14694-95-2). Смесь перемешивали в течение 3 д при 110°C. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном (3x). Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили (используя водоотталкивающий фильтр) и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / этанол с градиентом 0 - 20 %) с получением 10 мг указанного в заголовке соединения (чистота 95 %, выход 13 %).

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]= 1.84 - 1.97 (m, 2H), 1.99 - 2.08 (m, 2H), 2.14 - 2.20 (m, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.75 - 2.86 (m, 1H), 3.09 - 3.21 (m, 2H), 3.27 - 3.37 (m, 4H, сигнал перекрывается с сигналом воды), 3.50 - 3.55 (m, 3H), 3.66 (q, 2H), 4.85 (t, 1H), 5.51 (t, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.45 (d, 1H), 7.25 - 7.30 (m, 1H), 7.30 - 7.40 (m, 4H), 7.45 - 7.49 (m, 1H), 7.50 - 7.57 (m, 1H), 7.92 - 7.96 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.02 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 516 $[M+H]^+$.

**Пример 563**

**6-бром-7-фтор-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид**

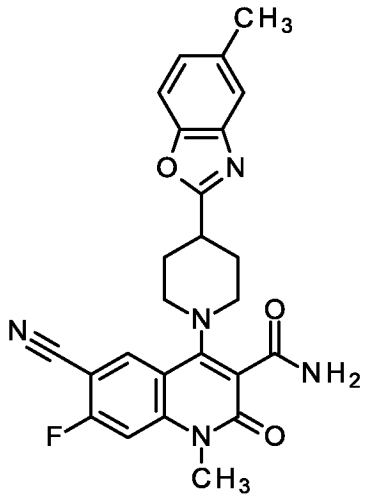


К суспензии 2.8 г 6-бром-7-фтор-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (5.56 ммоль, промежуточное соединение 288) в 70 мл толуола добавляли 3.34 г N-[(1E)-этилиден]гидроксиламина (56.5 ммоль, CAS 107-29-9) и 150 мг хлорида трис(трифенилфосфин)родия(I) (565 мкмоль, CAS 14694-95-2). Смесь перемешивали в течение 20 часов при 110°C. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном (3x). Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили (используя водоотталкивающий фильтр) и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / этанол с градиентом 0 - 5 %) с получением 1.3 г указанного в заголовке соединения.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.99 - 2.12 (m, 2 H), 2.19 - 2.27 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 3.18 (s, 3 H), 3.55 (s, 3 H), 7.17 - 7.21 (m, 1 H), 7.51 - 7.53 (m, 1 H), 7.53 - 7.60 (m, 2 H), 7.61 - 7.65 (m, 1 H), 7.71 - 7.76 (m, 1 H), 8.02 - 8.08 (m, 1 H). ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.27 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 513 $[M+H]^+$.

**Пример 564**

**6-циано-7-фтор-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид**



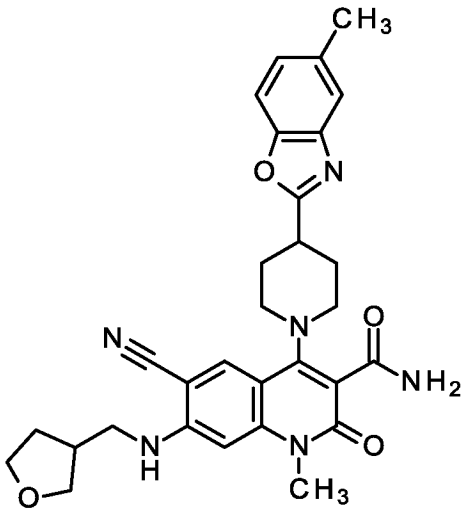
Смесь 1.3 г 6-бром-7-фтор-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамида (пример 563), 65.6 мг димера палладий(π-циннамил)хлорида (CAS 12131-44-1), 357 мг цианида цинка (CAS 557-21-1), 70.2 мг 1,1'-бис(дифенилфосфанил)ферроцена и 5.3 мл N,N-диизопропилэтиламина в 40 мл N,N-диметилацетамида перемешивали при 100°C в течение 14 часов. По прошествии этого времени добавляли раствор бикарбоната натрия, и смесь экстрагировали дихлорметаном (2x). Объединенные органические слои промывали водой и соляным раствором, и сушили над сульфатом натрия. После упаривания растворителя остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0–5 %) с получением 900 мг указанного в заголовке соединения.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.11 - 2.26 (m, 4 H), 2.42 (s, 3 H), 3.13 - 3.22 (m, 3 H), 3.35 - 3.41 (m, 2 H), 3.57 (s, 3 H), 7.16 - 7.22 (m, 1 H), 7.49 - 7.53 (m, 1 H), 7.55 - 7.63 (m, 2 H), 7.68 - 7.74 (m, 1 H), 7.75 - 7.79 (m, 1 H), 8.29 (d, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.14 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 460 $[M+H]^+$.

**Пример 565**

**(*рац*)-6-циано-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-{[(оксолан-3-ил)метил]амино}-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид**

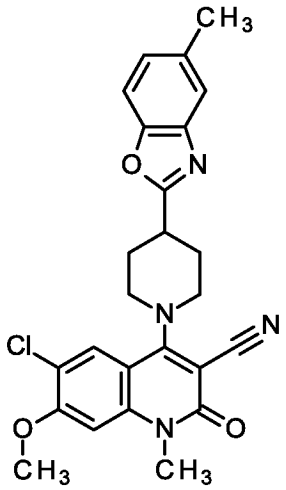


Смесь 400 мг 6-циано-7-фтор-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамида (пример 564) и 106 мг 1-[(3RS)-оксолан-3-ил]метанамина в 8 мл DMA нагревали в течение 20 часов при 140°C в закрытой реакционной пробирке. После этого растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0–10 %) с получением 95 мг указанного в заголовке соединения.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.60 - 1.71 (m, 1 H), 1.93 - 1.93 (m, 1 H), 1.94 - 2.03 (m, 1 H), 2.04 - 2.14 (m, 2 H), 2.17 - 2.24 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 2.63 - 2.72 (m, 1 H), 3.11 - 3.22 (m, 3 H), 3.54 (s, 5 H), 3.61 - 3.68 (m, 1 H), 3.69 - 3.76 (m, 1 H), 3.76 - 3.84 (m, 1 H), 6.71 - 6.78 (m, 1 H), 7.18 (dd, 1 H), 7.40 - 7.46 (m, 1 H), 7.50 - 7.54 (m, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.61 - 7.66 (m, 1 H), 7.90 (s, 1 H). ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.11 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 541 $[M+H]^+$.

**Пример 566**

**6-хлор-7-метокси-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



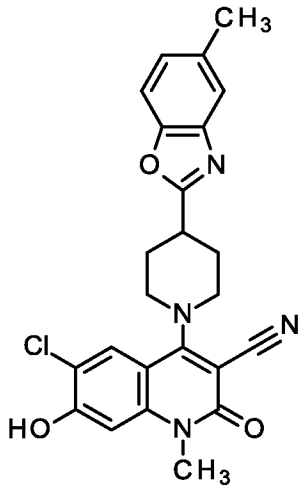
Раствор 150 мг 6-хлор-4-гидрокси-7-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (промежуточное соединение 292), 135 мг 2-(4-метилпиперидин-4-ил)-1,3-бензоксазола (промежуточное соединение 1, 1.0 ммоль) и 0.24 мл триэтиламина (1 ммоль) в 8 мл 2-пропанола перемешивали в течение 6 ч при 90°C. По прошествии этого времени добавляли воду и этилацетат, и реакционную смесь энергично перемешивали. Полученный в результате осадок собирали путем фильтрования с получением 185 мг указанного в заголовке соединения.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.09 (br d, 2 H), 2.26 - 2.35 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 3.38 - 3.46 (m, 1 H), 3.56 - 3.64 (m, 5 H), 3.79 (br d, 2 H), 4.06 (s, 3 H), 7.06 (s, 1 H), 7.19 (dd, 1 H), 7.51 - 7.60 (m, 2 H), 7.80 (s, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.37 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 463 $[M+H]^+$.

**Пример 567**

**6-хлор-7-гидрокси-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**

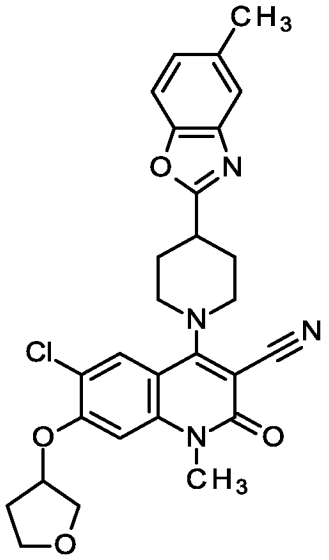


К раствору 180 мг 6-хлор-7-метокси-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (пример 566) в 5 мл дихлорметана при -70°C добавляли 3.9 мл раствора трибромида бора (1M раствор в дихлорметане). Температуру повышали до к.т. в течение 1 часа и перемешивали в течение еще 14 часов при к.т. Реакционную смесь выливали в воду со льдом и энергично перемешивали. Осадок собирали путем фильтрования и сушили при 40°C с получением 200 мг указанного в заголовке соединения.

$^1$H ЯМР (500 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.09 (br s, 2 H), 2.29 (br s, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 3.35 - 3.46 (m, 1 H), 3.48 (s, 3 H), 3.57 (s, 2 H), 3.77 (br s, 2 H), 6.98 (s, 1 H), 7.19 (dd, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.76 (s, 1 H).

**Пример 568**

**(*рац*)-6-хлор-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**

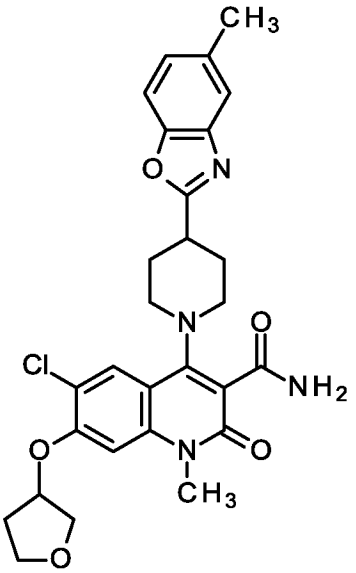


Смесь 185 мг 6-хлор-7-гидрокси-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (пример 567), 537 мг карбоната цезия и 77 мкл 3-бромоксолана в 5 мл ДМФА перемешивали в течение 14 часов при 100°C под аргоном. Добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом (2x). Объединенные органические слои промывали соляным раствором, растворитель упаривали при пониженном давлении и сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0-3 %) с получением 70 мг указанного в заголовке соединения.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 2.01 - 2.16 (m, 3 H), 2.33 (dt, 4 H), 2.42 (s, 3 H), 3.42 (br s, 1 H), 3.60 (s, 5 H), 3.75 - 3.84 (m, 3 H), 3.89 (br d, 2 H), 3.96 (d, 1 H), 5.47 (br d, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 7.19 (dd, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.81 (s, 1 H).

**Пример 569**

**(*рац*)-6-хлор-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид**



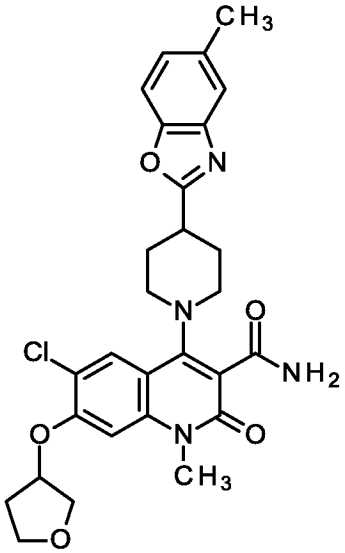
К суспензии 65 мг (*рац*)-6-хлор-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (пример 568) в 5 мл толуола добавляли 74 мг N-[(1E)-этилиден]гидроксиламина (CAS 107-29-9) и 11.6 мг хлорида трис(трифенилфосфин)родия(I) (CAS 14694-95-2). Смесь перемешивали в течение 24 часов при 110°C. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном (3x). Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили (используя водоотталкивающий фильтр) и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / этанол с градиентом 0 - 10 %) с получением 60 мг указанного в заголовке соединения.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.99 - 2.11 (m, 3 H), 2.18 - 2.28 (m, 2 H), 2.33 (s, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 3.19 (br d, 3 H), 3.60 (s, 3 H), 3.77 - 3.86 (m, 1 H), 3.89 (d, 2 H), 3.93 - 4.01 (m, 1 H), 5.42 (br s, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 7.18 (dd, 1 H), 7.46 - 7.60 (m, 3 H), 7.67 (s, 1 H), 7.82 (s, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.21 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 537 $[M+H]^+$.

**Пример 570**

**6-хлор-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид, Энантиомер 1**



55 мг (*рац*)-6-хлор-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамида (пример 569) разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ:

прибор: Sepiatec: Prep SFC100; колонка: Chiralpak IG, 5 мк, 250x30 мм;

элюент A: $CO_2$; элюент B: этанол + 0.2 об.% водного аммиака (32%); изократический режим: 45%B; поток: 100 мл/мин; температура: 40°C; РОД: 150 бар; УФ: 230 нм.

Получали 21 мг указанного в заголовке соединения.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.99 - 2.11 (m, 3 H), 2.18 - 2.28 (m, 2 H), 2.33 (s, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 3.19 (br d, 3 H), 3.60 (s, 3 H), 3.77 - 3.86 (m, 1 H), 3.89 (d, 2 H), 3.93 - 4.01 (m, 1 H), 5.42 (br s, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 7.18 (dd, 1 H), 7.46 - 7.60 (m, 3 H), 7.67 (s, 1 H), 7.82 (s, 1 H).

Оптическое вращение: $[\alpha]_D$ = 4.93° (c = 6.4 мг/мл, хлороформ).

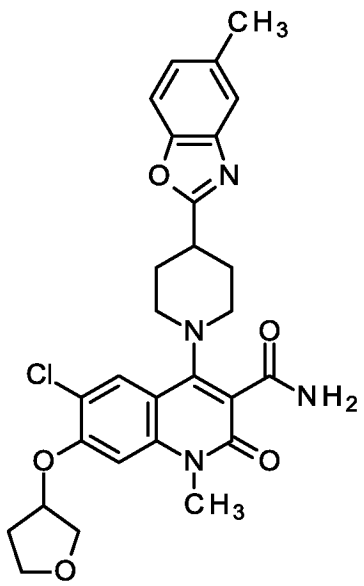
Аналитическая хиральная ВЭЖХ: $R_t$ = 3.06 мин.

Прибор: Agilent: 1260, СФХ-модуль Aurora; колонка: Chiralpak IG, 5 мк 100x4.6 мм;

элюент A: $CO_2$; элюент B: этанол + 0.2 об.% водного аммиака (32%); изократический режим: 45%B; поток: 4 мл/мин; температура: 37.5°C; РОД: 100 бар; УФ: 230 нм.

**Пример 571**

**6-хлор-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид, Энантиомер 2**



55 мг (*рац*)-6-хлор-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамида (пример 569) разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ:

прибор: Sepiatec: Prep SFC100; колонка: Chiralpak IG, 5 мк, 250x30 мм;

элюент A: $CO_2$; элюент B: этанол + 0.2 об.% водного аммиака (32%); изократический режим: 45%B; поток: 100 мл/мин; температура: 40°C; РОД: 150 бар; УФ: 230 нм.

Получали 15 мг указанного в заголовке соединения.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.99 - 2.11 (m, 3 H), 2.18 - 2.28 (m, 2 H), 2.33 (s, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 3.19 (br d, 3 H), 3.60 (s, 3 H), 3.77 - 3.86 (m, 1 H), 3.89 (d, 2 H), 3.93 - 4.01 (m, 1 H), 5.42 (br s, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 7.18 (dd, 1 H), 7.46 - 7.60 (m, 3 H), 7.67 (s, 1 H), 7.82 (s, 1 H).

Оптическое вращение: $[\alpha]_D$ = -6.69° (c = 5.4 мг/мл, хлороформ).

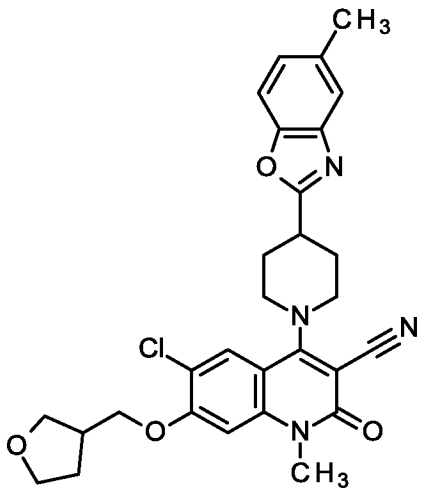
Аналитическая хиральная ВЭЖХ: $R_t$ = 4.07 мин.

Прибор: Agilent: 1260, СФХ-модуль Aurora; колонка: Chiralpak IG, 5 мк 100x4.6 мм;

элюент A: $CO_2$; элюент B: этанол + 0.2 об.% водного аммиака (32%); изократический режим: 45%B; поток: 4 мл/мин; температура: 37.5°C; РОД: 100 бар; УФ: 230 нм.

**Пример 572**

**(*рац*)-6-хлор-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)метокси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



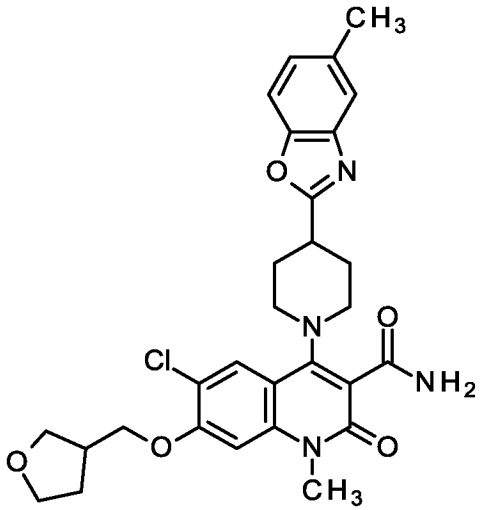
Смесь 231 мг 6-хлор-7-гидрокси-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (пример 567), 504 мг карбоната цезия и 170 мг 3-(бромметил)оксолана в 8.1 мл ДМФА перемешивали в течение 6.5 часов при 100°C под аргоном. Добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом (2x). Объединенные органические слои промывали соляным раствором, растворитель упаривали при пониженном давлении и сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0-2 %) с получением 180 мг указанного в заголовке соединения.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.63 - 1.80 (m, 1 H), 2.02 - 2.15 (m, 3 H), 2.26 - 2.31 (m, 1 H), 2.39 - 2.44 (m, 3 H), 2.70 - 2.82 (m, 1 H), 3.38 - 3.48 (m, 1 H), 3.56 - 3.63 (m, 6 H), 3.66 - 3.74 (m, 1 H), 3.75 - 3.86 (m, 4 H), 4.15 - 4.32 (m, 2 H), 7.05 - 7.11 (m, 1 H), 7.15 - 7.21 (m, 1 H), 7.50 - 7.55 (m, 1 H), 7.55 - 7.61 (m, 1 H), 7.77 - 7.84 (m, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.42 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 533 $[M+H]^+$.

**Пример 573**

**(*рац*)-6-хлор-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)метокси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид**



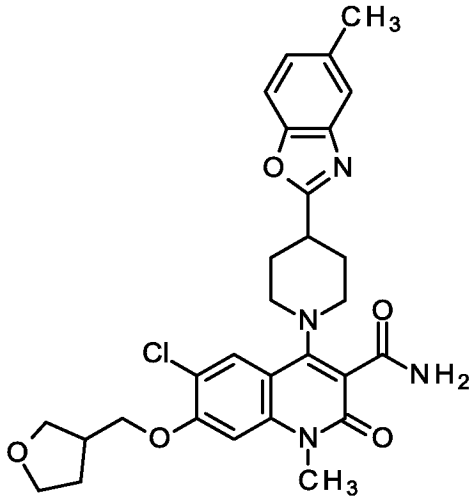
90 мг (*рац*)-6-хлор-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)метокси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (пример 572), 9.5 мг ацетата палладия(II) и 100 мг ацетальдоксима перемешивали в 5.4 мл этанола в течение 7 ч при 90°C. Реакционную смесь разбавляли водой, два раза экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои сушили сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0-3%) с получением 110 мг указанного в заголовке соединения.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.68 - 1.80 (m, 2 H), 1.99 - 2.07 (m, 2 H), 2.18 - 2.27 (m, 2 H), 2.41 - 2.45 (m, 3 H), 2.70 - 2.83 (m, 1 H), 3.12 - 3.26 (m, 3 H), 3.35 - 3.40 (m, 1 H), 3.58 - 3.64 (m, 4 H), 3.65 - 3.75 (m, 1 H), 3.77 - 3.87 (m, 2 H), 4.10 - 4.29 (m, 2 H), 7.07 - 7.12 (m, 1 H), 7.15 - 7.22 (m, 1 H), 7.46 - 7.50 (m, 1 H), 7.51 - 7.54 (m, 1 H), 7.55 - 7.62 (m, 1 H), 7.64 - 7.71 (m, 1 H), 7.79 - 7.85 (m, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.27 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 552 $[M+H]^+$.

**Пример 574**

**6-хлор-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)метокси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид, Энантиомер 1**



85 мг (*рац*)-6-хлор-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)метокси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамида (пример 573) разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ:

прибор: PrepCon Labomatic HPLC-4; колонка: YMC Cellulose SB, 10 мк, 250x50;

элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: ацетонитрил; изократический режим: 60%A + 40%B; поток: 100 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм.

Получали 35 мг указанного в заголовке соединения.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.68 - 1.80 (m, 2 H), 1.99 - 2.07 (m, 2 H), 2.18 - 2.27 (m, 2 H), 2.41 - 2.45 (m, 3 H), 2.70 - 2.83 (m, 1 H), 3.12 - 3.26 (m, 3 H), 3.35 - 3.40 (m, 1 H), 3.58 - 3.64 (m, 4 H), 3.65 - 3.75 (m, 1 H), 3.77 - 3.87 (m, 2 H), 4.10 - 4.29 (m, 2 H), 7.07 - 7.12 (m, 1 H), 7.15 - 7.22 (m, 1 H), 7.46 - 7.50 (m, 1 H), 7.51 - 7.54 (m, 1 H), 7.55 - 7.62 (m, 1 H), 7.64 - 7.71 (m, 1 H), 7.79 - 7.85 (m, 1 H).

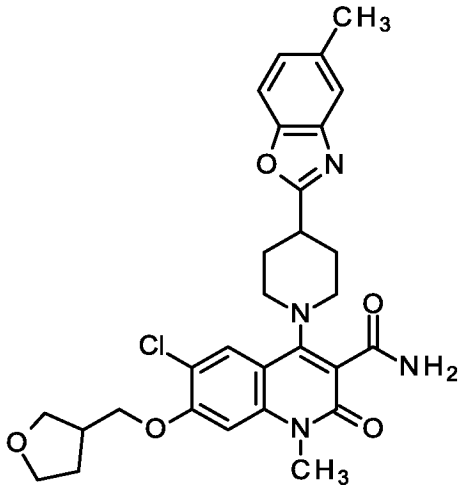
Аналитическая хиральная ВЭЖХ: $R_t$ = 5.05 мин.

Прибор: Thermo Fisher UltiMate 3000; колонка: YMC Cellulose SC, 3 мк, 100x4.6;

элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: метанол; изократический режим: 30%A + 70%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм.

**Пример 575**

**6-хлор-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)метокси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид, Энантиомер 2**



85 мг (*рац*)-6-хлор-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)метокси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамида (пример 573) разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ:

прибор: PrepCon Labomatic HPLC-4; колонка: YMC Cellulose SB, 10 мк, 250x50;

элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: ацетонитрил; изократический режим: 60%A + 40%B; поток: 100 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм.

Получали 35 мг указанного в заголовке соединения.

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ м.д.: 1.68 - 1.80 (m, 2 H), 1.99 - 2.07 (m, 2 H), 2.18 - 2.27 (m, 2 H), 2.41 - 2.45 (m, 3 H), 2.70 - 2.83 (m, 1 H), 3.12 - 3.26 (m, 3 H), 3.35 - 3.40 (m, 1 H), 3.58 - 3.64 (m, 4 H), 3.65 - 3.75 (m, 1 H), 3.77 - 3.87 (m, 2 H), 4.10 - 4.29 (m, 2 H), 7.07 - 7.12 (m, 1 H), 7.15 - 7.22 (m, 1 H), 7.46 - 7.50 (m, 1 H), 7.51 - 7.54 (m, 1 H), 7.55 - 7.62 (m, 1 H), 7.64 - 7.71 (m, 1 H), 7.79 - 7.85 (m, 1 H).

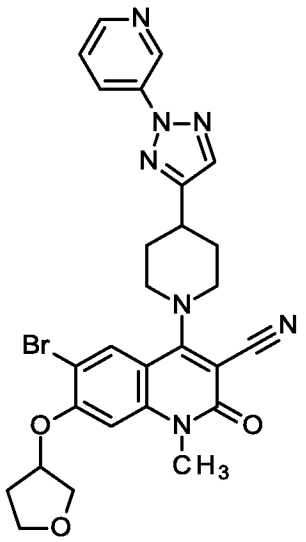
Аналитическая хиральная ВЭЖХ: $R_t$ = 2.85 мин.

Прибор: Thermo Fisher UltiMate 3000; колонка: YMC Cellulose SB, 3 мк, 100x4.6;

элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: ацетонитрил; изократический режим: 60%A + 40%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм.

**Пример 576**

**(*рац*)-6-бром-1-метил-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-4-{4-[2-(пиридин-3-ил)-2H-1,2,3-триазол-4-ил]пиперидин-1-ил}-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



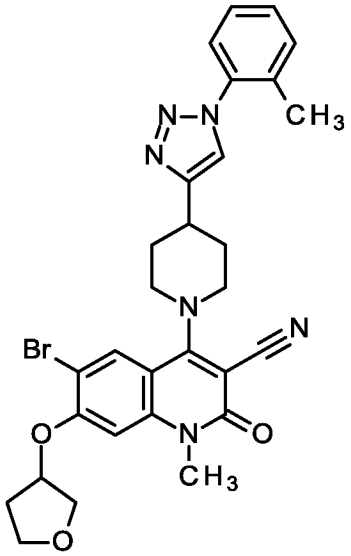
Раствор 250 мг (*рац*)-6-бром-4-хлор-1-метил-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (промежуточное соединение 270), 173 мг 3-[4-(пиперидин-4-ил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил]пиридина (CAS 2360335-15-3) и 0.34 мл триэтиламина в 4.2 мл 2-пропанола перемешивали в течение 2 ч при 90°C. По прошествии этого времени добавляли воду и этилацетат, и реакционную смесь энергично перемешивали. Полученный в результате осадок собирали путем фильтрования с получением 380 мг указанного в заголовке соединения.

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]= 1.91 - 2.11 (m, 3H), 2.19 - 2.27 (m, 2H), 2.28 - 2.40 (m, 1H), 3.18 - 3.29 (m, 1H), 3.40 - 3.48 (m, 1H), 3.53 - 3.64 (m, 5H), 3.77 - 3.84 (m, 3H), 3.85 - 3.93 (m, 2H), 3.95 - 4.02 (m, 1H), 5.43 - 5.49 (m, 1H), 6.96 - 7.02 (m, 1H), 7.59 - 7.65 (m, 1H), 7.96 - 8.01 (m, 1H), 8.19 - 8.22 (m, 1H), 8.33 - 8.39 (m, 1H), 8.58 - 8.66 (m, 1H), 9.20 - 9.24 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.24 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 579 $[M+H]^+$.

**Пример 577**

**(*рац*)-6-бром-1-метил-4-{4-[1-(2-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



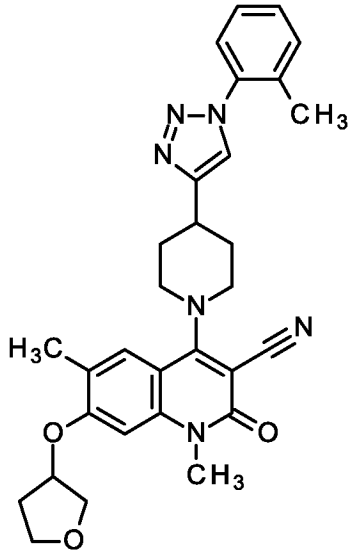
Раствор 240 мг (*рац*)-6-бром-4-хлор-1-метил-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (промежуточное соединение 270), 318 мг 4-[1-(2-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]пиперидина (промежуточное соединение 294) и 0.33 мл триэтиламина в 4 мл этанола перемешивали в течение 2 ч при 90°C. По прошествии этого времени добавляли воду и этилацетат, и реакционную смесь энергично перемешивали. Полученный в результате осадок собирали путем фильтрования с получением 360 мг указанного в заголовке соединения.

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]= 1.89 - 2.10 (m, 3H), 2.16 - 2.19 (m, 3H), 2.20 - 2.28 (m, 2H), 2.28 - 2.39 (m, 2H), 3.11 - 3.23 (m, 1H), 3.52 - 3.63 (m, 5H), 3.77 - 3.84 (m, 3H), 3.85 - 3.94 (m, 2H), 3.95 - 4.02 (m, 1H), 5.43 - 5.49 (m, 1H), 6.97 - 7.02 (m, 1H), 7.38 - 7.50 (m, 4H), 7.95 - 7.98 (m, 1H), 8.37 - 8.40 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.26 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 591 $[M+H]^+$.

**Пример 578**

**(*рац*)-1,6-диметил-4-{4-[1-(2-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



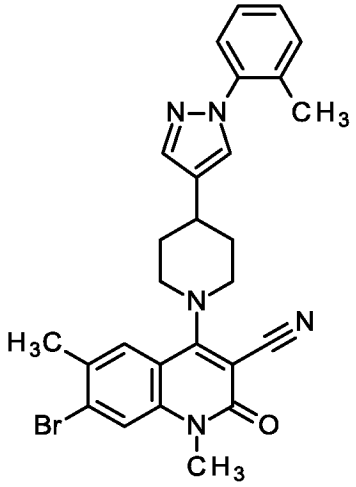
К суспензии 160 мг (*рац*)-6-бром-1-метил-4-{4-[1-(2-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (пример 577) в 0.7 мл диоксана и 0.04 мл воды добавляли 42 мкл триметилбороксина, 221 мг карбоната цезия и 19.9 мг [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II), смесь продували в течение 5 мин газообразным азотом и нагревали при 80°C в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали 3x этилацетатом. Объединенные органические слои сушили (водоотталкивающий фильтр) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, гексаны / этилацетат (50:50) – этилацетат (100) – этилацетат/метанол (8:2), градиенты) с получением 78 мг указанного в заголовке соединения.

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]= 1.92 - 2.09 (m, 3H), 2.20 (d, 8H), 2.27 - 2.38 (m, 1H), 3.11 - 3.22 (m, 1H), 3.50 - 3.62 (m, 5H), 3.75 - 3.83 (m, 3H), 3.84 - 3.92 (m, 2H), 3.95 - 4.02 (m, 1H), 5.33 - 5.40 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.37 - 7.46 (m, 2H), 7.47 - 7.51 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 8.38 (s, 1H).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t$ = 1.26 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 526 $[M+H]^+$.

**Пример 579**

**7-бром-1,6-диметил-4-{4-[1-(2-метилфенил)-1H-пиразол-4-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



Раствор 245 мг 7-бром-4-хлор-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (промежуточное соединение 303), 933 мг 4-[1-(2-метилфенил)-1H-пиразол-4-ил]пиперидина (промежуточное соединение 298, чистота прибл. 30%) и 0.41 мл триэтиламина в 4 мл 2-пропанола перемешивали в течение 14 ч при 80°C.

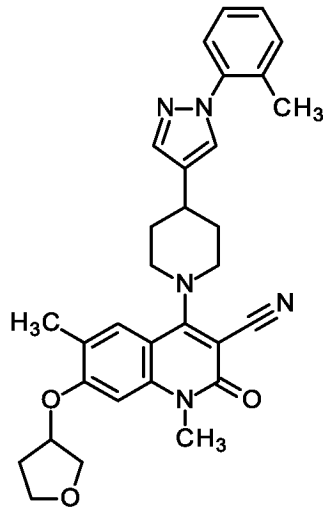
По прошествии этого времени добавляли воду и этилацетат, и реакционную смесь энергично перемешивали. Полученный в результате осадок собирали путем фильтрования. Этот остаток очищали с помощью флэш-хроматографии в несколько подходов (силикагель, дихлорметан / метанол с градиентом 0-3% и гексаны / этилацетат с градиентом 0-80%) с получением 92 мг указанного в заголовке соединения.

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]= 1.85 - 1.98 (m, 2H), 2.10 - 2.18 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.87 - 2.98 (m, 1H), 3.47 - 3.57 (m, 5H), 3.77 - 3.85 (m, 2H), 7.31 - 7.41 (m, 4H), 7.71 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.79 - 7.81 (m, 1H), 7.96 - 7.98 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.43 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 518 $[M+H]^+$.

**Пример 580**

**(*рац*)-1,6-диметил-4-{4-[1-(2-метилфенил)-1H-пиразол-4-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил**



Смесь 85 мг 7-бром-1,6-диметил-4-{4-[1-(2-метилфенил)-1H-пиразол-4-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила (пример 579), 13.2 мг гидрида натрия (60% в минеральном масле) и 20 мкл оксолан-3-ола (CAS 453-20-3) в 2 мл ДМФА перемешивали при 80°C в течение 3 часов.

После охлаждения до к.т. смесь разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном (3x). Объединенные органические слои промывали соляным раствором, фильтровали (используя водоотталкивающий фильтр) и концентрировали при пониженном давлении. Водный слой снова экстрагировали смесью дихлорметан / 2-пропанол 4:1 (2x). Объединенные органические слои фильтровали (используя водоотталкивающий фильтр) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в 1 мл ДМСО и разбавляли 30 мл воды. Твердое вещество, выпавшее в осадок, собирали путем фильтрования, промывали водой и сушили в вакууме. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка: X-Bridge C18, 5 мкм, 100x30 мм, подвижная фаза: ацетонитрил / вода (0.2 об.% аммиака 32 %) с градиентом). Получали 9 мг указанного в заголовке соединения.

$^1$H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$): δ [м.д.]= 1.81 - 1.96 (m, 2H), 1.99 - 2.08 (m, 1H), 2.09 - 2.18 (m, 2H), 2.21 - 2.23 (m, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.26 - 2.38 (m, 1H), 2.90 (tt, 1H), 3.45 - 3.54 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.72 - 3.91 (m, 5H), 3.96 - 4.01 (m, 1H), 5.32 - 5.39 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.29 - 7.41 (m, 4H), 7.62 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.96 (s, 1H).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t$ = 1.35 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 525 $[M+H]^+$.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ – БИОЛОГИЧЕСКИЕ АНАЛИЗЫ

**Анализ ингибирования активности DGKα киназы человека.**

Ингибирующую активность соединений настоящего изобретения в отношении DGKα человека количественно определяли с использованием анализа киназной активности DGKα человека, как описано в следующих параграфах. По существу, ферментативную активность измеряли путем количественного определения аденозиндифосфата (АДФ), образующегося в качестве побочного продукта ферментативной реакции, с помощью набора "ADP-Glo™ Kinase Assay" от компании Promega. Эта система детектирования работает следующим образом: На первой стадии АТФ, не израсходованный в киназной реакции, количественно превращают в цАМФ с использованием аденилатциклазы ("ADP-Glo-реагент"), затем аденилатциклазу останавливают и АДФ, образованный в киназной реакции, превращают в АТФ, который вслед за этим генерирует в реакции с участием люциферазы сигнал тлеющей люминесценции ("реагент для детектирования киназы").

С-концевую FLAG-меченную рекомбинантную полноразмерную DGKα человека (экспрессированную в клетках насекомых, инфицированных бакуловирусом, очищенную с использованием метода белковой преципитации с антителами к Flag и эксклюзионной хроматографии по размеру, как описано ниже, DGKa_hu_1) использовали в качестве фермента. В качестве субстрата для киназы использовали 1,2-диолеоил-*sn*-глицерин, восстановленный в мицеллах октил-β-D-глюкопиранозида. Для получения мицелл, 1 объем 16.1 мМ раствора 1,2-диолеоил-*sn*-глицерина (Avanti, кат. № O8001-25G) в хлороформе медленно упаривали, используя поток азота. Вслед за этим добавляли 22.55 объема 510 мМ раствора октил-β-D-глюкопиранозида (Sigma-Aldrich, кат. № O8001-10G) в 50 мМ буфере MOPS (pH 7.4), и смесь обрабатывали ультразвуком в ультразвуковой ванне в течение 20 с. Затем добавляли 35 объемов 50 мМ буфера MOPS (pH 7.4) с получением 0.28 мМ раствора 1,2 диолеоил-sn-глицерина и 200 мМ октил-β-D-глюкопиранозида, который разделяли на аликвоты, подвергали быстрой заморозке в жидком азоте, и хранили при температуре -20°C до использования. Для каждого эксперимента, свежую аликвоту быстро оттаивали и разбавляли в 24 раза водным буфером для анализа (описанным ниже),

содержащим 95.7 мкМ аденозинтрифосфат (Promega), с получением 1.67-кратно концентрированного раствора субстрата.

Для анализа 50 нл 100-кратно концентрированного раствора тестируемого соединения в диметилсульфоксиде (ДМСО, Sigma) пипетировали либо в белый 1536-луночный, либо в белый малообъемный 384-луночный микротитрационный планшет (оба Greiner Bio-One, Фриккенхаузен, Германия). Вслед за этим в лунки добавляли 2 мкл раствора DGKα человека в водном буфере для анализа [50 мМ (3-(N-морфолино)пропансульфоновая кислота (MOPS, pH 7.4, Sigma-Aldrich), 1 мМ дитиотреитол (DTT, Sigma-Aldrich), 100 мМ NaCl (Sigma-Aldrich), 10 мМ $MgCl_2$ (Sigma-Aldrich), 0.1 % (мас./об.) бычьего гамма-глобулина (BGG, Sigma-Aldrich), 1 мкМ $CaCl_2$ (Sigma-Aldrich)], и смесь инкубировали в течение 15 мин при 22°C для обеспечения предварительного связывания тестируемых соединений с ферментом. Реакцию инициировали путем добавления 3 мкл раствора субстрата [приготовление описано выше; 11.7 мкМ 1,2-диолеоил-*sn*-глицерин (=> конечная конц. 5 мкл анализируемого объема составляла 7 мкМ), 8.33 мМ октил-β-D-глюкопиранозид (=> конечная конц. в 5 мкл анализируемого объема составляла 5 мМ), и 91.67 мкМ аденозинтрифосфат (=> конечная конц. в 5 мкл анализируемого объема составляла 55 мкМ) в буфере для анализа], и полученную в результате смесь инкубировали при 22°C в течение времени реакции 20 мин. Концентрацию DGKα регулировали в зависимости от активности партии фермента и выбирали подходящей для получения данных анализа в линейном диапазоне, типичная концентрация составляла приблизительно 0.1 нМ. Реакцию останавливали путем добавления 2.5 мкл "ADP-Glo-реагента" (1 к 1.5 разбавленного водой), и полученную в результате смесь инкубировали при 22°C в течение 1 ч для превращения АТФ, не израсходованного в киназной реакции, полностью в цАМФ. Вслед за этим добавляли 2.5 мкл "реагента для детектирования киназы" (в 1.2 раза более концентрированного, чем рекомендовано производителем), полученную в результате смесь инкубировали при 22°C в течение 1 ч, и затем измеряли люминесценцию с помощью подходящего измерительного прибора (например, Viewlux™ от Perkin-Elmer). Количество испускаемого света принимали за меру количества образовавшегося АДФ, и таким образом, активности DGKα.

Данные нормировали (ферментативная реакция без ингибитора = ингибирование 0 %, все остальные компоненты для анализа, но без фермента =

ингибирование 100 %). Обычно тестируемые соединения тестировали на одном и том же микротитрационном планшете при 11 различных концентрациях в диапазоне от 20 мкМ до 0.07 нМ (20 мкМ, 5.7 мкМ, 1.6 мкМ, 0.47 мкМ, 0.13 мкМ, 38 нМ, 11 нМ, 3.1 нМ, 0.9 нМ, 0.25 нМ и 0.07 нМ, серии разведений приготовляли отдельно перед анализом на уровне 100-кратно концентрированных растворов в ДМСО путем серийных разведений, точные концентрации могли варьироваться в зависимости от используемых пипетторов) в двух повторностях для каждой концентрации, и рассчитывали значения $IC_{50}$, используя программное обеспечение Genedata Screener™.

**Таблица 26:** Значения $IC_{50}$ соединений примеров в *in vitro* анализах ингибирования активности DGKα киназы человека.

| Пример | $IC_{50}$ [нМ] |
|---|---|
| 1 | 1.4 |
| 2 | 6.4 |
| 3 | 2.6 |
| 4 | 2.8 |
| 5 | 1.6 |
| 6 | 4.3 |
| 7 | 3.2 |
| 8 | 3.2 |
| 9 | 3.3 |
| 10 | 3.7 |
| 11 | 3.8 |
| 12 | 3.5 |
| 13 | 5.1 |
| 14 | 4.4 |
| 15 | 11 |
| 16 | 9.9 |
| 17 | 12 |
| 18 | 3.7 |
| 19 | 15 |
| 20 | 1.5 |

| Пример | $IC_{50}$ [нМ] |
|---|---|
| 21 | 5.2 |
| 22 | 6 |
| 23 | 12 |
| 24 | 45 |
| 25 | 168 |
| 26 | 10 |
| 27 | 2 |
| 28 | 2.7 |
| 29 | 2.9 |
| 30 | 3.9 |
| 31 | 5.6 |
| 32 | 6 |
| 33 | 6.2 |
| 34 | 18 |
| 35 | 7.8 |
| 36 | 8.3 |
| 37 | 1.1 |
| 38 | 1.5 |
| 39 | 2 |
| 40 | 3.5 |
| 41 | 4.9 |
| 42 | 11 |
| 43 | 11 |
| 44 | 12 |
| 45 | 2.1 |
| 46 | 2.5 |
| 47 | 3 |
| 48 | 3 |
| 49 | 4.1 |
| 50 | 8.3 |
| 51 | 8.3 |
| 52 | 8.8 |

| Пример | $IC_{50}$ [нМ] |
|---|---|
| 53 | 13 |
| 54 | 14 |
| 55 | 14 |
| 56 | 17 |
| 57 | 22 |
| 58 | 2.6 |
| 59 | 23 |
| 60 | 33 |
| 61 | 37 |
| 62 | 38 |
| 63 | 39 |
| 64 | 73 |
| 65 | 74 |
| 66 | 78 |
| 67 | 85 |
| 68 | 99 |
| 69 | 105 |
| 70 | 21 |
| 71 | 23 |
| 72 | 30 |
| 73 | 33 |
| 74 | 48 |
| 75 | 49 |
| 76 | 50 |
| 77 | 64 |
| 78 | 104 |
| 79 | 104 |
| 80 | 333 |
| 81 | 14 |
| 82 | 11 |
| 83 | 4.4 |
| 84 | 52 |

| Пример | $IC_{50}$ [нМ] |
|---|---|
| 85 | 54 |
| 86 | 54 |
| 87 | 7.1 |
| 88 | 47 |
| 89 | 2.1 |
| 90 | 5.5 |
| 91 | 3.1 |
| 92 | 9.8 |
| 93 | 11 |
| 94 | 12 |
| 95 | 19 |
| 96 | 20 |
| 97 | 33 |
| 98 | 35 |
| 99 | 64 |
| 100 | 2.3 |
| 101 | 12 |
| 102 | 0.3 |
| 103 | 0.6 |
| 104 | 0.6 |
| 105 | 1.9 |
| 106 | 0.9 |
| 107 | 2.3 |
| 108 | 1.8 |
| 109 | 2.1 |
| 110 | 2.6 |
| 111 | 3.2 |
| 112 | 4.5 |
| 113 | 3.5 |
| 114 | 15 |
| 115 | 20 |
| 116 | 36 |

| Пример | $IC_{50}$ [нМ] |
|---|---|
| 117 | 7.7 |
| 118 | 6.8 |
| 119 | 7.9 |
| 120 | 7.7 |
| 121 | 5.7 |
| 122 | 15 |
| 123 | 10 |
| 124 | 12 |
| 125 | 1.2 |
| 126 | 2.6 |
| 127 | 3.4 |
| 128 | 18 |
| 129 | 16 |
| 130 | 23 |
| 131 | 26 |
| 132 | 17 |
| 133 | 23 |
| 134 | 12 |
| 135 | 88 |
| 136 | 482 |
| 137 | 3 |
| 138 | 1.9 |
| 139 | 2.1 |
| 140 | 1.6 |
| 141 | 5.6 |
| 142 | 58 |
| 143 | 554 |
| 144 | 897 |
| 145 | 41 |
| 146 | 821 |
| 147 | 358 |
| 148 | 369 |

| Пример | $IC_{50}$ [нМ] |
|---|---|
| 149 | 1100 |
| 150 | 1530 |
| 151 | 486 |
| 152 | 1070 |
| 153 | 45 |
| 154 | 34 |
| 155 | 60 |
| 156 | 182 |
| 157 | 252 |
| 158 | 304 |
| 159 | 383 |
| 160 | 544 |
| 161 | 1100 |
| 162 | 134 |
| 163 | 146 |
| 164 | 1.1 |
| 165 | 2.6 |
| 166 | 2.2 |
| 167 | 3.2 |
| 168 | 0.5 |
| 169 | 0.6 |
| 170 | 7.2 |
| 171 | 1.5 |
| 172 | 9.4 |
| 173 | 12 |
| 174 | 1.7 |
| 175 | 4.2 |
| 176 | 3 |
| 177 | 209 |
| 178 | 298 |
| 179 | 431 |
| 180 | 1510 |

| Пример | $IC_{50}$ [нМ] |
|---|---|
| 181 | 150 |
| 182 | 47 |
| 183 | 1.5 |
| 184 | 1.5 |
| 185 | 2.9 |
| 186 | 9.1 |
| 187 | 2 |
| 188 | 2.6 |
| 189 | 15 |
| 190 | 5.7 |
| 191 | 7 |
| 192 | 1360 |
| 193 | 2.4 |
| 194 | 2.2 |
| 195 | 1.5 |
| 196 | 3.1 |
| 197 | 2.2 |
| 198 | 2.1 |
| 199 | 3.4 |
| 200 | 3.9 |
| 201 | 1.1 |
| 202 | 2.7 |
| 203 | 0.9 |
| 204 | 7 |
| 205 | 4.8 |
| 206 | 0.8 |
| 207 | 2.7 |
| 208 | 3.4 |
| 209 | 26 |
| 210 | 119 |
| 211 | 456 |
| 212 | 0.3 |

| Пример | $IC_{50}$ [нМ] |
|---|---|
| 213 | 39 |
| 214 | 0.9 |
| 215 | 0.4 |
| 216 | 0.4 |
| 217 | 1.0 |
| 218 | 0.6 |
| 219 | 1.6 |
| 220 | 1.7 |
| 221 | 1.8 |
| 222 | 5.2 |
| 223 | 1.2 |
| 224 | 1.5 |
| 225 | 121 |
| 226 | 1.3 |
| 227 | 2.0 |
| 228 | 2.4 |
| 229 | 3.0 |
| 230 | 83 |
| 231 | 108 |
| 232 | 163 |
| 233 | 1270 |
| 234 | 1.8 |
| 235 | 2.9 |
| 236 | 4.3 |
| 237 | 5.0 |
| 238 | 12 |
| 239 | 0.6 |
| 240 | 2.5 |
| 241 | 2.5 |
| 242 | 2.7 |
| 243 | 3.5 |
| 244 | 4.6 |

| Пример | $IC_{50}$ [нМ] |
|---|---|
| 245 | 5.9 |
| 246 | 6.5 |
| 247 | 6.9 |
| 248 | 6.9 |
| 249 | 7.2 |
| 250 | 9.1 |
| 251 | 9.3 |
| 252 | 13 |
| 253 | 14 |
| 254 | 15 |
| 255 | 18 |
| 256 | 25 |
| 257 | 26 |
| 258 | 29 |
| 259 | 29 |
| 260 | 35 |
| 261 | 35 |
| 262 | 36 |
| 263 | 42 |
| 264 | 49 |
| 265 | 49 |
| 266 | 53 |
| 267 | 64 |
| 268 | 65 |
| 269 | 71 |
| 270 | 72 |
| 271 | 105 |
| 272 | 113 |
| 273 | 119 |
| 274 | 152 |
| 275 | 172 |
| 276 | 216 |

| Пример | $IC_{50}$ [нМ] |
|---|---|
| 277 | 243 |
| 278 | 480 |
| 279 | 1280 |
| 280 | 4740 |
| 281 | 8.9 |
| 282 | 872 |
| 283 | 6.8 |
| 284 | 9.3 |
| 285 | 10 |
| 286 | 374 |
| 287 | 22 |
| 288 | 3.8 |
| 289 | 8.3 |
| 290 | 10 |
| 291 | 11 |
| 292 | 3.2 |
| 293 | 2.1 |
| 294 | 12 |
| 295 | 9.5 |
| 296 | 0.5 |
| 297 | 0.6 |
| 298 | 0.5 |
| 299 | 1.0 |
| 300 | 1.2 |
| 301 | 1.4 |
| 302 | 1.1 |
| 303 | 1.9 |
| 304 | 2.1 |
| 305 | 4.5 |
| 306 | 4.1 |
| 307 | 5.7 |
| 308 | 6.4 |

| Пример | $IC_{50}$ [нМ] |
|---|---|
| 309 | 101 |
| 310 | 34 |
| 311 | 1.2 |
| 312 | 0.7 |
| 313 | 1.5 |
| 314 | 1.7 |
| 315 | 46 |
| 316 | 6.5 |
| 317 | 17 |
| 318 | 48 |
| 319 | 74 |
| 320 | 32 |
| 321 | 75 |
| 322 | 239 |
| 323 | 326 |
| 324 | 14 |
| 325 | 26 |
| 326 | 34 |
| 327 | 85 |
| 328 | 144 |
| 329 | 152 |
| 330 | 217 |
| 331 | 861 |
| 332 | 17 |
| 333 | 172 |
| 334 | 100 |
| 335 | 2.3 |
| 336 | 80 |
| 337 | 2390 |
| 338 | 86 |
| 339 | 67 |
| 340 | 72 |

| | |
|---|---|
| 341 | 3.3 |
| 342 | 2.9 |
| 343 | 16 |
| 344 | 489 |
| 345 | 38 |
| 346 | 28 |
| 347 | 106 |
| 348 | 7.9 |
| 349 | 15 |
| 350 | 11 |
| 351 | 87 |
| 352 | 113 |
| 353 | 254 |
| 354 | 112 |
| 355 | 140 |
| 356 | 5.1 |
| 357 | 0.6 |
| 358 | 44 |
| 359 | 3.3 |
| 360 | 1.2 |
| 361 | 27 |
| 362 | 106 |
| 363 | 189 |
| 364 | 34 |
| 365 | 14 |
| 366 | 12 |
| 367 | 21 |
| 368 | 13 |
| 369 | 14 |
| 370 | 158 |
| 371 | 14 |
| 372 | 14 |
| 373 | 9.9 |

| | |
|---|---|
| 374 | 34 |
| 375 | 21 |
| 376 | 14 |
| 377 | 4.8 |
| 378 | 23 |
| 379 | 1.0 |
| 380 | 0.4 |
| 381 | 7.4 |
| 382 | 13 |
| 383 | 5.1 |
| 384 | 1.8 |
| 385 | 0.9 |
| 386 | 9.4 |
| 387 | 8.9 |
| 388 | 33 |
| 389 | 3.1 |
| 390 | 3.5 |
| 391 | 8.3 |
| 392 | 6.7 |
| 393 | 106 |
| 394 | 2.1 |
| 395 | 2.4 |
| 396 | 0.9 |
| 397 | 399 |
| 398 | 1.7 |
| 399 | 0.5 |
| 400 | 6.7 |
| 401 | 0.8 |
| 402 | 16 |
| 403 | 2.0 |
| 404 | 5.3 |
| 405 | 41 |
| 406 | 36 |

| | |
|---|---|
| 407 | 48 |
| 408 | 15 |
| 409 | 8.4 |
| 410 | 51 |
| 411 | 5.1 |
| 412 | 21 |
| 413 | 1.0 |
| 414 | 1.3 |
| 415 | 146 |
| 416 | 34 |
| 417 | 1.2 |
| 418 | 1.4 |
| 419 | 4.6 |
| 420 | 0.6 |
| 421 | 137 |
| 422 | 0.7 |
| 423 | 1.0 |
| 424 | 0.3 |
| 425 | 0.2 |
| 426 | 13 |
| 427 | 8.2 |
| 428 | 0.6 |
| 429 | 0.3 |
| 430 | 9.9 |
| 431 | 3.2 |
| 432 | 0.1 |
| 433 | 8.6 |
| 434 | 525 |
| 435 | 4.3 |
| 436 | 32 |
| 437 | 27 |
| 438 | 31 |
| 439 | 492 |

| | |
|---|---|
| 440 | 8.9 |
| 441 | 11 |
| 442 | 15 |
| 443 | 9.1 |
| 444 | 82 |
| 445 | 44 |
| 446 | 18 |
| 447 | 63 |
| 448 | 27 |
| 449 | 13 |
| 450 | 119 |
| 451 | 163 |
| 452 | 2570 |
| 453 | 598 |
| 454 | 373 |
| 455 | 1.9 |
| 456 | 41 |
| 457 | 6.8 |
| 458 | 4.3 |
| 459 | 9.8 |
| 460 | 3.5 |
| 461 | 77 |
| 462 | 121 |
| 463 | 113 |
| 464 | 123 |
| 465 | 175 |
| 466 | 0.5 |
| 467 | 3.9 |
| 468 | 0.7 |
| 469 | 33 |
| 470 | 13 |
| 471 | 3.9 |
| 472 | 6.7 |

| | |
|---|---|
| 473 | 23 |
| 474 | 4.6 |
| 475 | 224 |
| 476 | 7.1 |
| 477 | 3.9 |
| 478 | 9.4 |
| 479 | 59 |
| 480 | 9.8 |
| 481 | 2.0 |
| 482 | 3.1 |
| 483 | 1.8 |
| 484 | 15 |
| 485 | 2.0 |
| 486 | 5.6 |
| 487 | 13 |
| 488 | 1.6 |
| 489 | 7.5 |
| 490 | 7.8 |
| 491 | 9.1 |
| 492 | 1.5 |
| 493 | 80 |
| 494 | 6.2 |
| 495 | 1.4 |
| 496 | 19 |
| 497 | 80 |
| 498 | 3.1 |
| 499 | 74 |
| 500 | 0.7 |
| 501 | 21 |
| 502 | 120 |
| 503 | 2690 |
| 504 | 238 |
| 505 | 269 |

| | |
|---|---|
| 506 | 574 |
| 507 | 85 |
| 508 | 1.4 |
| 509 | 2.0 |
| 510 | 70 |
| 511 | 1.5 |
| 512 | 0.8 |
| 513 | 0.2 |
| 514 | 0.6 |
| 515 | 0.3 |
| 516 | 2.8 |
| 517 | 64 |
| 518 | 596 |
| 519 | 20 |
| 520 | 37 |
| 521 | 43 |
| 522 | 44 |
| 523 | 3.7 |
| 524 | 45 |
| 525 | 39 |
| 526 | 27 |
| 527 | 67 |
| 528 | 2920 |
| 529 | 46 |
| 530 | 1.8 |
| 531 | 8.1 |
| 532 | 1.0 |
| 533 | 1.9 |
| 534 | 2.0 |
| 535 | 0.8 |
| 536 | 6.7 |
| 537 | 0.2 |
| 538 | 0.5 |

| | |
|---|---|
| 539 | 0.2 |
| 540 | 2.8 |
| 541 | 29 |
| 542 | 2.5 |
| 543 | 7.5 |
| 544 | 0.3 |
| 545 | 0.2 |
| 546 | 0.9 |
| 547 | 0.6 |
| 548 | 0.3 |
| 549 | 0.6 |
| 550 | 0.2 |
| 551 | 0.1 |
| 552 | 1.6 |
| 553 | 1.1 |
| 554 | 1.6 |
| 555 | 1.1 |
| 556 | 20 |
| 557 | 3.6 |
| 558 | 72 |
| 559 | 1.7 |
| 560 | 105 |
| 561 | 1.4 |
| 562 | 13 |
| 563 | 1.7 |
| 564 | 3.3 |
| 565 | 3.0 |
| 566 | 0.3 |
| 567 | 2.0 |
| 568 | 0.3 |
| 569 | 0.1 |
| 570 | <0.07 |
| 571 | 0.7 |

| | |
|---|---|
| 572 | 1.5 |
| 573 | 1.5 |
| 574 | 0.4 |
| 575 | 5.6 |
| 576 | 1.4 |
| 577 | 2.9 |
| 578 | 4.2 |
| 579 | 61 |
| 580 | 1.3 |

**Анализ трансактивации на репортерной клеточной линии Jurkat IL2**

Анализы трансактивации проводили на клетках Jurkat, приобретенных у фирмы Promega (Promega, #CS187001), которые были стабильно трансфицированы конструктом репортерного гена люциферазы светлячка под контролем IL2-промотора. Клетки культивировали, как указано производителем. Общую популяцию клеток собирали при плотности культуры прибл. 1E+06 клеток/мл, суспендировали в криосреде для хранения (70%RPMI/20%FCS/10%ДМСО), замораживали с контролируемой скоростью -1°/мин в 1.8 мл криопробирках при плотности клеток от 1E+07 до 1E+08 клеток на пробирку, и хранили при температуре -150°C или ниже до дальнейшего использования. Замороженные клетки оттаивали и культивировали в среде при исходной плотности 3.5E+05 клеток/мл в течение 6 дней. На 6-й день клетки центрифугировали в течение 5 мин при 300 x g, среду декантировали и концентрацию клеток доводили до 5.0E+06 клеток/мл с помощью свежей среды для анализа (500 мл RPMI (Gibco, # 22400) + 5 мл L-глутамина (Sigma, #G7513) + 5 мл пенициллина/стрептомицина (Sigma #P0781) + 5 мл заменимых аминокислот (Invitrogen, #11140) + 5 мл пирувата натрия (Gibco #1136088), 5 мл ФБС (Biochrom, #S0615)). Рабочий запас клеток разделяли на две части: нейтральный контроль и соединения со стимуляцией EC30, и высокий контроль со стимуляцией EC100.

Премикс антитела приготовляли путем разбавления антител к CD3 (BD Pharmingen, #555329), антител к CD28 (BD Pharmingen, #555725) и козьих антител к IgG мыши (ThermoFisher, #31160) в соотношении 1/1/4 в среде для

анализа при 2-кратной конечной концентрации (конечные концентрации зависели от партии клеток и типично для нейтрального контроля составляли 0.055/0.055/0.22 мкг/мл, а для высокого контроля составляли 0.5/0.5/2 мг/мл). Растворы премиксов добавляли к клеткам в объеме 1+1 перед использованием.

50 нл 100-кратно концентрированного раствора тестируемых соединений в ДМСО переносили в белый микротитрационный планшет для испытаний (384, Greiner Bio-One, Германия). Для этого использовали либо устройство для манипуляций с жидкостями Hummingbird (Digilab, США), либо акустическую систему Echo (Labcyte, США). В лунки планшета для испытаний добавляли 5 мкл свежеприготовленной суспензии клеток, и инкубировали при 37°C в атмосфере 5% $CO_2$. После завершения инкубации в течение 4 часов, во все лунки добавляли 3 мкл реагента для анализа люциферазы Bio-Glo (Promega, #G7941, приготовленного в соответствии с рекомендациями поставщика). Планшет для испытаний инкубировали при 20°C в течение 10 мин перед измерением люминесценции в считывающем устройстве для микропланшетов (типично Pherastar от BMG, Германия, или ViewLux от Perkin-Elmer, США). Данные нормировали (нейтральный контроль = действие 0%, высокий контроль = действие 100%). Соединения тестировали в двух параллельных анализах, используя до 11 разведений с различными концентрациями (типично 20 мкМ, 5,7 мкМ, 1,6 мкМ, 0,47 мкМ, 0,13 мкМ, 38 нМ, 11 нМ, 3,1 нМ, 0,89 нМ, 0,25 нМ и 0,073 нМ). Серии разведений были приготовлены перед проведением анализа в 100-кратной концентрированной форме путем серийных разведений. Значения $EC_{50}$ рассчитывали методом подгонки по 4 параметрам с использованием коммерческого пакета программного обеспечения (Genedata Analyzer, Швейцария).

**Поликлональная активация PBMC человека**

Для выполнения исследования действия DGKα соединений на секрецию IL-2 и IFN-γ мононуклеарными клетками периферической крови человека (PBMC), выполняли 24 ч анализ PBMC человека в виде скринингового анализа. Для этого 96-луночный плоскодонный планшет покрывали при субоптимальных условиях стимуляции (EC 10-30) антителом aCD3 человека (Invitrogen, клон OKT3) в 50 мкл PBS/лунку при температуре 4°C в течение ночи. PBMC из образцов лейкафереза, выделенные и замороженные в жидком $N_2$, оттаивали и ресуспендировали в культуральной среде (X-Vivo-20). Высевали 4 x $10^5$

клеток/лунку. Лунки обрабатывали соответствующими концентрациями соединения (полученными при ступенчатом 5-кратном разведении от 10 мкМ до 3 нМ), а конечная концентрация ДМСО на лунку составляла 0.1%. Значение, полученное для среды + ДМСО (0.1%) использовали в качестве исходного значения. В качестве положительных контролей использовали 1000 нг/мл aCD3 + aCD28 (1 мкг/мл) и DGKa эталонное соединение. Спустя 24 ч среду собирали, и выполняли hIL-2 или hIFN-γ ELISA. Рассчитывали следующие параметры: значение $EC_{50}$, концентрация при увеличении на 50%; максимальное увеличение в % и соответствующая концентрация и максимальное действие, нормализованное к максимальной концентрации (10 мкМ) выбранного DGKα эталонного соединения.

***In vitro активация мышиных OT-I антиген-специфических Т-клеток***

Для выполнения исследования действия DGKα соединений в мышиных антиген-специфических Т-клетках, селезенки и лимфатические узлы OT-I мышей собирали и перетирали через 40 мкм клеточное сито и инкубировали в течение 1 мин в 1 мл лизирующего буфера ACK (Gibco)/селезенку. $4x10^6$ клеток/мл инкубировали в среде, содержащей 0.05 нг/мл SIINFEKL в 50 мл пробирке Falcon при температуре 37°C в течение 30 мин. После этого клетки центрифугировали, и $4x10^6$ клеток/мл ресуспендировали в свежей среде (DMEM; 10% FCS, 1% пен./стреп., 0.1% β-меркаптоэтанола, 1% HEPES). $4x10^5$ клеток на лунку высевали в 96-луночный круглодонный планшет. Лунки обрабатывали соответствующими концентрациями соединения (полученными при ступенчатом 5-кратном разведении от 10 мкМ до 3 нМ) при конечной концентрации ДМСО 0.1%. Значение, полученное для среды + ДМСО (0.1%) использовали в качестве исходного значения. В качестве положительных контролей использовали клетки, инкубированные с 4x концентрацией SIINFEKL (0.2 нг/мл) и DGKa эталонным соединением. Планшеты центрифугировали для уменьшения расстояния между Т-клетками и APC перед инкубированием. Спустя 24 ч среду собирали и выполняли mIL-2 или mIFN-γ ELISA. Рассчитывали следующие параметры: значение $EC_{50}$, концентрация при увеличении на 50%; максимальное увеличение в %, и соответствующая концентрация и максимальное действие,

нормализованное к максимальной концентрации (10 мкМ) выбранного DGKα эталонного соединения.

**Анализ DGKα поверхностного плазмонного резонансного взаимодействия**

Способность соединений, описанных в данном изобретении, связываться с DGKα, может быть определена с использованием поверхностного плазмонного резонанса (SPR). Это позволяет количественно определить связывание с точки зрения равновесной константы диссоциации ($K_D$ [M]), а также констант скорости ассоциации и диссоциации ($k_{on}$ [1/M·c] и $k_{off}$ [1/c], соответственно). Измерения можно проводить, используя устройство Biacore® T200, Biacore® S200 или Biacore® 8K (GE Healthcare).

Все буферы, описанные в этом разделе, приготавливали с помощью 10 x буфера HBS-P+ (GE Healthcare, #BR100671), дополненного дополнительными компонентами буфера, как указано ниже - дитиотреитолом (DTT от Sigma, #D0632-25G), аденозин 5'-трифосфатом (АТФ от Sigma, #A26209-10G), $MgCl_2$ (Sigma, #M1028-100ML), диметилсульфоксидом (ДМСО от Biomol, #54686.500).

Для SPR измерений, рекомбинантную и биотинилированную DGKα человека (DGKa_hu_1Avi) иммобилизовали с помощью взаимодействия стрептавидин-биотин на Series S Sensor Chip SA (GE Healthcare, # BR-1005-31). Вкратце, DGKα разбавляли до концентрации 19 мкг/мл в буфере для иммобилизации (10 мМ HEPES, 150 мМ NaCl, 0.05% об./об. поверхностно-активного вещества P20, 2 мМ $MgCl_2$, 1 мМ DTT, pH 7.4), и захватывали на SA Chip поверхность, используя скорость потока 10 мкл/мин в течение 500 секунд при температуре 10°C. Типично достигали уровней иммобилизации приблизительно 8000-10000 RU. Эталонная поверхность состояла из стрептавидиновой поверхности без иммобилизованного белка. Соединения разбавляли, исходя из 10 мМ исходного раствора в ДМСО, используя подвижный буфер (10 мМ HEPES, 150 мМ NaCl, 0.05% об./об. поверхностно-активного вещества P20, 2 мМ $MgCl_2$, 1 мМ DTT, 0.2 мМ АТФ и 1% об./об. ДМСО, pH 7.4). Для проведения измерений SPR-связывания серийные разведения (типично разведения 1:3, которые приводили к получению 8 концентраций вплоть до 2 мкМ или 20 мкМ) инжектировали поверх иммобилизованного белка. Аффинность связывания и кинетику измеряли при 18°C и при скорости потока 100 мкл/мин.

Для регенерации медленно диссоциирующих соединений включали дополнительную стадию регенерации, выполняемую путем инжектирования буфера регенерации без АТФ (10 мМ HEPES, 150 мМ NaCl, 0.05% об./об. поверхностно-активного вещества P20, 1 мМ DTT и 1% об./об. ДМСО, pH 7.4) в течение 200 с при скорости потока 30 мкл/мин.

Сенсорограммы с двумя контрольными источниками подгоняли к механизму простой обратимой реакции Ленгмюра 1:1, реализованному в программном обеспечении для выполнения оценки Biacore® T200, S200 и 8K (Biacore T200 Evaluation Software version 2.0, Biacore S200 Evaluation Software version 1.0, Biacore 8K Evaluation Software v 1.1.1.7442, GE Healthcare).

**Экспрессия DGKα в клетках насекомых с использованием бакуловирусной системы**

Экспрессионный конструкт:

кДНК, кодирующую полноразмерную последовательность DGKα человека (Uniprot P23743), оптимизировали для экспрессии в эукариотических клетках и синтезировали с помощью технологии GeneArt от Life Technologies.

Последовательность ДНК кодировала следующую последовательность:

Конструкт DGKa_hu, аминокислоты M1 - S735

Дополнительно экспрессионный конструкт кодировал: Козак последовательность ДНК для инициации трансляции (GCCACC) на С-конце Flag-последовательности (DYKDDDDK) с последующим двумя стоп-кодонами и, дополнительно, 5’ и 3’ att-ДНК последовательностями для Gateway-клонирования.

Конструкт DGKa субклонировали, используя технологию Gateway, в принимающий вектор pD-INS. Вектор pD-INS представляет собой бакуловирусный вектор переноса (на основе вектора pVL1393, Pharmingen), который обеспечивает возможность экспрессии белка DGK-Flag. Соответствующий белок был назван DNA_hu_1.

Дополнительно, ДНК-конструкт DGKa_hu с С-концевой FLAG-меткой также субклонировали в принимающий вектор pD-INSA. Этот бакуловирусный вектор переноса предназначен для слияния последовательности белка His6 метки +Avi метки с N-концом белка DGKa_hu-Flag. Полный кодируемый белок был обозначен как DGKa_hu_1Avi. Последовательность Avi-метки обеспечивает сайт-специфическое *in-vitro* биотинилирование белка DGKα.

Создание рекомбинантного бакуловируса

В отдельных подходах каждый из двух векторов переноса DGK котрансфицировали в Sf9 клетки с бакуловирусной ДНК (Flashbac Gold DNA, Oxford Expression Technologies), используя Fugene HD (Roche). Спустя 5 дней супернатант трансфицированных клеток, которые содержали рекомбинантный бакуловирус, кодирующий различные белки DGK, использовали для дальнейшего инфицирования Sf9 клеток для амплификации вируса, при этом титр вируса контролировали, используя количественную ПЦР.

DGK экспрессия в Sf9 клетках с использованием биореактора

Клетки Sf9, культивированные (среда Insect-xpress, Lonza, 27 °C) в волновом биореакторе с одноразовым культуральным мешочком, инфицировали при плотности клеток $10^6$ клеток/мл одним из исходных запасов рекомбинантного бакуловируса при множественности заражения 1, и инкубировали в течение 72 ч. Вслед за этим клетки собирали путем центрифугирования (800 xg) и клеточную массу замораживали при -80 °C.

Для получения биотинилированной DGKa_hu_1Avi, клетки Sf9 в биореакторе коинфицировали бакуловирусом, кодирующим DGKa_hu_1Avi, а также бакуловирусом, кодирующим фермент биотинилирования BirA.

Очистка белков DGK-Flag:

Очистку белков DGK-Flag проводили с помощью двухстадийной методики хроматографии следующим образом.

Осажденные клетки (из 8 л клеточной культуры) ресуспендировали в лизирующем буфере (50 мМ Tris HCl 7.4; 150 мМ NaCl;10 мМ $MgCl_2$; 1 мкМ $CaCl_2$; 1 мМ DTT; 0.1 % NP-40; 0.1 % NP-40; полный коктейль ингибиторов протеаз (Roche)) и лизировали, выполняя цикл замораживания-оттаивания с последующей инкубацией на льду в течение 60 мин. Лизат центрифугировали при 63.000 xg в течение 30 мин при температуре 4 °C. Растворимый супернатант затем инкубировали с 25 мл антитела к Flag M2 Agarose (Sigma) в пластиковой колбе при вращении в течение 16 ч при температуре 4 °C для связывания белков DGK-Flag, и вслед за этим промывали 10 x 25 мл промывочного буфера (50 мМ Tris HCl 7.4; 150 мМ NaCl;10 мМ $MgCl_2$; 1 мкМ $CaCl_2$; 1 мМ DTT) и, в заключение, связанный белок элюировали, используя буфер для элюирования (промывочный буфер с 300 мкг/мл FLAG-пептида, инкубированный в течение 30 мин при температуре 4 °C, 3 x15 мл).

Элюированные фракции после аффинной хроматографии концентрировали (с использованием центрифужных фильтров Amicon Ultra 15, отсечка по молекулярной массе 30 кДа; Millipore #UFC903024) до 10 мл, и наносили на колонку для эксклюзионной хроматографии по размеру (S200 prep grade 26/60, GE Healthcare), и полученную в результате пиковую мономерную фракцию собирали, объединяли и снова концентрировали. Промывочный буфер использовали для эксклюзионной хроматографии по размеру и манипуляций с конечным концентрированным образцом. Конечная концентрация белка в образце составляла 5-10 мг/мл, а выход составлял 1-2 мг конечного белка на л клеточной культуры.

Методом масс-спектрометрии для DGKa_hu_1Avi был продемонстрирован уровень биотинилирования 100 %.

***In vivo* активация мышиных антиген-специфических Т-клеток OT1**

Пероральное введение соединений усиливало активацию антигенспецифических Т-клеток *in vivo*.

Прямое детектирования пролиферации антиген-специфических Т-клеток *in vivo* технически сложно, поскольку требует присутствия Т-клеток, специфических к распознанному антигену, а также специальной методики измерения пролиферации клеток. Оба эти требования были выполнены в модели переноса OT-I, в которой использовали прямой перенос CD8 Т-клеток, трансгенных по Т-клеточному рецептору, распознающему пептид, производный от овальбумина, в качестве антигена. Перед переносом, эти клетки метили флуоресцентным красителем CFSE, который разбавляется при каждом делении клеток и, следовательно, позволяет выполнить детектирование пролиферации клеток. После переноса CFSE-меченных Т-клеток, мышей вакцинировали овальбуминовым антигеном OVA-30. Только перенесенные клетки OT-I способны распознавать OVA-антиген, представленный APC, и только эти перенесенные Т-клетки затем активируются. Проточный цитометрический анализ уровней CFSE в клетках OT-I можно комбинировать с измерением нескольких маркеров активации, таких как CD69, CD25 и PD1.

В частности, мыши получали 2x10x6 CFSE-меченных Т-клеток OT-I и через день их вакцинировали путем внутривенного введения 2.5 мкг OVA-30. Затем мышей делили на группы, которые получали только носитель, одно отдельное соединение или соединение в комбинации с другими иммуномодулирующими

средствами. Мышей лечили на протяжении от 2 до 20 дней, и состав Т-клеток (включая перенесенные клетки ОТ-1) селезенки, крови и лимфатических узлов анализировали с помощью FACS.

**Сингенные модели опухолей *In vivo***

Животных отправляли на исследование в возрасте 6-8 недель. Содержание животных, кормление и санитарные условия соответствовали принципам гуманного обращения с животными. Линии клеток сингенных опухолей культивировали в соответствующей среде и расщепляли по меньшей мере 3 раза перед инокуляцией. Самкам мышей инокулировали соответствующее количество опухолевых клеток в среде или смеси среда/матригель подкожно, внутривенно или интраперитонеально в зависимости от модели. Спустя 4-10 дней животных рандомизировали и, когда опухоль достигала размера прибл. 40-70 $мм^2$, начинали терапевтическое лечение.

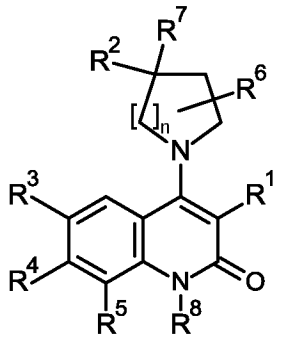
Размер опухоли измеряли, используя штангенциркуль, определяя длину (a) и ширину (b). Объем опухоли рассчитывали по формуле:

v=(a x b^2)/2

Значимость монотерапий и комбинированного лечения рассчитывали по сравнению с контрольной группой, используя двухфакторный анализ ANOVA.

# ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение общей формулы (I):



(I) ,

в которой:

$R^1$ представляет собой группу, выбранную из циано, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(H)CH_3$, $-C(=O)N(H)C_2H_5$, $-C(=O)N(CH_3)_2$ и $-C(=O)OR^{15}$,

$R^2$ представляет собой группу, выбранную из фенила, нафтила и 5-10-членного гетероарила,

где 5-10-членная гетероарильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 5-10-членной гетероарильной группы,

и

где фенильная, нафтильная и 5-10-членная гетероарильная группы необязательно замещены один, два, три или четыре раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_3$-$C_6$-циклоалкила, $C_1$-$C_6$-гидроксиалкила, $C_1$-$C_6$-галогеналкила, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_6$-алкила)-, $C_1$-$C_6$-алкокси, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_6$-алкокси)-, $C_1$-$C_6$-галогеналкокси, $C_3$-$C_6$-циклоалкилокси, фенокси, $-SR^{14}$, $-S(=O)R^{14}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-P(=O)(R^{14})_2$, циано, гидрокси, $-N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)R^{11}$, $-N(R^{12})C(=O)R^{13}$, $-N(R^{12})S(=O)_2R^{14}$, $-N=S(=NH)(R^{14})_2$, $-N=S(=O)(R^{14})_2$, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкенила, (4-7-членный гетероциклоалкил)окси, фенила и 5- или 6-членного гетероарила,

или два заместителя указанной фенильной группы, когда они присоединены к расположенным рядом атомам кольца, необязательно присоединены друг к другу таким образом, что они вместе образуют группу, выбранную из

-$(CH_2)_3$-, -$CH_2$-CH(OH)-$CH_2$-, -$(CH_2)_4$-, -O-$(CH_2)_2$-, -$(CH_2)_2$-O-, -$CH_2$-$CH(CH_3)$-O-, -$CH_2$-O-$CH_2$-, -O-$(CH_2)_3$-, -$(CH_2)_3$-O-, -$CH_2$-O-$(CH_2)_2$-, -$(CH_2)_2$-O-$CH_2$-, -O-$CH_2$-O-, -O-$C(CH_3)_2$-O-, -O-$(CH_2)_2$-O-, -N($R^{18}$)-C(=O)-($C(R^{18})(R^{19})$)$_m$-, -N($R^{18}$)-C(=O)-($C(CH_2)_3$)-, -N($R^{18}$)-($C(R^{18})(R^{19})$)$_m$-, -N($R^{18}$)-C(=O)-O- и -N($R^{18}$)-C(=O)-N($R^{18}$)-,

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа и 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа присоединены к остальной части молекулы через атом углерода указанных 4-7-членной гетероциклоалкильной группы и 5-7-членной гетероциклоалкенильной группы,

и

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа, 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа и (4-7-членный гетероциклоалкил)окси группа необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, -N($R^9$)($R^{10}$) и оксо,

и

где указанные $C_1$-$C_6$-алкильная и $C_1$-$C_6$-алкокси группы необязательно замещены группой, выбранной из

$C_3$-$C_4$-циклоалкила, фенила и 4-7-членного гетероциклоалкила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, -N($R^9$)($R^{10}$) и оксо,

и

где фенильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$,

и

где $C_3$-$C_4$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

циано и гидрокси,

и

где указанная $C_3$-$C_6$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или $C_1$-$C_4$-алкильной группы,

и

где указанные фенильная, фенокси и 5- или 6-членная гетероарильная группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$,

$R^3$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_2$-$C_6$-алкенила, $C_2$-$C_6$-алкинила, $C_3$-$C_6$-циклоалкила, $C_4$-$C_6$-циклоалкенила, $C_1$-$C_6$-гидроксиалкила, $C_1$-$C_6$-галогеналкила, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_6$-алкила)-, $C_1$-$C_6$-алкокси, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_6$-алкокси)-, $C_1$-$C_4$-галогеналкокси, $C_3$-$C_6$-циклоалкилокси, фенокси, -$SR^{14}$, -$S(=O)R^{14}$, -$S(=O)_2R^{14}$, циано, гидрокси, -$N(R^9)(R^{10})$, -$C(=O)N(R^9)(R^{10})$, -$C(=O)R^{11}$, -$N(R^{12})C(=O)R^{13}$, -$N(R^{12})S(=O)_2R^{14}$, -$N=S(=NH)(R^{14})_2$, -$N=S(=O)(R^{14})_2$, -$P(=O)(R^{14})_2$, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкенила, (4-7-членный гетероциклоалкил)окси, фенила и 5- или 6-членного гетероарила,

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа и 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа присоединены к остальной части молекулы через атом углерода указанных 4-7-членной гетероциклоалкильной группы и 5-7-членной гетероциклоалкенильной группы,

и

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа, 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа и (4-7-членный гетероциклоалкил)окси группа

необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, -$N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где указанные $C_1$-$C_6$-алкильная, $C_2$-$C_6$-алкенильная, $C_2$-$C_6$-алкинильная и $C_1$-$C_6$-алкокси группы необязательно замещены группой, выбранной из

$C_3$-$C_4$-циклоалкила, фенила и 4-7-членного гетероциклоалкила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, -$N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где фенильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$,

и

где $C_3$-$C_4$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

циано и гидрокси,

и

где указанная $C_2$-$C_6$-алкенильная группа необязательно замещена $C_1$-$C_4$-галогеналкильной группой,

и

где указанные $C_3$-$C_6$-циклоалкильная и $C_4$-$C_6$-циклоалкенильная группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_4$-алкила и $C_1$-$C_4$-галогеналкила,

и

где указанные фенильная, фенокси и 5- или 6-членная гетероарильная группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$,

$R^4$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_2$-$C_6$-алкенила, $C_2$-$C_6$-алкинила, $C_3$-$C_6$-циклоалкила, $C_4$-$C_6$-циклоалкенила, $C_1$-$C_6$-гидроксиалкила, $C_1$-$C_6$-галогеналкила, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_6$-алкила)-, $C_1$-$C_6$-алкокси, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_6$-алкокси)-, $C_1$-$C_4$-галогеналкокси, -O-($C_1$-$C_4$-алкил)-C(=O)$OR^{15}$, -O-($C_1$-$C_4$-алкил)-C(=O)$N(R^9)(R^{10})$, $C_3$-$C_6$-циклоалкилокси, -S(=O)$R^{14}$, -$S(=O)_2R^{14}$, циано, нитро, гидрокси, -$N(R^9)(R^{10})$, -$N(R^{16})(R^{17})$, -$N(R^{16})(R^{20})$, -C(=O)$N(R^9)(R^{10})$, -C(=O)$R^{11}$, -$N(R^{12})C(=O)R^{13}$, -$N(R^{12})S(=O)_2R^{14}$, -N=S(=NH)$(R^{14})_2$, -N=S(=O)$(R^{14})_2$, -P(=O)$(R^{14})_2$, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкенила, (4-7-членный гетероциклоалкил)окси, фенила и 5- или 6-членного гетероарила,

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа и 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа присоединены к остальной части молекулы через атом углерода указанных 4-7-членной гетероциклоалкильной группы и 5-7-членной гетероциклоалкенильной группы,

и

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа, 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа и (4-7-членный гетероциклоалкил)окси группа необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, -$N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где указанные $C_1$-$C_6$-алкильная, $C_2$-$C_6$-алкенильная, $C_2$-$C_6$-алкинильная и $C_1$-$C_6$-алкокси группы необязательно замещены группой, выбранной из

$C_3$-$C_4$-циклоалкила и 4-7-членного гетероциклоалкила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, $-N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где фенильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и $-N(R^9)(R^{10})$,

и

где $C_3$-$C_4$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

циано и гидрокси,

и

где указанная $C_1$-$C_6$-алкокси группа необязательно замещена оксиран-2-ильной группой,

и

где указанные $C_3$-$C_6$-циклоалкильная и $C_4$-$C_6$-циклоалкенильная группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или $C_1$-$C_4$-алкильной группы,

и

где указанные фенильная и 5- или 6-членная гетероарильная группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$,

$R^5$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_2$-$C_6$-алкенила, $C_2$-$C_6$-алкинила, $C_3$-$C_6$-циклоалкила, $C_4$-$C_6$-циклоалкенила, $C_1$-$C_6$-гидроксиалкила, $C_1$-$C_6$-галогеналкила, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_6$-алкила)-, $C_1$-$C_6$-алкокси, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_2$-$C_6$-алкокси)-, $C_1$-$C_4$-галогеналкокси, $C_3$-$C_6$-циклоалкилокси, фенокси, -$SR^{14}$, -$S(=O)R^{14}$, -$S(=O)_2R^{14}$, циано, гидрокси, -$N(R^9)(R^{10})$, -$C(=O)N(R^9)(R^{10})$, -$C(=O)R^{11}$, -$N(R^{12})C(=O)R^{13}$, -$N(R^{12})S(=O)_2R^{14}$, -$N=S(=NH)(R^{14})_2$, -$N=S(=O)(R^{14})_2$, -$P(=O)(R^{14})_2$, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкенила, (4-7-членный гетероциклоалкил)окси, фенила и 5- или 6-членного гетероарила,

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа и 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа присоединены к остальной части молекулы через атом углерода указанных 4-7-членной гетероциклоалкильной группы и 5-7-членной гетероциклоалкенильной группы,

и

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа, 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа и (4-7-членный гетероциклоалкил)окси группа необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, -$N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где указанные $C_1$-$C_6$-алкильная, $C_2$-$C_6$-алкенильная, $C_2$-$C_6$-алкинильная и $C_1$-$C_6$-алкокси группы необязательно замещены группой, выбранной из

$C_3$-$C_4$-циклоалкила, фенила и 4-7-членного гетероциклоалкила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, -$N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где фенильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$,

и

где $C_3$-$C_4$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

циано и гидрокси,

и

где указанные $C_3$-$C_6$-циклоалкильная и $C_4$-$C_6$-циклоалкенильная группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или $C_1$-$C_4$-алкильной группы,

и

где указанные фенильная, фенокси и 5- или 6-членная гетероарильная группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$,

$R^6$ представляет собой атом водорода или атом фтора, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_1$-$C_4$-гидроксиалкила, $C_1$-$C_4$-алкокси, гидрокси и оксо,

$R^7$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_1$-$C_4$-алкокси, гидрокси и циано,

$R^8$ представляет собой группу, выбранную из метила и этила,

$R^9$ и $R^{10}$ представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_2$-$C_4$-гидроксиалкила, N≡C-($C_1$-$C_4$-алкила)-, ($C_1$-$C_4$-алкокси)-($C_2$-$C_4$-алкила)-, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и $C_2$-$C_4$-галогеналкила,

или

$R^9$ и $R^{10}$ вместе с азотом, к которому они присоединены, представляют собой азотосодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу,

где указанная азотосодержащая 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, гидрокси и оксо,

или два заместителя, которые присоединены к одному и тому же атому углерода указанной азотосодержащей 4-7-членной гетероциклоалкильной группы, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, представляют собой 4-7-членную гетероциклоалкильную группу,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, $C_1$-$C_4$-галогеналкила, гидрокси и оксо,

$R^{11}$ представляет собой атом водорода или группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_1$-$C_4$-гидроксиалкила, $C_1$-$C_4$-галогеналкила, фенила и 5- или 6-членного гетероарила,

где указанные фенильная группа и 5- или 6-членная гетероарильная группа необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и $-N(R^9)(R^{10})$,

$R^{12}$ представляет собой атом водорода или $C_1$-$C_4$-алкильную группу,

$R^{13}$ представляет собой атом водорода или группу, выбранную из

$C_1$-$C_6$-алкила, фенила и 5- или 6-членного гетероарила,

где указанные фенильная группа и 5- или 6-членная гетероарильная группа необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и $-N(R^9)(R^{10})$,

$R^{14}$ представляет собой группу, выбранную из $C_1$-$C_6$-алкила, $C_1$-$C_6$-галогеналкила, $C_3$-$C_6$-циклоалкила, фенила и 5- или 6-членного гетероарила,

где указанные фенильная группа и 5- или 6-членная гетероарильная группа необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$,

$R^{15}$ представляет собой атом водорода или $C_1$-$C_4$-алкильную группу,

$R^{16}$ представляет собой атом водорода или группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и $C_2$-$C_4$-галогеналкила,

$R^{17}$ представляет собой 4-7-членную гетероциклоалкильную группу,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, $C_1$-$C_4$-алкокси, гидрокси и оксо,

и

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

$R^{18}$ представляет собой атом водорода или группу, выбранную из метила и этила,

$R^{19}$ представляет собой атом водорода или группу, выбранную из метила и этила,

$R^{20}$ представляет собой (4-7-членный гетероциклоалкил)-($C_1$-$C_4$-алкильную)- группу,

где (4-7-членная гетероциклоалкильная) часть указанной группы необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, $C_1$-$C_4$-алкокси, гидрокси и оксо,

m представляет собой целое число, выбранное из 1, 2 и 3,

и

n представляет собой целое число, выбранное из 1, 2 и 3,

или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

2. Соединение по пункту 1, где:

$R^1$ представляет собой группу, выбранную из циано, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(H)CH_3$, $-C(=O)N(H)C_2H_5$, $-C(=O)N(CH_3)_2$ и $-C(=O)OR^{15}$,

$R^2$ представляет собой группу, выбранную из фенила, нафтила и 5-10-членного гетероарила,

где 5-10-членная гетероарильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 5-10-членной гетероарильной группы,

и

где фенильная, нафтильная и 5-10-членная гетероарильная группы необязательно замещены один, два, три или четыре раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, $C_1$-$C_6$-гидроксиалкила, $C_1$-$C_4$-галогеналкила, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_4$-алкила)-, $C_1$-$C_4$-алкокси, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_4$-алкокси)-, $C_1$-$C_4$-галогеналкокси, $C_3$-$C_5$-циклоалкилокси, фенокси, $-SR^{14}$, $-S(=O)R^{14}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-P(=O)(R^{14})_2$, циано, гидрокси, $-N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)R^{11}$, $-N(R^{12})C(=O)R^{13}$, $-N(R^{12})S(=O)_2R^{14}$, $-N=S(=NH)(R^{14})_2$, $-N=S(=O)(R^{14})_2$, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкенила, (4-7-членный гетероциклоалкил)окси, фенила и 5- или 6-членного гетероарила,

или два заместителя указанной фенильной группы, когда они присоединены к расположенным рядом атомам кольца, необязательно присоединены друг к другу таким образом, что они вместе образуют группу, выбранную из

$-(CH_2)_3-$, $-CH_2-CH(OH)-CH_2-$, $-(CH_2)_4-$, $-O-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2-O-$, $-CH_2-CH(CH_3)-O-$, $-CH_2-O-CH_2-$, $-O-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_3-O-$, $-CH_2-O-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2-O-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$, $-O-C(CH_3)_2-O-$, $-O-(CH_2)_2-O-$, $-N(R^{18})-C(=O)-(C(R^{18})(R^{19}))_m-$, $-N(R^{18})-C(=O)-(C(CH_2)_3)-$, $-N(R^{18})-(C(R^{18})(R^{19}))_m-$, $-N(R^{18})-C(=O)-O-$ и $-N(R^{18})-C(=O)-N(R^{18})-$,

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа и 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа присоединены к остальной части молекулы через атом углерода указанных 4-7-членной гетероциклоалкильной группы и 5-7-членной гетероциклоалкенильной группы,

и

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа, 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа и (4-7-членный гетероциклоалкил)окси группа

необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, -$N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где указанные $C_1$-$C_6$-алкильная и $C_1$-$C_4$-алкокси группы необязательно замещены группой, выбранной из

$C_3$-$C_4$-циклоалкила, фенила и 4-7-членного гетероциклоалкила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, -$N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где фенильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$,

и

где $C_3$-$C_4$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

циано и гидрокси,

и

где указанная $C_3$-$C_5$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или $C_1$-$C_4$-алкильной группы,

и

где указанные фенильная, фенокси и 5- или 6-членная гетероарильная группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$,

$R^3$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_2$-$C_4$-алкенила, $C_2$-$C_4$-алкинила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, $C_4$-$C_5$-циклоалкенила, $C_1$-$C_4$-гидроксиалкила, $C_1$-$C_4$-галогеналкила, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_4$-алкила)-, $C_1$-$C_4$-алкокси, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_4$-алкокси)-, $C_1$-$C_4$-галогеналкокси, $C_3$-$C_5$-циклоалкилокси, фенокси, -$SR^{14}$, -$S(=O)R^{14}$, -$S(=O)_2R^{14}$, циано, гидрокси, -$N(R^9)(R^{10})$, -$C(=O)N(R^9)(R^{10})$, -$C(=O)R^{11}$, -$N(R^{12})C(=O)R^{13}$, -$N(R^{12})S(=O)_2R^{14}$, -$N=S(=NH)(R^{14})_2$, -$N=S(=O)(R^{14})_2$, -$P(=O)(R^{14})_2$, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкенила, (4-7-членный гетероциклоалкил)окси, фенила и 5- или 6-членного гетероарила,

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа и 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа присоединены к остальной части молекулы через атом углерода указанных 4-7-членной гетероциклоалкильной группы и 5-7-членной гетероциклоалкенильной группы,

и

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа, 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа и (4-7-членный гетероциклоалкил)окси группа необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, -$N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где указанные $C_1$-$C_6$-алкильная, $C_2$-$C_4$-алкенильная, $C_2$-$C_4$-алкинильная и $C_1$-$C_4$-алкокси группы необязательно замещены группой, выбранной из

$C_3$-$C_4$-циклоалкила, фенила и 4-7-членного гетероциклоалкила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, -$N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где фенильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$,

и

где $C_3$-$C_4$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

циано и гидрокси,

и

где указанная $C_2$-$C_4$-алкенильная группа необязательно замещена $C_1$-$C_4$-галогеналкильной группой,

и

где указанные $C_3$-$C_5$-циклоалкильная и $C_4$-$C_5$-циклоалкенильная группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_4$-алкила и $C_1$-$C_4$-галогеналкила,

и

где указанные фенильная, фенокси и 5- или 6-членная гетероарильная группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$,

$R^4$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_1$-$C_6$-галогеналкила, $C_2$-$C_4$-алкенила, $C_2$-$C_4$-алкинила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, $C_4$-$C_5$-циклоалкенила, $C_1$-$C_5$-гидроксиалкила, $C_1$-$C_4$-галогеналкила,

($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_4$-алкила)-, $C_1$-$C_4$-алкокси, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_4$-алкокси)-, $C_1$-$C_4$-галогеналкокси, -O-($C_1$-$C_4$-алкил)-C(=O)$OR^{15}$, -O-($C_1$-$C_4$-алкил)-C(=O)N($R^9$)($R^{10}$), $C_3$-$C_5$-циклоалкилокси, -S(=O)$R^{14}$, -S(=O)$_2R^{14}$, циано, нитро, гидрокси, -N($R^9$)($R^{10}$), -N($R^{16}$)($R^{17}$), -N($R^{16}$)($R^{20}$), -C(=O)N($R^9$)($R^{10}$), -C(=O)$R^{11}$, -N($R^{12}$)C(=O)$R^{13}$, -N($R^{12}$)S(=O)$_2R^{14}$, -N=S(=NH)($R^{14}$)$_2$, -N=S(=O)($R^{14}$)$_2$, -P(=O)($R^{14}$)$_2$, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкенила, (4-7-членного гетероциклоалкил)окси, фенила и 5- или 6-членного гетероарила,

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа и 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа присоединены к остальной части молекулы через атом углерода указанных 4-7-членной гетероциклоалкильной группы и 5-7-членной гетероциклоалкенильной группы,

и

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа, 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа и (4-7-членный гетероциклоалкил)окси группа необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, -N($R^9$)($R^{10}$) и оксо,

и

где указанные $C_1$-$C_6$-алкильная, $C_2$-$C_4$-алкенильная, $C_2$-$C_4$-алкинильная и $C_1$-$C_4$-алкокси группы необязательно замещены группой, выбранной из

$C_3$-$C_4$-циклоалкила и 4-7-членного гетероциклоалкила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, -N($R^9$)($R^{10}$) и оксо,

и

где фенильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$,

и

где $C_3$-$C_4$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

циано и гидрокси,

и

где указанная $C_1$-$C_4$-алкокси группа необязательно замещена оксиран-2-ильной группой,

и

где указанные $C_3$-$C_5$-циклоалкильная и $C_4$-$C_6$-циклоалкенильная группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или $C_1$-$C_4$-алкильной группы,

и

где указанные фенильная и 5- или 6-членная гетероарильная группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$,

$R^5$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_5$-алкила, $C_2$-$C_4$-алкенила, $C_2$-$C_4$-алкинила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, $C_4$-$C_5$-циклоалкенила, $C_1$-$C_4$-гидроксиалкила, $C_1$-$C_4$-галогеналкила, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_4$-алкила)-, $C_1$-$C_4$-алкокси, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_2$-$C_4$-алкокси)-, $C_1$-$C_4$-галогеналкокси, $C_3$-$C_5$-циклоалкилокси, фенокси, -$SR^{14}$, -$S(=O)R^{14}$, -$S(=O)_2R^{14}$, циано, гидрокси, -$N(R^9)(R^{10})$, -$C(=O)N(R^9)(R^{10})$, -$C(=O)R^{11}$, -$N(R^{12})C(=O)R^{13}$, -$N(R^{12})S(=O)_2R^{14}$, -$N=S(=NH)(R^{14})_2$, -$N=S(=O)(R^{14})_2$, -$P(=O)(R^{14})_2$, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкенила, (4-7-членный гетероциклоалкил)окси, фенила и 5- или 6-членного гетероарила,

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа и 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа присоединены к остальной части молекулы через атом углерода указанных 4-7-членной гетероциклоалкильной группы и 5-7-членной гетероциклоалкенильной группы,

и

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа, 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа и (4-7-членный гетероциклоалкил)окси группа необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, -$N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где указанные $C_1$-$C_5$-алкильная, $C_2$-$C_4$-алкенильная, $C_2$-$C_4$-алкинильная и $C_1$-$C_4$-алкокси группы необязательно замещены группой, выбранной из

$C_3$-$C_4$-циклоалкила, фенила и 4-7-членного гетероциклоалкила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, -$N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где фенильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$,

и

где $C_3$-$C_4$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

циано и гидрокси,

и

где указанные $C_3$-$C_5$-циклоалкильная и $C_4$-$C_5$-циклоалкенильная группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или $C_1$-$C_4$-алкильной группы,

и

где указанные фенильная, фенокси и 5- или 6-членная гетероарильная группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и $-N(R^9)(R^{10})$,

$R^6$ представляет собой атом водорода или атом фтора, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_1$-$C_4$-гидроксиалкила, $C_1$-$C_4$-алкокси, гидрокси и оксо,

$R^7$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_1$-$C_4$-алкокси, гидрокси и циано,

$R^8$ представляет собой группу, выбранную из метила и этила,

$R^9$ и $R^{10}$ представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_2$-$C_4$-гидроксиалкила, $N\equiv C$-($C_1$-$C_4$-алкила)-, ($C_1$-$C_4$-алкокси)-($C_2$-$C_4$-алкила)-, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и $C_2$-$C_4$-галогеналкила,

или

$R^9$ и $R^{10}$ вместе с азотом, к которому они присоединены, представляют собой азотосодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу,

где указанная азотосодержащая 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, гидрокси и оксо,

или два заместителя, которые присоединены к одному и тому же атому углерода указанной азотосодержащей 4-7-членной гетероциклоалкильной группы, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, представляют собой 4-7-членную гетероциклоалкильную группу,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, $C_1$-$C_4$-галогеналкила, гидрокси и оксо,

$R^{11}$ представляет собой атом водорода или группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_1$-$C_4$-гидроксиалкила, $C_1$-$C_4$-галогеналкила, фенила и 5- или 6-членного гетероарила,

где указанные фенильная группа и 5- или 6-членная гетероарильная группа необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и $-N(R^9)(R^{10})$,

$R^{12}$ представляет собой атом водорода или $C_1$-$C_4$-алкильную группу,

$R^{13}$ представляет собой атом водорода или группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила, фенила и 5- или 6-членного гетероарила,

где указанные фенильная группа и 5- или 6-членная гетероарильная группа необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и $-N(R^9)(R^{10})$,

$R^{14}$ представляет собой группу, выбранную из $C_1$-$C_4$-алкила, $C_1$-$C_4$-галогеналкила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, фенила и 5- или 6-членного гетероарила,

где указанные фенильная группа и 5- или 6-членная гетероарильная группа необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и $-N(R^9)(R^{10})$,

$R^{15}$ представляет собой атом водорода или $C_1$-$C_4$-алкильную группу,

$R^{16}$ представляет собой атом водорода или группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и $C_2$-$C_4$-галогеналкила,

$R^{17}$ представляет собой 4-7-членную гетероциклоалкильную группу,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, $C_1$-$C_4$-алкокси, гидрокси и оксо,

и

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

$R^{18}$ представляет собой атом водорода или группу, выбранную из метила и этила,

$R^{19}$ представляет собой атом водорода или группу, выбранную из метила и этила,

$R^{20}$ представляет собой (4-7-членный гетероциклоалкил)-($C_1$-$C_4$-алкильную)- группу,

где (4-7-членная гетероциклоалкильная) часть указанной группы необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, $C_1$-$C_4$-алкокси, гидрокси и оксо,

m представляет собой целое число, выбранное из 1, 2 и 3,

и

n представляет собой целое число, выбранное из 1, 2 и 3,

или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

3. Соединение по пункту 1 или 2, где:

$R^1$ представляет собой группу, выбранную из циано, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(H)CH_3$, $-C(=O)N(H)C_2H_5$, $-C(=O)N(CH_3)_2$ и $-C(=O)OR^{15}$,

$R^2$ представляет собой группу, выбранную из фенила, нафтила и 5-10-членного гетероарила,

где 5-10-членная гетероарильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 5-10-членной гетероарильной группы,

и

где фенильная, нафтильная и 5-10-членная гетероарильная группы необязательно замещены один, два, три или четыре раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, $C_1$-$C_4$-галогеналкила, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_2$-алкила)-, $C_1$-$C_4$-алкокси, $C_1$-$C_4$-галогеналкокси, фенокси, $-S(=O)_2R^{14}$,

-P(=O)($R^{14}$)$_2$, циано, гидрокси, -N($R^9$)($R^{10}$), -C(=O)N($R^9$)($R^{10}$), -C(=O)$R^{11}$, -N($R^{12}$)C(=O)$R^{13}$, -N($R^{12}$)S(=O)$_2$$R^{14}$, -N=S(=O)($R^{14}$)$_2$, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила и 5- или 6-членного гетероарила,

или два заместителя указанной фенильной группы, когда они присоединены к расположенным рядом атомам кольца, необязательно присоединены друг к другу таким образом, что они вместе образуют группу, выбранную из

-$CH_2$-CH(OH)-$CH_2$-, -$CH_2$-CH($CH_3$)-O-, -O-C($CH_3$)$_2$-O-, -N($R^{18}$)-C(=O)-(C($R^{18}$)($R^{19}$))$_m$-, -N($R^{18}$)-C(=O)-(C($CH_2$)$_3$)-, -N($R^{18}$)-(C($R^{18}$)($R^{19}$))$_m$-, -N($R^{18}$)-C(=O)-O- и -N($R^{18}$)-C(=O)-N($R^{18}$)-,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где указанная $C_1$-$C_4$-алкокси группа необязательно замещена группой, выбранной из

фенила и 4-7-членного гетероциклоалкила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где фенильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -N($R^9$)($R^{10}$),

и

где указанные фенильная, фенокси и 5- или 6-членная гетероарильная группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -N($R^9$)($R^{10}$),

$R^3$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_2$-$C_4$-алкенила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_4$-алкила)-, $C_1$-$C_4$-алкокси, $C_1$-$C_4$-галогеналкокси, $C_3$-$C_5$-циклоалкилокси, $-S(=O)_2R^{14}$, циано, гидрокси, $-N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)N(R^9)(R^{10})$, $-P(=O)(R^{14})_2$, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкенила, (4-7-членный гетероциклоалкил)окси и фенила,

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа и 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа присоединены к остальной части молекулы через атом углерода указанных 4-7-членной гетероциклоалкильной группы и 5-7-членной гетероциклоалкенильной группы,

и

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа, 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа и (4-7-членный гетероциклоалкил)окси группа необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, $-N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где указанные $C_1$-$C_6$-алкильная и $C_1$-$C_4$-алкокси группы необязательно замещены группой, выбранной из

$C_3$-$C_4$-циклоалкила и 4-7-членного гетероциклоалкила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, $-N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где $C_3$-$C_4$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

циано и гидрокси,

и

где указанная $C_2$-$C_4$-алкенильная группа необязательно замещена $C_1$-$C_4$-галогеналкильной группой,

и

где указанная $C_3$-$C_5$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_4$-алкила и $C_1$-$C_4$-галогеналкила,

$R^4$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_1$-$C_6$-галогеналкила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_4$-алкила)-, $C_1$-$C_4$-алкокси, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_4$-алкокси)-, -O-($C_1$-$C_4$-алкил)-C(=O)O$R^{15}$, -O-($C_1$-$C_4$-алкил)-C(=O)N($R^9$)($R^{10}$), $C_3$-$C_5$-циклоалкилокси, -S(=O)$_2R^{14}$, циано, нитро, гидрокси, -N($R^9$)($R^{10}$), -N($R^{16}$)($R^{17}$), -N($R^{16}$)($R^{20}$), -N=S(=NH)($R^{14}$)$_2$, -N=S(=O)($R^{14}$)$_2$, -P(=O)($R^{14}$)$_2$, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкенила, (4-7-членный гетероциклоалкил)окси и фенила,

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа и 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа присоединены к остальной части молекулы через атом углерода указанных 4-7-членной гетероциклоалкильной группы и 5-7-членной гетероциклоалкенильной группы,

и

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа, 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа и (4-7-членный гетероциклоалкил)окси группа необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, -N($R^9$)($R^{10}$) и оксо,

и

где указанные $C_1$-$C_6$-алкильная и $C_1$-$C_4$-алкокси группы необязательно замещены группой, выбранной из

$C_3$-$C_4$-циклоалкила и 4-7-членного гетероциклоалкила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, -$N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где $C_3$-$C_4$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

циано и гидрокси,

и

где указанная $C_1$-$C_4$-алкокси группа необязательно замещена оксиран-2-ильной группой,

и

где указанная $C_3$-$C_5$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или $C_1$-$C_4$-алкильной группы,

и

где указанная фенильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$,

$R^5$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_5$-алкила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, $C_1$-$C_4$-алкокси, $C_3$-$C_5$-циклоалкилокси, -$S(=O)_2R^{14}$, циано, гидрокси, -$N(R^9)(R^{10})$, -$C(=O)N(R^9)(R^{10})$, -$C(=O)R^{11}$, -$N(R^{12})C(=O)R^{13}$, -$N(R^{12})S(=O)_2R^{14}$, -$N=S(=NH)(R^{14})_2$, -$N=S(=O)(R^{14})_2$, -$P(=O)(R^{14})_2$, 4-7-членного гетероциклоалкила и (4-7-членный гетероциклоалкил)окси,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа, 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа и (4-7-членный гетероциклоалкил)окси группа необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, -$N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где указанные $C_1$-$C_5$-алкильная и $C_1$-$C_4$-алкокси группы необязательно замещены группой, выбранной из

$C_3$-$C_4$-циклоалкила, фенила и 4-7-членного гетероциклоалкила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, -$N(R^9)(R^{10})$ и оксо,

и

где фенильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$,

и

где $C_3$-$C_4$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

циано и гидрокси,

и

где указанная $C_3$-$C_5$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или $C_1$-$C_4$-алкильной группы,

$R^6$ представляет собой атом водорода или группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_1$-$C_4$-гидроксиалкила, $C_1$-$C_4$-алкокси, гидрокси и оксо,

$R^7$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_1$-$C_4$-алкокси и гидрокси,

$R^8$ представляет собой группу, выбранную из метила и этила,

$R^9$ и $R^{10}$ представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_2$-$C_4$-гидроксиалкила, N≡C-($C_1$-$C_4$-алкила)-, ($C_1$-$C_4$-алкокси)-($C_2$-$C_4$-алкила)- и $C_3$-$C_4$-циклоалкила,

или

$R^9$ и $R^{10}$ вместе с азотом, к которому они присоединены, представляют собой азотосодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу,

где указанная азотосодержащая 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, гидрокси и оксо,

или два заместителя, которые присоединены к одному и тому же атому углерода указанной азотосодержащей 4-7-членной гетероциклоалкильной группы, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, представляют собой 4-7-членную гетероциклоалкильную группу,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_3$-$C_4$-циклоалкила, $C_1$-$C_4$-галогеналкила, гидрокси и оксо,

$R^{11}$ представляет собой атом водорода или группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила и $C_1$-$C_4$-галогеналкила,

$R^{12}$ представляет собой атом водорода,

$R^{13}$ представляет собой фенильную группу,

$R^{14}$ представляет собой группу, выбранную из $C_1$-$C_4$-алкила и фенила,

где указанная фенильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила, циано, гидрокси, $C_1$-$C_2$-алкокси, $C_3$-$C_4$-циклоалкила и -$N(R^9)(R^{10})$,

$R^{15}$ представляет собой атом водорода или $C_1$-$C_4$-алкильную группу,

и

$R^{16}$ представляет собой атом водорода или $C_1$-$C_4$-алкильную группу,

$R^{17}$ представляет собой 4-7-членную гетероциклоалкильную группу,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза $C_1$-$C_4$-алкильной группой,

и

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

$R^{18}$ представляет собой атом водорода или метильную группу,

$R^{19}$ представляет собой атом водорода или метильную группу,

$R^{20}$ представляет собой (4-7-членный гетероциклоалкил)-($C_1$-$C_4$-алкильную)- группу,

где (4-7-членная гетероциклоалкильная) часть указанной группы необязательно замещена один или два раза $C_1$-$C_4$-алкильной группой,

m представляет собой целое число, выбранное из 1 и 2,

и

n представляет собой целое число, выбранное из 1, 2 и 3,

или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

4. Соединение по пункту 1, 2 или 3, где:

$R^1$ представляет собой группу, выбранную из циано, -$C(=O)NH_2$, -$C(=O)N(H)CH_3$ и -$C(=O)N(CH_3)_2$,

$R^2$ представляет собой группу, выбранную из фенила, нафтила и 5-10-членного гетероарила,

где 5-10-членная гетероарильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 5-10-членной гетероарильной группы,

и

где фенильная, нафтильная и 5-10-членная гетероарильная группы необязательно замещены один, два, три или четыре раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, $C_1$-$C_4$-галогеналкила, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_2$-алкила)-, $C_1$-$C_4$-алкокси, $C_1$-$C_4$-галогеналкокси, фенокси, $-S(=O)_2R^{14}$, $-P(=O)(R^{14})_2$, циано, гидрокси, $-N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)R^{11}$, $-N(R^{12})C(=O)R^{13}$, $-N(R^{12})S(=O)_2R^{14}$, $-N=S(=O)(R^{14})_2$, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила и 5- или 6-членного гетероарила,

или два заместителя указанной фенильной группы, когда они присоединены к расположенным рядом атомам кольца, необязательно присоединены друг к другу таким образом, что они вместе образуют группу, выбранную из

$-CH_2-CH(OH)-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-O-$, $-O-C(CH_3)_2-O-$, $-N(R^{18})-C(=O)-(C(R^{18})(R^{19}))_m-$, $-N(R^{18})-C(=O)-(C(CH_2)_3)-$, $-N(R^{18})-(C(R^{18})(R^{19}))_m-$, $-N(R^{18})-C(=O)-O-$ и $-N(R^{18})-C(=O)-N(R^{18})-$, где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где указанная $C_1$-$C_4$-алкокси группа необязательно замещена группой, выбранной из

4-7-членного гетероциклоалкила и фенила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где указанные фенильная и 5- или 6-членная гетероарильная группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила и $C_1$-$C_2$-алкокси,

$R^3$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_2$-$C_4$-алкенила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_4$-алкила)-, $C_1$-$C_4$-алкокси, $C_1$-$C_4$-галогеналкокси, $C_3$-$C_5$-циклоалкилокси, $-S(=O)_2R^{14}$, циано, гидрокси, $-N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)N(R^9)(R^{10})$, $-P(=O)(R^{14})_2$, 4-7-

членного гетероциклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкенила, (4-7-членный гетероциклоалкил)окси и фенила,

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа и 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа присоединены к остальной части молекулы через атом углерода указанных 4-7-членной гетероциклоалкильной группы и 5-7-членной гетероциклоалкенильной группы,

и

где указанные $C_1$-$C_6$-алкильная и $C_1$-$C_4$-алкокси группы необязательно замещены группой, выбранной из

$C_3$-$C_4$-циклоалкила и 4-7-членного гетероциклоалкила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где $C_3$-$C_4$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза цианогруппой,

и

где указанная $C_2$-$C_4$-алкенильная группа необязательно замещена $C_1$-$C_4$-галогеналкильной группой,

и

где указанная $C_3$-$C_5$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_4$-алкила и $C_1$-$C_4$-галогеналкила,

$R^4$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_1$-$C_6$-галогеналкила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_4$-алкила)-, $C_1$-$C_4$-алкокси, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_4$-алкокси)-, -O-($C_1$-$C_4$-алкил)-C(=O)O$R^{15}$, -O-($C_1$-$C_4$-алкил)-C(=O)N($R^9$)($R^{10}$), $C_3$-$C_5$-циклоалкилокси, -S(=O)$_2R^{14}$, циано, нитро, гидрокси, -N($R^9$)($R^{10}$), -N($R^{16}$)($R^{17}$), -N($R^{16}$)($R^{20}$), -N=S(=NH)($R^{14}$)$_2$, -N=S(=O)($R^{14}$)$_2$, -P(=O)($R^{14}$)$_2$, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкенила, (4-7-членный гетероциклоалкил)окси и фенила,

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа и 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа присоединены к остальной части молекулы через атом углерода указанных 4-7-членной гетероциклоалкильной группы и 5-7-членной гетероциклоалкенильной группы,

и

где указанные $C_1$-$C_6$-алкильная и $C_1$-$C_4$-алкокси группы необязательно замещены группой, выбранной из

$C_3$-$C_4$-циклоалкила и 4-7-членного гетероциклоалкила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где $C_3$-$C_4$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

циано и гидрокси,

и

где указанная $C_1$-$C_4$-алкокси группа необязательно замещена оксиран-2-ильной группой,

и

где указанная $C_3$-$C_5$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или $C_1$-$C_4$-алкильной группы,

$R^5$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_5$-алкила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, $C_1$-$C_4$-алкокси, $C_3$-$C_5$-циклоалкилокси, $-S(=O)_2R^{14}$, циано, гидрокси, $-N(R^9)(R^{10})$, 4-7-членного гетероциклоалкила и (4-7-членный гетероциклоалкил)окси,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

$R^6$ представляет собой атом водорода или группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила и $C_1$-$C_4$-гидроксиалкила,

$R^7$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_1$-$C_4$-алкокси и гидрокси,

$R^8$ представляет собой группу, выбранную из метила и этила,

$R^9$ и $R^{10}$ представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_2$-$C_4$-гидроксиалкила, N≡C-($C_1$-$C_4$-алкила)-, ($C_1$-$C_4$-алкокси)-($C_2$-$C_4$-алкила)- и $C_3$-$C_4$-циклоалкила,

или

$R^9$ и $R^{10}$ вместе с азотом, к которому они присоединены, представляют собой азотосодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу,

где указанная азотосодержащая 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_4$-алкила, гидрокси и оксо,

или два заместителя, которые присоединены к одному и тому же атому углерода указанной азотосодержащей 4-7-членной гетероциклоалкильной группы, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, представляют собой 4-7-членную гетероциклоалкильную группу,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза $C_1$-$C_4$-алкильной группой,

$R^{11}$ представляет собой группу, выбранную из $C_1$-$C_4$-алкила и $C_1$-$C_4$-галогеналкила,

$R^{12}$ представляет собой атом водорода,

$R^{13}$ представляет собой фенильную группу,

$R^{14}$ представляет собой группу, выбранную из $C_1$-$C_4$-алкила и фенила,

$R^{15}$ представляет собой атом водорода или $C_1$-$C_4$-алкильную группу,

$R^{16}$ представляет собой атом водорода или $C_1$-$C_4$-алкильную группу,

$R^{17}$ представляет собой 4-7-членную гетероциклоалкильную группу,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза $C_1$-$C_4$-алкильной группой,

и

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

$R^{18}$ представляет собой атом водорода или метильную группу,

$R^{19}$ представляет собой атом водорода или метильную группу,

$R^{20}$ представляет собой (4-7-членный гетероциклоалкил)-($C_1$-$C_4$-алкильную)- группу,

где (4-7-членная гетероциклоалкильная) часть указанной группы необязательно замещена один или два раза $C_1$-$C_4$-алкильной группой,

m представляет собой целое число, выбранное из 1 и 2,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза $C_1$-$C_4$-алкильной группой,

и

n представляет собой целое число, выбранное из 1, 2 и 3,

или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

5. Соединение по пункту 1, 2, 3 или 4, где:

$R^1$ представляет собой группу, выбранную из циано, -C(=O)$NH_2$, -C(=O)N(H)$CH_3$ и -C(=O)N($CH_3$)$_2$,

$R^2$ представляет собой группу, выбранную из фенила, 1-нафтила, 2-нафтила и 5-10-членного гетероарила,

где 5-10-членную гетероарильную группу выбирают из пиразолила, 1,2,4-оксадиазола, 1,3,4-оксадиазола, 1H-1,2,3-триазолила, 2H-1,2,3-триазолила, 1,3-тиазолила, пиридинила, пиразинила, индолила, бензотиофенила, бензофуранила, 1,3-бензоксазолила, индазолила, бензимидазолила, 1,3-бензотиазолила, пирроло[2,3-b]пиридинила, хинолинила, изохинолинила, хиноксалинила и 1,3-тиазоло[5,4-b]пиридинила,

и

где 5-10-членная гетероарильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 5-10-членной гетероарильной группы,

и

где фенильная, 1-нафтильная, 2-нафтильная и 5-10-членная гетероарильная группы необязательно замещены, один, два, три или четыре раза, причем

каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, $C_1$-$C_4$-галогеналкила, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_2$-алкила)-, $C_1$-$C_4$-алкокси, $C_1$-$C_4$-галогеналкокси, фенокси, $-S(=O)_2R^{14}$, $-P(=O)(R^{14})_2$, циано, гидрокси, $-N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)R^{11}$, $-N(R^{12})C(=O)R^{13}$, $-N(R^{12})S(=O)_2R^{14}$, $-N=S(=O)(R^{14})_2$, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила и пиридинила,

или два заместителя указанной фенильной группы, когда они присоединены к расположенным рядом атомам кольца, необязательно присоединены друг к другу таким образом, что они вместе образуют группу, выбранную из

$-CH_2-CH(OH)-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-O-$, $-O-C(CH_3)_2-O-$, $-NH-C(=O)-CH(CH_3)-$, $-N(CH_3)-C(=O)-C(CH_3)_2-$, $-NH-C(=O)-(C(CH_2)_3)-$, $-NH-CH_2-C(CH_3)_2-$, $-N(CH_3)-C(=O)-O-$ и $-N(CH_3)-C(=O)-N(CH_3)-$,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где указанная $C_1$-$C_4$-алкокси группа необязательно замещена группой, выбранной из

4-7-членного гетероциклоалкила и фенила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где указанная фенильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_2$-алкила, $C_1$-$C_2$-галогеналкила и $C_1$-$C_2$-алкокси,

$R^3$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_2$-$C_4$-алкенила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_4$-алкила)-, $C_1$-$C_4$-алкокси, $C_1$-$C_4$-галогеналкокси, $C_3$-$C_5$-циклоалкилокси, $-S(=O)_2R^{14}$, циано, гидрокси, $-N(R^9)(R^{10})$, $-C(=O)N(R^9)(R^{10})$, $-P(=O)(R^{14})_2$, 4-7-

членного гетероциклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкенила, (4-7-членный гетероциклоалкил)окси и фенила,

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа и 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа присоединены к остальной части молекулы через атом углерода указанных 4-7-членной гетероциклоалкильной группы и 5-7-членной гетероциклоалкенильной группы,

и

где указанные $C_1$-$C_6$-алкильная и $C_1$-$C_4$-алкокси группы необязательно замещены группой, выбранной из

$C_3$-$C_4$-циклоалкила и 4-7-членного гетероциклоалкила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где $C_3$-$C_4$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза цианогруппой,

и

где указанная $C_2$-$C_4$-алкенильная группа необязательно замещена $C_1$-$C_4$-галогеналкильной группой,

и

где указанная $C_3$-$C_5$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза атомом галогена или группой, выбранной из

$C_1$-$C_4$-алкила и $C_1$-$C_4$-галогеналкила,

$R^4$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_6$-алкила, $C_1$-$C_6$-галогеналкила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_4$-алкила)-, $C_1$-$C_4$-алкокси, ($C_1$-$C_2$-алкокси)-($C_1$-$C_4$-алкокси)-, -O-$CH_2$-C(=O)O$R^{15}$, -O-$CH_2$-C(=O)N($R^9$)($R^{10}$), $C_3$-$C_5$-циклоалкилокси, -S(=O)$_2R^{14}$, циано, нитро, гидрокси, -N($R^9$)($R^{10}$), -N($R^{16}$)($R^{17}$), -N($R^{16}$)($R^{20}$), -N=S(=NH)($R^{14}$)$_2$, -N=S(=O)($R^{14}$)$_2$, -P(=O)($R^{14}$)$_2$, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкенила, (4-7-членный гетероциклоалкил)окси и фенила,

где указанные 4-7-членная гетероциклоалкильная группа и 5-7-членная гетероциклоалкенильная группа присоединены к остальной части молекулы

через атом углерода указанных 4-7-членной гетероциклоалкильной группы и 5-7-членной гетероциклоалкенильной группы,

и

где указанные $C_1$-$C_6$-алкильная и $C_1$-$C_4$-алкокси группы необязательно замещены группой, выбранной из

$C_3$-$C_4$-циклоалкила и 4-7-членного гетероциклоалкила,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и

где $C_3$-$C_4$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

циано и гидрокси,

и

где указанная $C_1$-$C_4$-алкокси группа необязательно замещена оксиран-2-ильной группой,

и

где указанная $C_3$-$C_5$-циклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или $C_1$-$C_4$-алкильной группы,

$R^5$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_5$-алкила, $C_3$-$C_5$-циклоалкила, $C_1$-$C_4$-алкокси, $C_3$-$C_5$-циклоалкилокси, $-S(=O)_2R^{14}$, циано, гидрокси, $-N(R^9)(R^{10})$, 4-7-членного гетероциклоалкила и (4-7-членный гетероциклоалкил)окси,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

$R^6$ представляет собой атом водорода или группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила и $C_1$-$C_4$-гидроксиалкила,

$R^7$ представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_1$-$C_4$-алкокси и гидрокси,

$R^8$ представляет собой группу, выбранную из метила и этила,

$R^9$ и $R^{10}$ представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из

$C_1$-$C_4$-алкила, $C_2$-$C_4$-гидроксиалкила, N≡C-($C_1$-$C_4$-алкила)-, ($C_1$-$C_4$-алкокси)-($C_2$-$C_4$-алкила)- и $C_3$-$C_4$-циклоалкила,

или

$R^9$ и $R^{10}$ вместе с азотом, к которому они присоединены, представляют собой азотосодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу,

где указанная азотосодержащая 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

$C_1$-$C_4$-алкила, гидрокси и оксо,

или два заместителя, которые присоединены к одному и тому же атому углерода указанной азотосодержащей 4-7-членной гетероциклоалкильной группы, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, представляют собой 4-7-членную гетероциклоалкильную группу,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена один или два раза $C_1$-$C_4$-алкильной группой,

$R^{11}$ представляет собой группу, выбранную из $C_1$-$C_4$-алкила и $C_1$-$C_4$-галогеналкила,

$R^{12}$ представляет собой атом водорода,

$R^{13}$ представляет собой фенильную группу,

$R^{14}$ представляет собой группу, выбранную из $C_1$-$C_4$-алкила и фенила,

$R^{15}$ представляет собой атом водорода или $C_1$-$C_4$-алкильную группу,

$R^{16}$ представляет собой атом водорода или $C_1$-$C_4$-алкильную группу,

$R^{17}$ представляет собой 4-7-членную гетероциклоалкильную группу,

где указанная 4-7-членная гетероциклоалкильная группа присоединена к остальной части молекулы через атом углерода указанной 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

$R^{20}$ представляет собой (4-7-членный гетероциклоалкил)-($C_1$-$C_4$-алкильную)- группу,

и

n представляет собой целое число, выбранное из 1, 2 и 3,

или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

6. Соединение по пункту 1, 2, 3, 4 или 5, где:

$R^1$ представляет собой группу, выбранную из циано, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(H)CH_3$ и $-C(=O)N(CH_3)_2$,

$R^2$ представляет собой группу, выбранную из фенила, 1-нафтила, 2-нафтила, 1H-пиразол-3-ила, 1H-пиразол-4-ила, 1H-пиразол-5-ила, 1,2,4-оксадиазол-5-ила, 1,3,4-оксадиазол-2-ила, 1H-1,2,3-триазол-4-ила, 2H-1,2,3-триазол-4-ила, 1,3-тиазол-2-ила, пиридин-3-ила, пиразин-2-ила, 1H-индол-5-ила, 1-бензофуран-4-ила, 1-бензофуран-7-ила, 1H-индол-6-ила, бензотиофен-2-ила, 1,3-бензоксазол-2-ила, 1,3-бензоксазол-5-ила, 1,3-бензоксазол-6-ила, 1,3-бензоксазол-7-ила, 1H-индазол-5-ила, 1H-бензимидазол-2-ила, 1H-бензимидазол-4-ила, 1,3-бензотиазол-2-ила, 1,3-бензотиазол-4-ила, 1,3-бензотиазол-5-ила, 1,3-бензотиазол-6-ила, 1,3-бензотиазол-7-ила, 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ила, хинолин-2-ила, хинолин-4-ила, хинолин-6-ила, хинолин-7-ила, изохинолин-5-ила, изохинолин-7-ила, изохинолин-8-ила, хиноксалин-2-ила, хиноксалин-5-ила и 1,3-тиазоло[5,4-b]пиридин-2-ила,

где указанная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, хлора или брома, или группы, выбранной из

метила, пропила, изопропила, *трет*-бутила, циклопропила, дифторметила, трифторметила, метокси, этокси, пропокси, (пропан-2-ил)окси, метоксиметила, 2-метоксиэтила, бензилокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси, фенокси, (оксолан-2-ил)метокси, (тетрагидрофуран-2-ил)метокси, метансульфонила, диметилфосфорила, циано, гидрокси, диметиламино, оксетан-3-ила, 2-оксопирролидин-1-ила, 4-метил-2-оксопиперазин-1-ила, 4-метил-3-оксопиперазин-1-ила, морфолино-4-ила, 7-оксо-2-окса-6-азаспиро[3.4]октан-6-ила, 8-метил-3-оксо-2,8-диазаспиро[4.5]декан-2-ила, карбамоила, ацетила, трифторацетила, бензамидо, бензолсульфонамидо, [диметил(оксидо)-$\lambda^6$-сульфанилиден]амино, фенила, 3-хлорфенила, 4-хлорфенила, 2-метилфенила, 3-метилфенила, 4-метилфенила, 3-трифторметилфенила, 2-метоксифенила, 3-метоксифенила, 4-метоксифенила и пиридин-3-ила,

или

два заместителя указанной фенильной группы, когда они присоединены к расположенным рядом атомам кольца, присоединены друг к другу таким образом, что они вместе образуют группу, выбранную из

$-CH_2-CH(OH)-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-O-$, $-O-C(CH_3)_2-O-$, $-NH-C(=O)-CH(CH_3)-$, $-N(CH_3)-C(=O)-C(CH_3)_2-$, $-NH-C(=O)-(C(CH_2)_3)-$, $-NH-CH_2-C(CH_3)_2-$, $-N(CH_3)-C(=O)-O-$ и $-N(CH_3)-C(=O)-N(CH_3)-$,

$R^3$ представляет собой атом водорода или атом фтора, хлора или брома, или группу, выбранную из

метила, *втор*-бутила, (оксетан-3-ил)метила, 3,3,3-трифторпроп-1-ен-2-ила, циклопропила, (трифторметил)циклопропила, циклобутила, 2,2-диметилциклобутила, 3,3-дифторциклобутила, метоксиметила, метокси, этокси, пропокси, 2,2-дифторэтокси, 2,2-дифторпропокси, циклопропилметокси, (1-цианоциклопропил)метокси, циклопропилокси, циклобутилокси, метансульфонила, циано, гидрокси, 4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ила, 7-оксо-2-окса-6-азаспиро[3.4]октан-6-ила, карбамоила, диметилфосфорила, оксетан-3-ила, 3,6-дигидро-2H-пиран-4-ила, (оксетан-3-ил)окси и фенила,

$R^4$ представляет собой атом водорода или атом фтора, хлора или брома, или группу, выбранную из

метила, *втор*-бутила, (оксетан-3-ил)метила, трифторметила, циклопропила, 3,3-дифторциклобутила, метоксиметила, метокси, пропокси, 2-метоксиэтокси, (1-гидроксициклопропил)метокси, (1-цианоциклопропил)метокси, (оксиран-2-ил)метокси, карбоксиметокси, 2-*трет*-бутокси-2-оксоэтокси, 2-амино-2-оксоэтокси, циклопропилокси, циклобутилокси, метансульфонила, диметилфосфорила, циано, нитро, гидрокси, (цианометил)(метил)амино, (2-гидроксиэтил)амино, (2-гидроксиэтил)(метил)амино, (2-метоксиэтил)амино, (2-метоксиэтил)(метил)амино, циклопропиламино, (оксетан-3-ил)амино, метил(оксетан-3-ил)амино, метил(оксолан-3-ил)амино, 3-гидроксиазетидин-1-ила, 2-оксопирролидин-1-ила, морфолино, 1,1-диоксидотиоморфолин-4-ила, 4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ила, 7-оксо-2-окса-6-азаспиро[3.4]октан-6-ила, 2,2-диметил-2$\lambda^6$-диазатиа-1,2-диен-1-ила, [диметил(оксидо)-$\lambda^6$-сульфанилиден]амино, метил(тетрагидрофуран-3-ил)амино, тетрагидрофуран-3-илметокси, (тетрагидрофуран-3-илметил)амино, оксетан-3-ила, 3,6-дигидро-2H-пиран-4-ила, (оксетан-3-ил)окси, (тетрагидрофуран-3-ил)окси, (тетрагидро-2H-пиран-3-ил)окси, (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси и фенила,

$R^5$ представляет собой атом водорода или атом фтора, хлора или брома, или группу, выбранную из

метила, циклопропила, метокси, пропокси, циклопропилокси, метансульфонила, циано, гидрокси, оксетан-3-ила и оксетан-3-илокси,

$R^6$ представляет собой атом водорода или группу, выбранную из

метила и гидроксиметила,

$R^7$ представляет собой атом водорода или атом фтора, или группу, выбранную из

метила, этила, метокси и гидрокси,

$R^8$ представляет собой группу, выбранную из метила и этила,

и

n представляет собой целое число, выбранное из 1, 2 и 3,

или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

7. Соединение по пункту 1, 2, 3, 4, 5 или 6, которое выбирают из группы, состоящей из следующих соединений:

4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)-4-метилпиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,

4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,

4-[4-(7-фтор-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,

4-[4-(6-фтор-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,

1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,

4-[4-(5-фтор-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,

1-метил-4-[4-(6-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,

1-метил-2-оксо-4-{4-[5-(пропан-2-ил)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,

4-[4-(6-хлор-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(5-бром-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(5-хлор-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(1,3-бензотиазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(5-фтор-1,3-бензотиазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(6-бром-1,3-бензотиазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
1-метил-4-[4-(7-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(1,3-бензотиазол-2-ил)-4-фторпиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
1-метил-4-[4-(4-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(5-хлор-1,3-бензотиазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(5-хлор[1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
1-метил-4-{4-метил-4-[6-(трифторметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
1-метил-4-{4-метил-4-[5-(пропан-2-ил)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(5,6-дифтор-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
1-метил-2-оксо-4-{4-[5-(трифторметил)-1,3-бензотиазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(5-*трет*-бутил-1,3-бензоксазол-2-ил)-4-метилпиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-{4-[5-(метансульфонил)-1,3-бензоксазол-2-ил]-4-метилпиперидин-1-ил}-1-

метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(4-фтор-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-7-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
7-бром-1-метил-4-{4-метил-4-[6-(трифторметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
7-бром-4-[4-(5-хлор-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
7-бром-1-метил-2-оксо-4-{4-[5-(пропан-2-ил)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
7-бром-4-[4-(5,6-дифтор-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
7-бром-4-[4-(6-хлор-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(1,3-бензотиазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-7-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
7-бром-1-метил-4-{4-метил-4-[5-(пропан-2-ил)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-7-(2-оксопирролидин-1-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(1,3-бензотиазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-7-(2-оксопирролидин-1-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
1-метил-2-оксо-4-{4-[4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]пиперидин-1-ил}-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
1-метил-2-оксо-4-(4-{4-[(пропан-2-ил)окси]фенил}пиперидин-1-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(4-этоксифенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(4-циклопропилфенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(4-метоксифенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,

1-метил-2-оксо-4-[4-(4-пропоксифенил)пиперидин-1-ил]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
1-метил-2-оксо-4-{4-[4-(трифторметокси)фенил]пиперидин-1-ил}-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
N-{4-[1-(3-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-ил)пиперидин-4-ил]фенил}бензолсульфонамид,
4-[4-(3-циклопропилфенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-{4-[4-(диметиламино)фенил]пиперидин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
1-метил-2-оксо-4-{4-[4-(пропан-2-ил)фенил]пиперидин-1-ил}-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-{4-[4-(бензилокси)фенил]пиперидин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
N-{4-[1-(3-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-ил)пиперидин-4-ил]фенил}бензамид,
1-метил-4-[4-(1-метил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(3-фтор-5-метилфенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(2-метоксифенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-([1,1'-бифенил]-4-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(4-хлорфенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(3-метоксифенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
1-метил-2-оксо-4-[4-(4-феноксифенил)пиперидин-1-ил]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
1-метил-2-оксо-4-(4-фенилпиперидин-1-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
1-метил-4-(4-метил-4-фенилпиперидин-1-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,

1-метил-2-оксо-4-{4-[4-(2-оксопирролидин-1-ил)фенил]пиперидин-1-ил}-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(2-фторфенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
1-метил-2-оксо-4-{4-[4-(трифторметил)фенил]пиперидин-1-ил}-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(3-фторфенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
1-метил-4-{4-[3-(морфолин-4-ил)фенил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(3-циано-2-метилфенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-{4-[4-(метансульфонил)фенил]пиперидин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
1-метил-4-{4-[4-(4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)фенил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(1,3-бензоксазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
N-{3-[1-(3-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-ил)пиперидин-4-ил]фенил}бензолсульфонамид,
4-[4-(3-{[диметил(оксо)-$\lambda^6$-сульфанилиден]амино}фенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
1-метил-4-[4-(нафталин-1-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(1,3-бензотиазол-4-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
1-метил-4-{4-[1-метил-3-(трифторацетил)-1H-индол-5-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(1-бензофуран-7-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(изохинолин-7-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(1,3-бензотиазол-7-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-

дигидрохинолин-3-карбонитрил,

N-{3-[1-(3-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-ил)пиперидин-4-ил]фенил}бензамид,

4-[4-(изохинолин-8-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,

4-[4-(изохинолин-5-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,

1-метил-2-оксо-4-[4-(хиноксалин-5-ил)пиперидин-1-ил]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,

4-{4-[3-(метансульфонил)фенил]пиперидин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,

4-[4-(4-фторфенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,

1-метил-4-[4-(2-метилфенил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,

1-метил-4-[4-(4-метилфенил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,

4-[4-(3,5-дихлорфенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,

4-[4-(3-бромфенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,

4-[4-(4-цианофенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,

4-{4-[3-(дифторметил)фенил]пиперидин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,

4-[4-(4-бромфенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,

7-бром-4-[4-(4-метоксифенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,

7-бром-1-метил-2-оксо-4-(4-фенилпиперидин-1-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,

4-[4-(4-метоксифенил)пиперидин-1-ил]-1,7-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,

4-[4-(4-метоксифенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-7-фенил-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(4-метоксифенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3,7-дикарбонитрил,
7-циклопропил-4-[4-(4-метоксифенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
7-(2,2-диметил-2$\lambda^6$-диазатиа-1,2-диен-1-ил)-4-[4-(4-метоксифенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(4-метоксифенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-7-(2-оксопирролидин-1-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(4-метоксифенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-7-(оксетан-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
7-(метансульфонил)-4-[4-(4-метоксифенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
7-{[диметил(оксо)-$\lambda^6$-сульфанилиден]амино}-4-[4-(4-метоксифенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
7-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-4-[4-(4-метоксифенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(1-бензофуран-4-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
1-метил-2-оксо-4-(4-{4-[(пропан-2-ил)окси]фенил}пиперидин-1-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
1-метил-4-{4-метил-4-[5-(пропан-2-ил)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-7-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)-4-метилпиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)-4-этилпиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
1-метил-2-оксо-4-{4-[4-(трифторметокси)фенил]пиперидин-1-ил}-1,2-

дигидрохинолин-3-карбоксамид,
4-[4-(5,6-дифтор-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
7-бром-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
1-метил-4-[3-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил, смесь стереоизомеров,
4-[4-(4-метоксифенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
4-[4-(1,3-бензотиазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
1-метил-2-оксо-4-(4-фенилпиперидин-1-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
4-[4-(4-метоксифенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-7-(оксетан-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
4-[4-(1,3-бензотиазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-7-(2-оксопирролидин-1-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
(*рац*)-1-метил-2-оксо-4-{4-[4-(пропан-2-ил)фенил]азепан-1-ил}-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
1-метил-2-оксо-4-{(4S)-4-[4-(пропан-2-ил)фенил]азепан-1-ил}-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
1-метил-2-оксо-4-{(4R)-4-[4-(пропан-2-ил)фенил]азепан-1-ил}-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
(*рац*)-4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)азепан-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
1-метил-2-оксо-4-[4-{4-[(пропан-2-ил)окси]фенил}азепан-1-ил]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
(*рац*)-4-[4-(4-метоксифенил)азепан-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[(4R)-4-(4-метоксифенил)азепан-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[(4S)-4-(4-метоксифенил)азепан-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
(*рац*)-4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)азепан-1-ил]-7-бром-1-метил-2-оксо-1,2-

дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[(4R)-4-(1,3-бензоксазол-2-ил)азепан-1-ил]-7-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[(4S)-4-(1,3-бензоксазол-2-ил)азепан-1-ил]-7-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
(*рац*)-4-[4-(4-хлорфенил)азепан-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[(4R)-4-(4-хлорфенил)азепан-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[(4SR)-4-(4-хлорфенил)азепан-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
(*рац*)-1-метил-2-оксо-4-[4-фенилазепан-1-ил]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
(*рац*)-7-бром-1-метил-2-оксо-4-[4-фенилазепан-1-ил]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
(*рац*)-1-метил-7-(оксетан-3-ил)-2-оксо-4-[4-фенилазепан-1-ил]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
(*рац*)-1-метил-7-(морфолин-4-ил)-2-оксо-4-[4-фенилазепан-1-ил]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
(*рац*)-1-метил-2-оксо-7-(2-оксопирролидин-1-ил)-4-[4-фенилазепан-1-ил]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
(*рац*)-7-(1,1-диоксо-1$\lambda^6$-тиоморфолин-4-ил)-1-метил-2-оксо-4-[4-фенилазепан-1-ил]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
(*рац*)-7-бром-1-метил-2-оксо-4-[4-фенилазепан-1-ил]-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
7-бром-1-метил-2-оксо-4-[(4S)-4-фенилазепан-1-ил]-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
7-бром-1-метил-2-оксо-4-[(4S)-4-фенилазепан-1-ил]-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
4-[4-этил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
7-бром-4-[4-этил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,

4-[4-(6-метоксипиридин-3-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
1-метил-4-[4-(6-метилпиридин-3-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
1-метил-2-оксо-4-[4-(пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(1,3-бензотиазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-N,1-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
4-[4-(1,3-бензотиазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-N,N,1-триметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
1-метил-4-[4-(1-метил-1H-бензимидазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
1-метил-2-оксо-4-[4-(3-пропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
1-метил-4-[4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
1-метил-2-оксо-4-[4-(пиразин-2-ил)пиперидин-1-ил]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(4-хлорфенил)-4-гидроксипиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-{4-гидрокси-4-[3-(трифторметил)фенил]пиперидин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
8-фтор-4-[4-(4-метоксифенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(1,3-бензотиазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-8-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-8-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)-4-метилпиперидин-1-ил]-8-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
8-бром-4-[4-(6-хлор-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
8-бром-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-

оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
8-бром-4-[4-(5-хлор-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
8-бром-4-[4-(5,6-дифтор-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-8-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-8-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3,8-дикарбонитрил,
8-(метансульфонил)-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
1,6-диметил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
6-бром-4-[4-(4-метоксифенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-6-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(1,3-бензотиазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-6-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
6-бром-1-метил-2-оксо-4-{4-[5-(пропан-2-ил)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
6-бром-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(4-метоксифенил)пиперидин-1-ил]-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(4-метоксифенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3,6-дикарбонитрил,
4-[4-(1,3-бензотиазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,

4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3,6-дикарбонитрил,
4-[4-(1,3-бензотиазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3,6-дикарбонитрил,
6-циклопропил-4-[4-(4-метоксифенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
6-(метансульфонил)-4-[4-(4-метоксифенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(4-метоксифенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-6-(оксетан-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
6-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-4-[4-(4-метоксифенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(4-метоксифенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-6-фенил-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
6-(метансульфонил)-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(6-хлор-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
1,6-диметил-4-[4-(6-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(5-хлор-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
1,6-диметил-2-оксо-4-{4-[5-(пропан-2-ил)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
1,6-диметил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
1,6-диметил-4-[4-метил-4-(6-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
1,6-диметил-4-{4-метил-4-[5-(пропан-2-ил)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
6-метокси-1-метил-4-[4-(6-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
6-метокси-1-метил-4-[4-метил-4-(6-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-

ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
6-хлор-1-метил-4-[4-метил-4-(6-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
1,6-диметил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)-4-метилпиперидин-1-ил]-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
1,6-диметил-4-[4-(6-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
1,6-диметил-4-[4-метил-4-(6-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
1,6-диметил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
1,6-диметил-4-{4-метил-4-[5-(пропан-2-ил)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
1,6-диметил-2-оксо-4-{4-[5-(пропан-2-ил)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
4-[4-(5-хлор-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
4-[4-(6-хлор-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
6-бром-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)азепан-1-ил]-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)азепан-1-ил]-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-6-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3,6-дикарбонитрил,

6-циано-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
6-(3,3-дифторциклобутил)-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
6-циклопропил-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
6-(бутан-2-ил)-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
7-(метоксиметил)-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
6-(метоксиметил)-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)-4-метилпиперидин-1-ил]-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
6-фтор-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)-4-метилпиперидин-1-ил]-6-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
6-фтор-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)-4-метилпиперидин-1-ил]-1,7-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1,7-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
1,7-диметил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
1,7-диметил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(1,3-бензотиазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1,7-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)-4-этилпиперидин-1-ил]-7-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)-4-метилпиперидин-1-ил]-7-бром-1-метил-2-оксо-1,2-

дигидрохинолин-3-карбонитрил,
8-бром-1,6-диметил-4-[4-метил-4-(6-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)-4-метилпиперидин-1-ил]-7-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-7-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
7-хлор-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
7-хлор-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)-4-метилпиперидин-1-ил]-8-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
8-хлор-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
8-хлор-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
8-бром-1-метил-4-{4-метил-4-[5-метил-4-(трифторметил)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
1-метил-4-[(2S,4S)-2-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)-4-метилпиперидин-1-ил]-7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
7-фтор-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
7-фтор-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
7-[(1-гидроксициклопропил)метокси]-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(1,3-бензотиазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-7-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,

1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-7-[(оксетан-3-ил)окси]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
6-гидрокси-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-7-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
7-(циклопропилокси)-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-8-(оксетан-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
6-метокси-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
7-(циклобутилокси)-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
7-метокси-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3,7-дикарбонитрил,
7-циклопропил-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
7-[(1-цианоциклопропил)метокси]-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
7-(3,3-дифторциклобутил)-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-8-[(оксетан-3-ил)окси]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(5,6-дифтор-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-7-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
1,7-диметил-2-оксо-4-(4-фенилпиперидин-1-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
7-метокси-1-метил-2-оксо-4-(4-фенилпиперидин-1-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-

пропокси-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(6-хлор-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-7-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(5-хлор-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-7-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
8-метокси-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-7-(оксетан-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
8-(циклопропилокси)-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
1,8-диметил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
7-(циклопропилокси)-1-метил-2-оксо-4-(4-фенилпиперидин-1-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-{4-[4-(2-метоксиэтил)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
7-[(2S)-бутан-2-ил]-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-6-[(оксетан-3-ил)окси]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
6-[(1-цианоциклопропил)метокси]-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
7-[(4R)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(1,3-бензотиазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-7-пропокси-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
8-гидрокси-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
8-циклопропил-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-8-пропокси-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,

6-(циклопропилокси)-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3,7-дикарбонитрил,
4-[4-(1,3-бензотиазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-6-циклопропил-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
6-[(4R)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
6-(циклобутилокси)-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-6-пропокси-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
6-[(4R)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
7-бром-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
7-(диметилфосфорил)-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-{4-[5-(2-метоксиэтил)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-{4-[6-(2-метоксиэтил)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-7-[(оксетан-3-ил)метил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-6-[(оксетан-3-ил)метил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
1-метил-4-{4-[5-(оксетан-3-ил)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-(трифторметил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-

(трифторметил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-7-(трифторметил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)-4-метилпиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-7-(трифторметил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
7-гидрокси-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(6-бром-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-{4-[5-(2-метоксиэтил)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)-4-метилпиперидин-1-ил]-6-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)-4-метилпиперидин-1-ил]-7-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
6-фтор-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-6-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-7-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
7-хлор-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)-4-метилпиперидин-1-ил]-7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
7-фтор-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-7-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)-4-метилпиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-7-(трифторметил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,

1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-(трифторметил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-7-(трифторметил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-8-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)-4-метилпиперидин-1-ил]-8-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)-4-метилпиперидин-1-ил]-1,7-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
1,7-диметил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
1,7-диметил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1,7-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
4-{4-[4-(2-метоксиэтил)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
4-{4-[6-(2-метоксиэтил)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-7-(2-оксопирролидин-1-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
8-хлор-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
4-[4-(4,5-диметил-1,3-тиазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
1-метил-2-оксо-4-[4-(хиноксалин-2-ил)пиперидин-1-ил]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
1-метил-2-оксо-4-[4-(1H-пиразол-3-ил)пиперидин-1-ил]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
1-метил-4-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-

дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(3,4-диметоксифенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(3-хлорфенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
1-метил-4-[(2S,4S)-2-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)-1-пиперидил]-2-оксо-хинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(3-цианофенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
8-фтор-1-метил-2-оксо-4-[(4S)-4-фенилазепан-1-ил]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
1-метил-4-[*рац*-(2R,3S)-2-метил-3-фенилпирролидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[1-(3-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-ил)пиперидин-4-ил]бензамид,
4-[4-гидрокси-4-(2-метоксифенил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-этил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(4-хлорфенил)пиперидин-1-ил]-1-этил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
1-метил-2-оксо-4-{4-[5-(2-оксопирролидин-1-ил)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(4-ацетилфенил)-4-метилпиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(3-хлорфенил)-4-метоксипиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
6-(диметилфосфорил)-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
6-(диметилфосфорил)-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
6-(метансульфонил)-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,

4-[4-(1-бензотиофен-2-ил)-4-гидроксипиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(1-бензотиофен-2-ил)-4-метоксипиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(1-бензотиофен-2-ил)-4-метилпиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(6-метоксинафталин-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
6-[1-(3-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-ил)пиперидин-4-ил]-2-метилхинолин-4-карбонитрил,
1-метил-4-[4-(2-метил-1,3-бензоксазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
1-метил-4-[4-(2-метил-1,3-бензотиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
(*рац*)-1-метил-4-[4-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
1-метил-4-{4-[3-(2-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-{4-[3-(4-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
1-метил-4-{4-[3-(3-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
1-метил-4-{4-[5-(2-метилфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
1-метил-4-{4-[5-(4-метилфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
1-метил-4-{4-[5-(3-метилфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-{4-[5-(3-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-{4-[5-(3-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-4-метилпиперидин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(3,3-диметил-2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-

1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,

1-метил-4-{4-[(2R)-2-метил-2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,

1-метил-2-оксо-4-[4-(1,3,3-триметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,

4-[4-(2-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,

4-[4-(2,2-диметил-2H-1,3-бензодиоксол-5-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,

1-метил-2-оксо-4-[4-(2'-оксо-1',2'-дигидроспиро[циклобутан-1,3'-индол]-5'-ил)пиперидин-1-ил]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,

1-метил-4-[4-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-6-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,

4-[4-(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,

1-метил-4-[4-метил-4-(4-метилхинолин-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,

4-[4-(4-фтор-1-метил-1H-индол-6-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,

1-метил-4-{4-[1-(3-метилфенил)-1H-пиразол-3-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,

1-метил-4-{4-[1-(2-метилфенил)-1H-пиразол-3-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,

4-{4-[1-(3-хлорфенил)-1H-пиразол-3-ил]пиперидин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,

4-{4-[1-(4-хлорфенил)-1H-пиразол-3-ил]пиперидин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,

1-метил-2-оксо-4-{4-[3-(пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-ил}-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,

1-метил-4-[4-(2-метилхинолин-6-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,

4-{4-[4-(3-метоксифенил)-1,3-тиазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,

4-{4-[4-(2-метоксифенил)-1,3-тиазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
1-метил-4-{4-[4-(4-метилфенил)-1,3-тиазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(1,3-диметил-1H-индазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
1-метил-4-[4-(2-метил-1,3-бензоксазол-6-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
1-метил-4-[4-(2-метил-1,3-бензотиазол-6-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-{4-[3-(дифторметил)хинолин-7-ил]пиперидин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
(*рац*)-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-{[(3R)-оксолан-3-ил]окси}-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил
1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-{[(3S)-оксолан-3-ил]окси}-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил
1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-7-[(оксан-4-ил)окси]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
7-(2-метоксиэтокси)-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-7-{[оксиран-2-ил]метокси}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-7-[(оксетан-3-ил)окси]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(5-метокси-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
1-метил-2-оксо-4-(4-{5-[(оксолан-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}пиперидин-1-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
1-метил-4-{4-[6-(оксетан-3-ил)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)-4-фторпиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-

дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)-4-метоксипиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-{4-[5-(метоксиметил)-1,3-бензоксазол-2-ил]-4-метилпиперидин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-{4-[6-(метоксиметил)-1,3-бензоксазол-2-ил]-4-метилпиперидин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-фтор-4-(5-метокси-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(5-циклопропил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(6-циклопропил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
6-бром-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
8-бром-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-7-[метил(оксетан-3-ил)амино]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
7-[(2-гидроксиэтил)(метил)амино]-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
(*рац*)-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-7-[метил(оксолан-3-ил)амино]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
7-[(цианометил)(метил)амино]-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
6-метокси-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3,6-дикарбонитрил,
3-циано-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-карбоксамид,
6-этокси-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,

6-(2,2-дифторпропокси)-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
6-(2,2-дифторэтокси)-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
6-(циклопропилметокси)-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
6-циклобутил-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
6-[2,2-диметилциклобутил]-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-6-(3,3,3-трифторпроп-1-ен-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-6-[1-(трифторметил)циклопропил]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
2-({3-циано-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-7-ил}окси)ацетамид,
1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-7-{[оксан-3-ил]окси}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
(*рац*)-*трет*-бутил ({3-циано-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-7-ил}окси)ацетат,
({3-циано-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-7-ил}окси)уксусная кислота,
(*рац*)-4-[4-фтор-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-7-(тетрагидрофуран-3-илокси)-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
7-(циклопропиламино)-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
7-метокси-1,6-диметил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
6-бром-4-[4-фтор-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-7-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
1,6-диметил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-7-нитро-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
6-бром-7-гидрокси-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-

ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
6-бром-7-гидрокси-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
(*рац*)-6-бром-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
(*рац*)-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-[тетрагидрофуран-3-илокси]-1,2-дигидрохинолин-3,6-дикарбонитрил,
7-гидрокси-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3,6-дикарбонитрил

(*рац*)-6-этокси-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-[тетрагидрофуран-3-илокси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
7-гидрокси-1,6-диметил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
(*рац*)-1,6-диметил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-[тетрагидрофуран-3-илокси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
(*рац*)-6-(2,2-дифторэтокси)-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-[тетрагидрофуран-3-илокси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
(*рац*)-4-[4-фтор-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-6-метокси-1-метил-2-оксо-7-[тетрагидрофуран-3-илокси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
(*рац*)-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3,6-дикарбонитрил,
(*рац*)-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-6-(3,3,3-трифторпроп-1-ен-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
(*рац*)-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-6-[1-(трифторметил)циклопропил]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
6-бром-1-метил-2-оксо-4-(4-{5-[3-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-1-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
6-метокси-1-метил-4-{4-[3-(3-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-

ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
6-метокси-1-метил-2-оксо-4-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
6-метокси-1-метил-4-{4-[3-(2-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
6-метокси-1-метил-2-оксо-4-[4-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
6-бром-1-метил-2-оксо-4-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
6-бром-1-метил-2-оксо-4-[4-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
6-бром-1-метил-4-{4-[5-(2-метилфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
6-бром-1-метил-4-{4-[5-(3-метилфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
7-гидрокси-1-метил-4-{4-[5-(2-метилфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
6-бром-7-гидрокси-1-метил-4-{4-[5-(2-метилфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
(*рац*)-1-метил-4-{4-[5-(2-метилфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-7-{[оксан-3-ил]окси}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-N,1-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
N,1-диметил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)-4-метилпиперидин-1-ил]-N,1-диметил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
1-метил-2-оксо-4-{4-[5-(2-оксопирролидин-1-ил)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
4-[4-(3-хлорфенил)-4-метоксипиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
6-(диметилфосфорил)-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,

6-(диметилфосфорил)-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
6-(метансульфонил)-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
4-[4-(1-бензотиофен-2-ил)-4-метоксипиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
4-[4-(1-бензотиофен-2-ил)-4-гидроксипиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
4-[4-(6-метоксинафталин-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
1-метил-4-{4-[3-(2-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
4-{4-[3-(4-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
1-метил-4-{4-[3-(3-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
1-метил-4-{4-[5-(2-метилфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
1-метил-4-{4-[5-(4-метилфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
1-метил-4-{4-[5-(3-метилфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
4-{4-[5-(3-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
4-{4-[5-(3-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-4-метилпиперидин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
1-метил-4-{4-[2-метил-2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
4-[4-(2-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
4-[4-(2,2-диметил-2H-1,3-бензодиоксол-5-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
1-метил-2-оксо-4-[4-(2'-оксо-1',2'-дигидроспиро[циклобутан-1,3'-индол]-5'-

ил)пиперидин-1-ил]-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
1-метил-4-[4-метил-4-(4-метилхинолин-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
4-[4-(4-фтор-1-метил-1H-индол-6-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
1-метил-4-{4-[1-(3-метилфенил)-1H-пиразол-3-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
1-метил-4-{4-[1-(2-метилфенил)-1H-пиразол-3-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
4-{4-[1-(3-хлорфенил)-1H-пиразол-3-ил]пиперидин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
1-метил-2-оксо-4-{4-[3-(пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-ил}-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
4-{4-[4-(3-метоксифенил)-1,3-тиазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
4-{4-[4-(2-метоксифенил)-1,3-тиазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
1-метил-4-{4-[4-(4-метилфенил)-1,3-тиазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-7-[(оксан-4-ил)окси]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
7-(2-метоксиэтокси)-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-7-{[оксиран-2-ил]метокси}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
(*рац*)-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
(-)-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-{[(3R)-оксолан-3-ил]окси}-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
(+)-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-{[(3S)-оксолан-3-ил]окси}-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-7-[(оксетан-3-ил)окси]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,

4-[4-(5-метокси-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
1-метил-2-оксо-4-(4-{5-[(оксолан-2-ил)метокси]-1,3-бензоксазол-2-ил}пиперидин-1-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)-4-фторпиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
4-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)-4-метоксипиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
4-{4-[5-(метоксиметил)-1,3-бензоксазол-2-ил]-4-метилпиперидин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
4-{4-[6-(метоксиметил)-1,3-бензоксазол-2-ил]-4-метилпиперидин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
6-бром-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
8-бром-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-7-[метил(оксетан-3-ил)амино]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
7-[(2-гидроксиэтил)(метил)амино]-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-7-{метил[(3R)-оксолан-3-ил]амино}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-7-{метил[(3S)-оксолан-3-ил]амино}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
6-циано-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3,6-дикарбоксамид,
7-[(цианометил)(метил)амино]-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
6-метокси-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
6-этокси-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-

1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
6-(2,2-дифторпропокси)-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
6-(2,2-дифторэтокси)-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
6-(циклопропилметокси)-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
6-циклобутил-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-6-[1-(трифторметил)циклопропил]-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
7-(2-амино-2-оксоэтокси)-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
4-[4-фтор-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1-метил-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
1,6-диметил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-7-нитро-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
6-бром-7-гидрокси-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
6-бром-7-гидрокси-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
(*рац*)-6-бром-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
(*рац*)-6-циано-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
6-циано-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-{[(3R)-оксолан-3-ил]окси}-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
6-циано-1-метил-4-[4-метил-4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-{[(3S)-оксолан-3-ил]окси}-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
(*рац*)-6-(2,2-дифторэтокси)-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
(*рац*)-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-

[(оксолан-3-ил)окси]-6-[1-(трифторметил)циклопропил]-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
6-бром-1-метил-2-оксо-4-(4-{5-[3-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-1-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
6-метокси-1-метил-4-{4-[3-(3-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
6-метокси-1-метил-2-оксо-4-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
6-метокси-1-метил-4-{4-[3-(2-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
6-бром-1-метил-2-оксо-4-[4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
6-бром-1-метил-2-оксо-4-[4-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
6-бром-1-метил-4-{4-[5-(2-метилфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
6-бром-1-метил-4-{4-[5-(3-метилфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
1-метил-4-{4-[5-(2-метилфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-7-{[(3R)-оксан-3-ил]окси}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
1-метил-4-{4-[5-(2-метилфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-7-{[(3S)-оксан-3-ил]окси}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
6-бром-7-гидрокси-1-метил-4-{4-[5-(2-метилфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
6-бром-7-метокси-1-метил-4-{4-[3-(2-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
6-бром-7-гидрокси-1-метил-4-{4-[3-(2-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
(*рац*)-6-бром-1-метил-4-{4-[3-(2-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
(*рац*)-6-бром-1-метил-4-{4-[3-(2-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
(*рац*)-6-циано-1-метил-4-{4-[3-(2-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-

ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,

6-циано-1-метил-4-{4-[3-(2-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-7-{[(3R)-оксолан-3-ил]окси}-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,

6-циано-1-метил-4-{4-[3-(2-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-7-{[(3S)-оксолан-3-ил]окси}-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,

(-)-6-бром-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-{[(3R)-оксолан-3-ил]окси}-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,

(*рац*)-6-циано-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,

6-циано-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-{[(3R)-оксолан-3-ил]окси}-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,

6-циано-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-{[(3S)-оксолан-3-ил]окси}-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,

6-метокси-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-{[(3R)-оксолан-3-ил]окси}-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,

6-метокси-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-{[(3S)-оксолан-3-ил]окси}-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,

6-метокси-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,

(*рац*)-1,6-диметил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,

1,6-диметил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-{[(3R)-оксолан-3-ил]окси}-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,

1,6-диметил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-{[(3S)-оксолан-3-ил]окси}-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,

7-[(2-метоксиэтил)амино]-1,6-диметил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,

7-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-1,6-диметил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,

1,6-диметил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-7-[(оксетан-3-ил)амино]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,

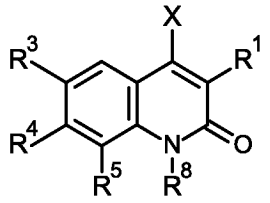
7-[(2-гидроксиэтил)амино]-1,6-диметил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-

ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
7-[(2-гидроксиэтил)(метил)амино]-1,6-диметил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
7-[(2-метоксиэтил)амино]-1,6-диметил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
7-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-1,6-диметил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
(*рац*)-1,6-диметил-4-{4-[3-(2-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
1,6-диметил-4-{4-[3-(2-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-7-{[(3R)-оксолан-3-ил]окси}-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
1,6-диметил-4-{4-[3-(2-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-7-{[(3S)-оксолан-3-ил]окси}-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
1,6-диметил-4-{4-[3-(2-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-7-{[(3R)-оксолан-3-ил]окси}-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
1,6-диметил-4-{4-[3-(2-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-7-{[(3S)-оксолан-3-ил]окси}-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
7-[(2-гидроксиэтил)амино]-1,6-диметил-4-{4-[3-(2-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
7-бром-1,6-диметил-4-{4-[1-(2-метилфенил)-1H-пиразол-3-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
7-[(2-гидроксиэтил)амино]-1,6-диметил-4-{4-[1-(2-метилфенил)-1H-пиразол-3-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
6-бром-7-фтор-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
6-циано-7-фтор-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
(*рац*)-6-циано-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-{[(оксолан-3-ил)метил]амино}-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
6-циано-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-({[(3R)-оксолан-3-ил]метил}амино)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
6-циано-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-({[(3S)-оксолан-3-ил]метил}амино)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,

6-хлор-7-метокси-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
6-хлор-7-гидрокси-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
(*рац*)-6-хлор-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
(*рац*)-6-хлор-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
6-хлор-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-{[(3R)-оксолан-3-ил]окси}-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
6-хлор-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-{[(3S)-оксолан-3-ил]окси}-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
(*рац*)-6-хлор-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)метокси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
(*рац*)-6-хлор-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)метокси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
6-хлор-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-{[(3R)-оксолан-3-ил]метокси}-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
6-хлор-1-метил-4-[4-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-оксо-7-{[(3S)-оксолан-3-ил]метокси}-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид,
(*рац*)-6-бром-1-метил-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-4-{4-[2-(пиридин-3-ил)-2H-1,2,3-триазол-4-ил]пиперидин-1-ил}-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
(*рац*)-6-бром-1-метил-4-{4-[1-(2-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
(*рац*)-1,6-диметил-4-{4-[1-(2-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,
7-бром-1,6-диметил-4-{4-[1-(2-метилфенил)-1H-пиразол-4-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил и
(*рац*)-1,6-диметил-4-{4-[1-(2-метилфенил)-1H-пиразол-4-ил]пиперидин-1-ил}-2-оксо-7-[(оксолан-3-ил)окси]-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил,

или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

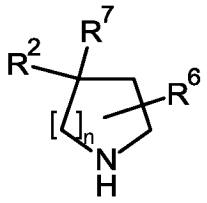
8. Способ получения соединения общей формулы (I) по любому из пунктов 1 - 7, который включает стадию обеспечения реакции промежуточного соединения общей формулы (II):



(II),

в которой $R^1$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ и $R^8$ являются такими, как определено для соединения общей формулы (I) по любому из пунктов 1 - 7, и X означает хлор или бром,

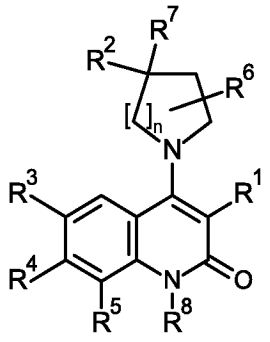
с соединением общей формулы (III):



(III),

в которой $R^2$, $R^6$, $R^7$ и n являются такими, как определено для соединения общей формулы (I) по любому из пунктов 1 - 7,

таким образом, с получением соединения общей формулы (I):



(I),

в которой $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^6$ $R^7$, $R^8$ и n являются такими, как определено для соединения общей формулы (I) по любому из пунктов 1 - 7.

9. Соединение общей формулы (I) по любому из пунктов 1 - 7 для применения для лечения или профилактики заболевания.

10. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение общей формулы (I) по любому из пунктов 1 - 7 и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

11. Фармацевтическая комбинация, содержащая:

- один или несколько первых активных компонентов, в частности, соединений общей формулы (I) по любому из пунктов 1 - 7, и
- один или несколько дополнительных активных компонентов, в частности, ингибиторов иммунных контрольных точек.

12. Фармацевтическая комбинация по пункту 11, где ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой антагонист оси aPD-1/-L1.

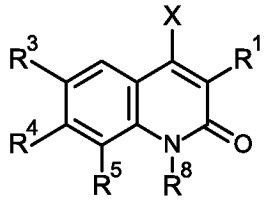
13. Фармацевтическая комбинация по пункту 11, где ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой ингибитор DGKζ.

14. Применение соединения общей формулы (I) по любому из пунктов 1 - 7 для лечения или профилактики заболевания.

15. Применение соединения общей формулы (I) по любому из пунктов 1 - 7 для приготовления лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания.

16. Применение по пункту 9, 14 или 15, где заболевание представляет собой злокачественное новообразование или состояние с разрегулированным иммунным ответом, или нарушение, связанное с аберрантной передачей сигналов DGKα, например, такое как опухоли жидких тканей и солидные опухоли.

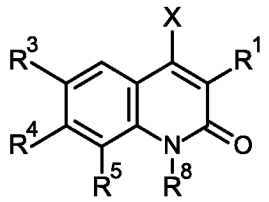
17. Соединение общей формулы (II):



(II),

в которой $R^1$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ и $R^8$ являются такими, как определено для соединения общей формулы (I) по любому из пунктов 1 - 7, и X означает хлор или бром.

18. Применение соединения общей формулы (II)



(II),

в которой $R^1$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ и $R^8$ являются такими, как определено для соединения общей формулы (I) по любому из пунктов 1 - 7, и X означает хлор или бром,

для получения соединения общей формулы (I) по любому из пунктов 1 - 7.

Фигура 1

```
Met Ala Lys Glu Arg Gly Leu Ile Ser Pro Ser Asp Phe Ala Gln Leu
1               5                  10                  15
Gln Lys Tyr Met Glu Tyr Ser Thr Lys Lys Val Ser Asp Val Leu Lys
            20                  25                  30
Leu Phe Glu Asp Gly Glu Met Ala Lys Tyr Val Gln Gly Asp Ala Ile
        35                  40                  45
Gly Tyr Glu Gly Phe Gln Gln Phe Leu Lys Ile Tyr Leu Glu Val Asp
    50                  55                  60
Asn Val Pro Arg His Leu Ser Leu Ala Leu Phe Gln Ser Phe Glu Thr
65                  70                  75                  80
Gly His Cys Leu Asn Glu Thr Asn Val Thr Lys Asp Val Val Cys Leu
                85                  90                  95
Asn Asp Val Ser Cys Tyr Phe Ser Leu Leu Glu Gly Gly Arg Pro Glu
            100                 105                 110
Asp Lys Leu Glu Phe Thr Phe Lys Leu Tyr Asp Thr Asp Arg Asn Gly
        115                 120                 125
Ile Leu Asp Ser Ser Glu Val Asp Lys Ile Ile Leu Gln Met Met Arg
    130                 135                 140
Val Ala Glu Tyr Leu Asp Trp Asp Val Ser Glu Leu Arg Pro Ile Leu
145                 150                 155                 160
Gln Glu Met Met Lys Glu Ile Asp Tyr Asp Gly Ser Gly Ser Val Ser
                165                 170                 175
Gln Ala Glu Trp Val Arg Ala Gly Ala Thr Thr Val Pro Leu Leu Val
            180                 185                 190
Leu Leu Gly Leu Glu Met Thr Leu Lys Asp Asp Gly Gln His Met Trp
        195                 200                 205
Arg Pro Lys Arg Phe Pro Arg Pro Val Tyr Cys Asn Leu Cys Glu Ser
    210                 215                 220
Ser Ile Gly Leu Gly Lys Gln Gly Leu Ser Cys Asn Leu Cys Lys Tyr
225                 230                 235                 240
Thr Val His Asp Gln Cys Ala Met Lys Ala Leu Pro Cys Glu Val Ser
                245                 250                 255
Thr Tyr Ala Lys Ser Arg Lys Asp Ile Gly Val Gln Ser His Val Trp
            260                 265                 270
Val Arg Gly Gly Cys Glu Ser Gly Arg Cys Asp Arg Cys Gln Lys Lys
        275                 280                 285
Ile Arg Ile Tyr His Ser Leu Thr Gly Leu His Cys Val Trp Cys His
    290                 295                 300
Leu Glu Ile His Asp Asp Cys Leu Gln Ala Val Gly His Glu Cys Asp
305                 310                 315                 320
Cys Gly Leu Leu Arg Asp His Ile Leu Pro Pro Ser Ser Ile Tyr Pro
                325                 330                 335
Ser Val Leu Ala Ser Gly Pro Asp Arg Lys Asn Ser Lys Thr Ser Gln
            340                 345                 350
Lys Thr Met Asp Asp Leu Asn Leu Ser Thr Ser Glu Ala Leu Arg Ile
        355                 360                 365
Asp Pro Val Pro Asn Thr His Pro Leu Leu Val Phe Val Asn Pro Lys
    370                 375                 380
Ser Gly Gly Lys Gln Gly Gln Arg Val Leu Trp Lys Phe Gln Tyr Ile
385                 390                 395                 400
Leu Asn Pro Arg Gln Val Phe Asn Leu Leu Lys Asp Gly Pro Glu Ile
                405                 410                 415
```

Фигура 1 (продолжение)

```
Gly Leu Arg Leu Phe Lys Asp Val Pro Asp Ser Arg Ile Leu Val Cys
            420                 425                 430
Gly Gly Asp Gly Thr Val Gly Trp Ile Leu Glu Thr Ile Asp Lys Ala
        435                 440                 445
Asn Leu Pro Val Leu Pro Pro Val Ala Val Leu Pro Leu Gly Thr Gly
    450                 455                 460
Asn Asp Leu Ala Arg Cys Leu Arg Trp Gly Gly Gly Tyr Glu Gly Gln
465                 470                 475                 480
Asn Leu Ala Lys Ile Leu Lys Asp Leu Glu Met Ser Lys Val Val His
                485                 490                 495
Met Asp Arg Trp Ser Val Glu Val Ile Pro Gln Gln Thr Glu Glu Lys
            500                 505                 510
Ser Asp Pro Val Pro Phe Gln Ile Ile Asn Asn Tyr Phe Ser Ile Gly
        515                 520                 525
Val Asp Ala Ser Ile Ala His Arg Phe His Ile Met Arg Glu Lys Tyr
    530                 535                 540
Pro Glu Lys Phe Asn Ser Arg Met Lys Asn Lys Leu Trp Tyr Phe Glu
545                 550                 555                 560
Phe Ala Thr Ser Glu Ser Ile Phe Ser Thr Cys Lys Lys Leu Glu Glu
                565                 570                 575
Ser Leu Thr Val Glu Ile Cys Gly Lys Pro Leu Asp Leu Ser Asn Leu
            580                 585                 590
Ser Leu Glu Gly Ile Ala Val Leu Asn Ile Pro Ser Met His Gly Gly
        595                 600                 605
Ser Asn Leu Trp Gly Asp Thr Arg Arg Pro His Gly Asp Ile Tyr Gly
    610                 615                 620
Ile Asn Gln Ala Leu Gly Ala Thr Ala Lys Val Ile Thr Asp Pro Asp
625                 630                 635                 640
Ile Leu Lys Thr Cys Val Pro Asp Leu Ser Asp Lys Arg Leu Glu Val
                645                 650                 655
Val Gly Leu Glu Gly Ala Ile Glu Met Gly Gln Ile Tyr Thr Lys Leu
            660                 665                 670
Lys Asn Ala Gly Arg Arg Leu Ala Lys Cys Ser Glu Ile Thr Phe His
        675                 680                 685
Thr Thr Lys Thr Leu Pro Met Gln Ile Asp Gly Glu Pro Trp Met Gln
    690                 695                 700
Thr Pro Cys Thr Ile Lys Ile Thr His Lys Asn Gln Met Pro Met Leu
705                 710                 715                 720
Met Gly Pro Pro Pro Arg Ser Thr Asn Phe Phe Gly Phe Leu Ser Asp
                725                 730                 735
Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
            740
```

Фигура 2

```
Met Thr Ser His His His His His His Ser Ser Met Gly Ser Arg Gly
1               5                  10                  15
Ile Glu Gly Arg Gly Gly Leu Asn Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile
            20                  25                  30
Glu Trp His Glu Gly Ser Arg Thr Ser Leu Tyr Lys Lys Ala Gly Ser
        35                  40                  45
Ala Thr Met Ala Lys Glu Arg Gly Leu Ile Ser Pro Ser Asp Phe Ala
    50                  55                  60
Gln Leu Gln Lys Tyr Met Glu Tyr Ser Thr Lys Lys Val Ser Asp Val
65                  70                  75                  80
Leu Lys Leu Phe Glu Asp Gly Glu Met Ala Lys Tyr Val Gln Gly Asp
                85                  90                  95
Ala Ile Gly Tyr Glu Gly Phe Gln Gln Phe Leu Lys Ile Tyr Leu Glu
            100                 105                 110
Val Asp Asn Val Pro Arg His Leu Ser Leu Ala Leu Phe Gln Ser Phe
        115                 120                 125
Glu Thr Gly His Cys Leu Asn Glu Thr Asn Val Thr Lys Asp Val Val
    130                 135                 140
Cys Leu Asn Asp Val Ser Cys Tyr Phe Ser Leu Leu Glu Gly Gly Arg
145                 150                 155                 160
Pro Glu Asp Lys Leu Glu Phe Thr Phe Lys Leu Tyr Asp Thr Asp Arg
                165                 170                 175
Asn Gly Ile Leu Asp Ser Ser Glu Val Asp Lys Ile Ile Leu Gln Met
            180                 185                 190
Met Arg Val Ala Glu Tyr Leu Asp Trp Asp Val Ser Glu Leu Arg Pro
        195                 200                 205
Ile Leu Gln Glu Met Met Lys Glu Ile Asp Tyr Asp Gly Ser Gly Ser
    210                 215                 220
Val Ser Gln Ala Glu Trp Val Arg Ala Gly Ala Thr Thr Val Pro Leu
225                 230                 235                 240
Leu Val Leu Leu Gly Leu Glu Met Thr Leu Lys Asp Asp Gly Gln His
                245                 250                 255
Met Trp Arg Pro Lys Arg Phe Pro Arg Pro Val Tyr Cys Asn Leu Cys
            260                 265                 270
Glu Ser Ser Ile Gly Leu Gly Lys Gln Gly Leu Ser Cys Asn Leu Cys
        275                 280                 285
Lys Tyr Thr Val His Asp Gln Cys Ala Met Lys Ala Leu Pro Cys Glu
    290                 295                 300
Val Ser Thr Tyr Ala Lys Ser Arg Lys Asp Ile Gly Val Gln Ser His
305                 310                 315                 320
Val Trp Val Arg Gly Gly Cys Glu Ser Gly Arg Cys Asp Arg Cys Gln
                325                 330                 335
Lys Lys Ile Arg Ile Tyr His Ser Leu Thr Gly Leu His Cys Val Trp
            340                 345                 350
Cys His Leu Glu Ile His Asp Asp Cys Leu Gln Ala Val Gly His Glu
        355                 360                 365
Cys Asp Cys Gly Leu Leu Arg Asp His Ile Leu Pro Pro Ser Ser Ile
    370                 375                 380
Tyr Pro Ser Val Leu Ala Ser Gly Pro Asp Arg Lys Asn Ser Lys Thr
385                 390                 395                 400
Ser Gln Lys Thr Met Asp Asp Leu Asn Leu Ser Thr Ser Glu Ala Leu
                405                 410                 415
Arg Ile Asp Pro Val Pro Asn Thr His Pro Leu Leu Val Phe Val Asn
            420                 425                 430
```

Фигура 2 (продолжение)

```
Pro Lys Ser Gly Gly Lys Gln Gly Gln Arg Val Leu Trp Lys Phe Gln
        435                 440                 445
Tyr Ile Leu Asn Pro Arg Gln Val Phe Asn Leu Leu Lys Asp Gly Pro
    450                 455                 460
Glu Ile Gly Leu Arg Leu Phe Lys Asp Val Pro Asp Ser Arg Ile Leu
465                 470                 475                 480
Val Cys Gly Gly Asp Gly Thr Val Gly Trp Ile Leu Glu Thr Ile Asp
                485                 490                 495
Lys Ala Asn Leu Pro Val Leu Pro Pro Val Ala Val Leu Pro Leu Gly
            500                 505                 510
Thr Gly Asn Asp Leu Ala Arg Cys Leu Arg Trp Gly Gly Gly Tyr Glu
        515                 520                 525
Gly Gln Asn Leu Ala Lys Ile Leu Lys Asp Leu Glu Met Ser Lys Val
    530                 535                 540
Val His Met Asp Arg Trp Ser Val Glu Val Ile Pro Gln Gln Thr Glu
545                 550                 555                 560
Glu Lys Ser Asp Pro Val Pro Phe Gln Ile Ile Asn Asn Tyr Phe Ser
                565                 570                 575
Ile Gly Val Asp Ala Ser Ile Ala His Arg Phe His Ile Met Arg Glu
            580                 585                 590
Lys Tyr Pro Glu Lys Phe Asn Ser Arg Met Lys Asn Lys Leu Trp Tyr
        595                 600                 605
Phe Glu Phe Ala Thr Ser Glu Ser Ile Phe Ser Thr Cys Lys Lys Leu
    610                 615                 620
Glu Glu Ser Leu Thr Val Glu Ile Cys Gly Lys Pro Leu Asp Leu Ser
625                 630                 635                 640
Asn Leu Ser Leu Glu Gly Ile Ala Val Leu Asn Ile Pro Ser Met His
                645                 650                 655
Gly Gly Ser Asn Leu Trp Gly Asp Thr Arg Arg Pro His Gly Asp Ile
            660                 665                 670
Tyr Gly Ile Asn Gln Ala Leu Gly Ala Thr Ala Lys Val Ile Thr Asp
        675                 680                 685
Pro Asp Ile Leu Lys Thr Cys Val Pro Asp Leu Ser Asp Lys Arg Leu
    690                 695                 700
Glu Val Val Gly Leu Glu Gly Ala Ile Glu Met Gly Gln Ile Tyr Thr
705                 710                 715                 720
Lys Leu Lys Asn Ala Gly Arg Arg Leu Ala Lys Cys Ser Glu Ile Thr
                725                 730                 735
Phe His Thr Thr Lys Thr Leu Pro Met Gln Ile Asp Gly Glu Pro Trp
            740                 745                 750
Met Gln Thr Pro Cys Thr Ile Lys Ile Thr His Lys Asn Gln Met Pro
        755                 760                 765
Met Leu Met Gly Pro Pro Pro Arg Ser Thr Asn Phe Phe Gly Phe Leu
    770                 775                 780
Ser Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Asp Lys
785                 790
```

Фигура 3

```
Ser Ile Ile Asn Phe Glu Lys Leu
1               5
```

Фигура 4

GCCACC

Фигура 5

```
Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
1               5
```

Фигура 6

```
Ser Met Leu Val Leu Leu Pro Asp Glu Val Ser Gly Leu Glu Gln Leu
1               5                   10                  15
Glu Ser Ile Ile Asn Phe Glu Lys Leu Thr Glu Trp Thr Ser
            20                  25                  30
```