



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 131073

(13) C2

(51) МПК

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 487/10 (2006.01)

C07D 491/10 (2006.01)

C07D 495/10 (2006.01)

C07D 498/08 (2006.01)

C07D 498/10 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: а 2023 03271

(22) Дата подання заявки: 16.12.2021

(24) Дата, з якої є чинними
права інтелектуальної
власності: 30.07.2026

(31) Номер попередньої
заявки відповідно до
Паризької конвенції: 63/126,593

(32) Дата подання
попередньої заявки
відповідно до
Паризької конвенції: 17.12.2020

(33) Код держави-учасниці
Паризької конвенції,
до якої подано
попередню заявку: US

(41) Публікація відомостей
про заявку: 29.11.2023, Бюл.№ 48

(46) Публікація відомостей
про державну
реєстрацію: 29.07.2026, Бюл.№ 30

(86) Номер та дата
подання міжнародної
заявки, поданої
відповідно до
Договору РСТ РСТ/IB2021/061839,
16.12.2021

(72) Винахідник(и):

Брональт Йонас (SE),
Гольм Бйорн (SE),
Йоганссон Марія (SE),
Карлссон Олле (SE),
Кнерр Даніель Лоран (SE),
Нордквіст Аннелі (SE),
Шеппард Роберт Джон (SE),
Свенсон Маріанна (SE),
Томберг Анна (SE)

(73) Володілець (володільці):
АСТРАЗЕНЕКА АБ,
SE-151-85 Södertälje, Sweden (SE)

(74) Представник:
Кукшина Тетяна Архипівна, реєстр. №88

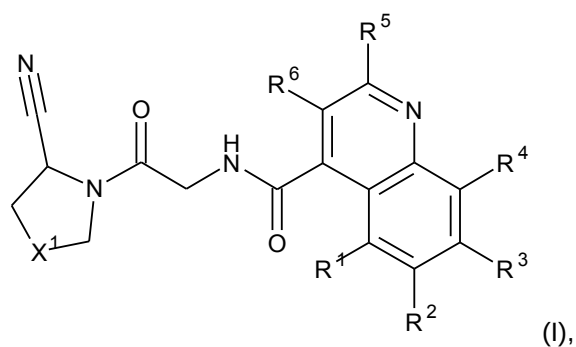
(56) Перелік документів, взятих до уваги
експертизою:
WO 2020/132661 A2, 25.06.2020
WO 2007/085895 A2, 02.08.2007

(54) N-(2-(4-ЦІАНОТІАЗОЛІДИН-3-ІЛ)-2-ОКСОЕТИЛ)-ХІНОЛІН-4-КАРБОКСАМІДИ

(57) Реферат:

Сполуки, які характеризуються структурою формули (I),

UA 131073 C2



і їх фармацевтично прийнятні солі, де X^1 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 є такими, як визначено в описі; фармацевтичні композиції, що містять такі сполуки й солі; застосування таких сполук і солей для лікування або попередження станів, опосередкованих білком активації пролієндопептидази фібробластів (FAP); набори, що містять такі сполуки й солі; і способи виготовлення таких сполук і солей.

ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ, ДО ЯКОЇ НАЛЕЖИТЬ ВІНАХІД

Загалом даний винахід стосується N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-хінолін-4-карбоксамідів і їхніх фармацевтично прийнятних солей. Опис додатково стосується фармацевтичних композицій, що містять такі сполуки й солі; застосування таких сполук і солей для лікування або попередження станів, опосередкованих білком активації пролілендопептидази фібробластів (FAP); наборів, що містять такі сполуки й солі; та способів виготовлення таких сполук і солей.

ПЕРЕДУМОВИ ВІНАХОДУ

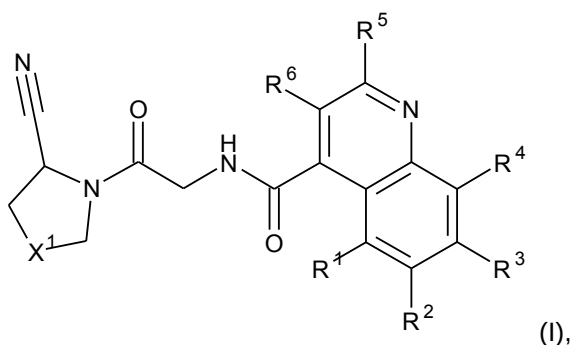
FAP, трансмембранна серинова протеаза типу II, експресується фібробластоподібними клітинами, що беруть участь у ремоделюванні й загоєнні тканин. У контексті неалкогольного стеатогепатиту (NASH) FAP активується на клітинній поверхні активованих зірчастих клітин печінки, що беруть участь в утворенні фіброзу [Hepatology 1999, 29, 1768], що є основним аспектом NASH, який дозволяє прогнозувати результат захворювання [Gastroenterology 2020, 158, 1611]. FAP також може бути присутнім у вигляді протеази плазми, що виділяється. Підвищені рівні циркулюючого FAP пов'язані з тяжкістю захворювання NASH [Diabetes Res Clin Pract 2015, 108, 466].

FAP характеризується консенсусним мотивом розщеплення після Gly-Pro й проявляє як ендопептидазну, так і екзопептидазну активність. Відомі ферментативні дії включають розщеплення колагенів [Hepatology 1999, 29, 1768], $\alpha 2$ -антиплазміну ($\alpha 2$ AP) [Blood 2004 103, 3783] і фактора росту фібробластів 21 (FGF21) [Biochem J 2016, 473, 605]. Активність FAP на клітинній поверхні активованих фібробластів (включаючи розщеплення колагенів) створює профіброзне середовище. FAP-розщеплення $\alpha 2$ AP забезпечує більш ефективне перехресне зшивання $\alpha 2$ AP із фібрином і зумовлює зменшення кліренсу фібрину. FAP-розщеплення FGF21 інактивує метаболічні ефекти FGF21 (Biochem J 2016, 473, 605). Усі такі дії пов'язані з погіршенням перебігу захворювання NASH, та інгібування FAP має потенціал для лікування NASH та інших станів за допомогою впливу на різні механізми.

Інгібування активності FAP являє собою на сьогодні терапевтичний підхід, що не експлуатується, для лікування NASH та інших захворювань, пов'язаних із такою активністю. На сьогодні немає схвалених фармакологічних засобів, які інгібують активність FAP загалом або які специфічно інгібують активність FAP. Відповідно, існує потреба в інгібіторах FAP, зокрема в інгібіторах FAP, що мають фармакологічно придатну селективність і біодоступність і є, відповідно, придатними для введення суб'єкту, який потребує такого лікування. Даний винахід задовольняє цю наявну велику потребу, забезпечуючи такі сполуки разом із відповідними фармацевтичними композиціями й способами лікування або попередження NASH і пов'язаних станів.

СУТЬ ВІНАХОДУ

В одному аспекті в даному винаході представлені сполуки, які характеризуються структурою формули (I),



і їхні фармацевтично прийнятні солі, де

X¹ вибраний із групи, що складається з -S-, -S(O)- та -S(O)₂-;

R¹ вибраний із групи, що складається з водню, галогену, гідрокси, C₁₋₃-алкілу та C₁₋₆-алкокси;

R² вибраний із групи, що складається з:

(а) гетероциклілу, що містить усього від 4 до 10 атомів у кільці, де гетероциклільне кільце: (i) являє собою насичене, частково насичене або повністю ненасичене моноциклічне або конденсоване біциклічне кільце, (ii) містить один, два або три атоми азоту в кільці, при цьому решта атомів у кільці являє собою вуглець, і (iii) необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, гідрокси, оксо, ціано, C₁-

6алкілу, С₃-6циклоалкілу, С₃-6циклоалкіл-С₁-3алкілу, С₁-6алкокси, С₃-6циклоалкокси, С₁-3алкокси-С₁-3алкілу, С₁-3алкокси-С₂-3алкокси, С₁-3алкокси-С₂-3алкокси-С₁-3алкілу, С₁-3алкілкарбонілу, С₃-6циклоалкілкарбонілу, С₁-3алкілкарбоніламіно-С₁-3алкілу, С₁-3алкілсульфоніл-С₁-3алкілу, фенілу, толілу, С₁-3алкоксифенілу, феніл-С₁-3алкілу, С₁-3алкоксифеніл-С₁-3алкілу, азетидинілу, піролідинілу, піперидинілу, морфолінілу, тетрагідрофуранілу, тетрагідропіранілу й тетрагідрооксепанілу, і де: (а) С₁-6алкіл, С₃-6циклоалкіл, С₃-6циклоалкіл-С₁-3алкіл, С₁-6алкокси, С₃-6циклоалкокси, С₁-3алкокси-С₁-3алкіл, С₁-3алкокси-С₂-3алкокси, С₁-3алкокси-С₂-3алкокси-С₁-3алкіл, С₁-3алкілкарбоніл, С₃-6циклоалкілкарбоніл, С₁-3алкілкарбоніламіно-С₁-3алкіл, С₁-3алкілсульфоніл-С₁-3алкіл, феніл, толіл, С₁-3алкоксифеніл, феніл-С₁-3алкіл, С₁-3алкоксифеніл-С₁-3алкіл, азетидиніл, піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл і тетрагідрооксепаніл можуть бути додатково заміщені одним або декількома атомами галогену, і (b) С₁-6алкіл може бути додатково заміщений одним або декількома гідрокси;

(b) гетероциклілу, що містить усього від 5 до 10 атомів у кільці, де гетероциклільне кільце: (i) являє собою насичене, частково насичене або повністю ненасичене моноциклічне або конденсоване біциклічне кільце, (ii) містить: (a) один атом азоту в кільці й один атом кисню в кільці, при цьому решта атомів у кільці являє собою вуглець, або (b) один атом азоту в кільці й один атом сірки в кільці, при цьому решта атомів у кільці являє собою вуглець, і (iii) необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, оксо, С₁-6алкілу, С₃-6циклоалкілу, С₁-6алкокси, С₁-3алкокси-С₁-3алкілу, С₁-3алкілкарбоніл-С₁-3алкілу й С₁-3алкілсульфоніл-С₁-3алкілу, і де С₁-6алкіл, С₃-6циклоалкіл, С₁-6алкокси, С₁-3алкокси-С₁-3алкіл, С₁-3алкілкарбоніл-С₁-3алкіл і С₁-3алкілсульфоніл-С₁-3алкіл можуть бути додатково заміщені одним або декількома атомами галогену; і

(c) спірогетероциклілу, що містить усього від 6 до 11 атомів у кільці, де спірогетероцикліл: (i) містить два насичені кільця, (ii) містить: (a) один або два атоми азоту в кільці, при цьому решта атомів у кільці являє собою вуглець, (b) один або два атоми азоту в кільці й один або два атоми кисню в кільці, при цьому решта атомів у кільці являє собою вуглець, або (c) один атом азоту в кільці й один атом сірки в кільці, при цьому решта атомів у кільці являє собою вуглець, і (iii) необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, оксо, С₁-6алкілу, С₁-6галогеналкілу, С₁-6алкокси, С₁-6галогеналкокси й С₁-6алкілкарбонілу;

R³ вибраний із групи, що складається з водню, галогену й С₁-3алкілу;

R⁴ вибраний із групи, що складається з водню, галогену й С₁-3алкілу;

R⁵ вибраний із групи, що складається з водню, галогену й С₁-3алкілу; і

R⁶ вибраний із групи, що складається з водню, галогену й С₁-3алкілу.

В іншому аспекті в даному винаході представлені сполуки, які характеризуються структурою формул (II), (III-A), (III-B), (III-C), (III-D), (III-E), (IV), (IV-A), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X) або (XI), як додатково визначено в даному документі, і їхні фармацевтично прийнятні солі.

В іншому аспекті в даному винаході представлені фармацевтичні композиції, що містять терапевтично ефективну кількість сполуки, що характеризується структурою формул (I), (II), (III-A), (III-B), (III-C), (III-D), (III-E), (IV), (IV-A), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X) або (XI), або її фармацевтично прийнятної солі та фармацевтично прийнятний носій.

В іншому аспекті в даному винаході представлені фармацевтичні композиції, що містять терапевтично ефективні кількості сполуки, що характеризується структурою формул (I), (II), (III-A), (III-B), (III-C), (III-D), (III-E), (IV), (IV-A), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X) або (XI), або її фармацевтично прийнятної солі; другий фармакологічний засіб і фармацевтично прийнятний носій.

В іншому аспекті в даному винаході представлені способи для лікування або попередження FAP-опосередкованого стану шляхом введення терапевтично ефективної кількості сполуки, що характеризується структурою формул (I), (II), (III-A), (III-B), (III-C), (III-D), (III-E), (IV), (IV-A), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X) або (XI), або її фармацевтично прийнятної солі суб'єкту, який потребує цього. У додатковому аспекті FAP-опосередкований стан вибраний із групи, що складається із захворювання печінки, цукрового діабету 2 типу, серцево-судинних станів, ожиріння, станів, пов'язаних з ожирінням, фіброзу, келоїдного порушення, запалення і раку. У ще одному додатковому аспекті FAP-опосередкований стан являє собою захворювання печінки, зокрема неалкогольний стеатогепатит (NASH).

В іншому аспекті в даному винаході представлені сполуки, які характеризуються структурою формул (I), (II), (III-A), (III-B), (III-C), (III-D), (III-E), (IV), (IV-A), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X) або (XI), або їхні фармацевтично прийнятні солі для застосування як лікарських препаратів, призначених для лікування або попередження FAP-опосередкованого стану.

В іншому аспекті в даному винаході представлено застосування сполук, що

характеризуються структурою формул (I), (II), (III-A), (III-B), (III-C), (III-D), (III-E), (IV), (IV-A), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X) або (XI), або їхніх фармацевтично прийнятних солей для виготовлення лікарських препаратів, призначених для лікування або попередження FAP-опосередкованого стану.

В іншому аспекті в даному винаході представлені набори, які містять сполуку, що характеризується структурою формул (I), (II), (III-A), (III-B), (III-C), (III-D), (III-E), (IV), (IV-A), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X) або (XI), або її фармацевтично прийнятну сіль.

В іншому аспекті в даному винаході представлені способи одержання сполук, що характеризуються структурою формул (I), (II), (III-A), (III-B), (III-C), (III-D), (III-E), (IV), (IV-A), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X) або (XI), або їхніх фармацевтично прийнятних солей.

ДОКЛАДНИЙ ОПИС

Багато варіантів здійснення докладно розкриті в описі, й вони будуть зрозумілими читачу, який є фахівцем у даній галузі техніки. Опис не слід інтерпретувати як обмежений будь-яким(и) конкретним(и) варіантом(-ами) здійснення, розкритим(и) у даному документі.

1. Визначення

Щодо варіантів здійснення, розкритих у даному описі, наступні терміни мають значення, викладені нижче:

Посилання на форми однини означає "один або декілька". По всьому тексту множину й однину слід розглядати як взаємозамінні, за винятком указання числа.

Якщо з контексту явно не випливає іншого, слова "містити", або "містить", або "що містить" застосовують на підставі й чіткому розумінні того, що їх слід інтерпретувати включно, а не виключно, і що заявник припускає, що кожне з цих слів інтерпретується у такий спосіб під час тлумачення даного патенту, в тому числі наведеної нижче формули винаходу.

Термін "галоген" (окремо або в комбінації з іншим(и) терміном(-ами)) означає радикал, що являє собою фтор (який може бути зображений як -F), радикал, що являє собою хлор (який може бути зображений як -Cl), радикал, що являє собою бром (який може бути зображений як -Br), або радикал, що являє собою йод (який може бути зображений як -I).

Термін "гідрокси" (окремо або в комбінації з іншим(и) терміном(-ами)) означає -OH.

Термін "ціано" (окремо або в комбінації з іншим(и) терміном(-ами)) означає -CN.

Термін "оксо" (окремо або в комбінації з іншим(и) терміном(-ами)) означає оксорадикал і може бути зображений як =O.

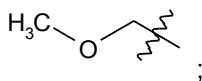
Термін "алкіл" (окремо або в комбінації з іншим(и) терміном(-ами)) означає замісник, який являє собою насичений нециклічний вуглеводневий радикал із прямим або розгалуженим ланцюгом (тобто замісник, що містить тільки вуглець і водень). Алкіл типово містить від 1 до приблизно 20 атомів вуглецю, більш типово від 1 до приблизно 12 атомів вуглецю, ще більш типово від 1 до приблизно 8 атомів вуглецю і ще навіть більш типово від 1 до приблизно 6 атомів вуглецю. Приклади таких замісників включають метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, ізо-аміл, 2,2-диметилпропіл, гексил, гептил і октил.

Термін "циклоалкіл" (окремо або в комбінації з іншим(и) терміном(-ами)) означає насичений карбоциклічний замісник, що містить від 3 до приблизно 14 атомів вуглецю в кільці, більш типово від 3 до приблизно 12 атомів вуглецю в кільці й ще більш типово від 3 до приблизно 8 атомів вуглецю в кільці. Циклоалкіл включає одне вуглецеве кільце, яке, як правило, містить від 3 до 6 атомів вуглецю в кільці. Приклади циклоалкілів з одним кільцем включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил і циклогексил.

Термін "циклоалкілалкіл" (окремо або в комбінації з іншим(и) терміном(-ами)) означає алкіл, заміщений циклоалкілом. Приклади таких замісників включають циклопропілметил, циклобутилметил, циклопентилметил і циклогексилметил.

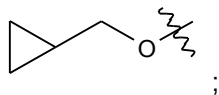
Термін "алкокси" (окремо або в комбінації з іншим(и) терміном(-ами)) означає алкілетерний замісник, тобто алкіл-О-. Приклади алкокси включають метокси (CH₃-O-), етокси, н-пропокси, ізо-пропокси, н-бутокси, ізо-бутокси, втор-бутокси й трет-бутокси. Отже, наприклад:

(i) термін "алкоксиалкіл" (окремо або в комбінації з іншим(и) терміном(-ами)) означає алкіл, заміщений алкокси, такий як "метоксиметил", який може бути зображений як:

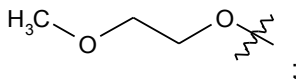


55

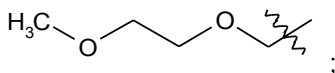
(ii) термін "циклоалкілалкокси" (окремо або в комбінації з іншим(и) терміном(-ами)) означає алкокси, заміщений циклоалкілом, такий як "циклопропілметокси", який може бути зображений як:



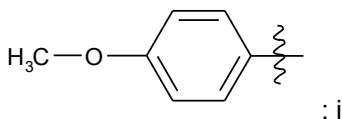
- (iii) термін "алкоксиалкокси" (окремо або в комбінації з іншим(и) терміном(-ами)) означає алкокси, заміщений іншим алкокси, такий як "метоксиетокси", який може бути зображений як:



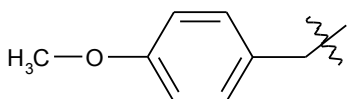
- (iv) термін "алкоксиалкоксиалкіл" (окремо або в комбінації з іншим(и) терміном(-ами)) означає алкіл, заміщений алкоксиалкокси, такий як "метоксиетоксиметил", який може бути зображений як:



- (v) термін "алкоксифеніл" (окремо або в комбінації з іншим(и) терміном(-ами)) означає фенол, заміщений алкокси, такий як "4-метоксифеніл", який може бути зображений як:



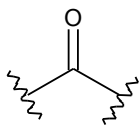
- (vi) термін "алкоксифенілалкіл" (окремо або в комбінації з іншим(и) терміном(-ами)) означає алкіл, заміщений алкоксифенілом, такий як "4-метоксифенілметил", який може бути зображений як:



- У деяких випадках число атомів вуглецю в заміснику (наприклад, алкіл, циклоалкіл тощо) указане за допомогою префікса "C_{x-y}", де x являє собою мінімальне число атомів вуглецю в заміснику, і у являє собою максимальне число атомів вуглецю в заміснику. Отже, наприклад, "C₁₋₆алкіл" стосується алкільного замісника, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю. Ілюструючи додатково, C₃₋₆циклоалкіл стосується циклоалкільного замісника, що містить від 3 до 6 атомів вуглецю в кільці.

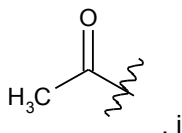
- Префікс "галоген" указує на те, що замісник, до якого приєднаний префікс, заміщений одним або декількома незалежно вибраними радикалами, що являють собою атоми галогену. Наприклад, галогеналкіл означає алкільний замісник, де щонайменше один водневий радикал замінений радикалом, що являє собою атом галогену. Якщо більше ніж один атом водню замінений атомами галогену, атоми галогену можуть бути ідентичними або різними. Приклади галогеналкілів включають фторметил, дифторметил, трифторметил, дифторетил, 1,1,1-трифторетил, пентафторетил, дифторпропіл, гептафторпропіл, хлорметил, дихлорметил, трихлорметил, дифторхлорметил, дихлорфторметил і дихлорпропіл. Аналогічно "галогеналкокси" означає алкокси-замісник, де щонайменше один водневий радикал замінений радикалом, що являє собою атом галогену. Якщо більше ніж один атом водню замінений атомами галогену, атоми галогену можуть бути ідентичними або різними. Приклади галогеналкокси-замісників включають фторметокси, дифторметокси, трифторметокси (також відомий як "перфторметилокси"), 1,1,1-трифторетокси й хлорметокси.

- Термін "карбоніл" (окремо або в комбінації з іншим(и) терміном(-ами)) означає -C(O)-, який також може бути зображений як:



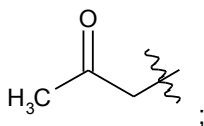
Отже, наприклад:

- (i) термін "алкілкарбоніл" (окремо або в комбінації з іншим(и) терміном(-ами)) означає алкіл-
5 C(O)-, такий як "метилкарбоніл" (тобто ацетил), який може бути зображений як:

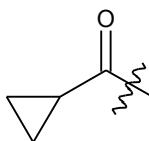


- інші алкілкарбонільні замісники, такі як етилкарбоніл, пропілкарбоніл, бутилкарбоніл,
10 пентилкарбоніл і гексилкарбоніл;

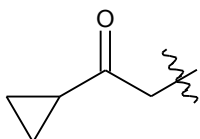
- (ii) термін "алкілкарбонілакіл" (окремо або в комбінації з іншим(и) терміном(-ами)) означає
алкіл, заміщений алкілкарбонілом, такий як "метилкарбонілметил", який може бути зображений
як:



- (iii) термін "циклоалкілкарбоніл" (окремо або в комбінації з іншим(и) терміном(-ами)) означає
циклоалкіл-C(O)-, такий як "циклопропілкарбоніл", який може бути зображений як:

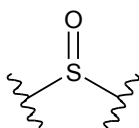


- (iv) термін "циклоалкілкарбонілакіл" (окремо або в комбінації з іншим(и) терміном(-ами))
означає алкіл, заміщений циклоалкілкарбонілом, такий як "циклопропілкарбонілметил", який
25 може бути зображений як:

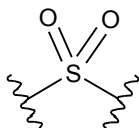


Термін "тіо" або "тіа" (окремо або в комбінації з іншим(и) терміном(-ами)) означає
двовалентний атом сірки, який також може бути зображений як -S-.

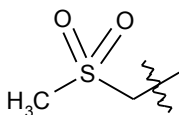
- Термін "сульфініл" або "сульфоксидо" (окремо або в комбінації з іншим(и) терміном(-ами))
30 означає -S(O)-, який також може бути зображений як:



- Термін "сульфоніл" (окремо або в комбінації з іншим(и) терміном(-ами)) означає -S(O)₂-, який
35 також може бути зображений як:

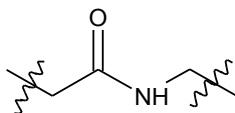


Таким чином, наприклад, "алкілсульфоніл" (окремо або в комбінації з іншим(и) терміном(-ами)) означає алкіл-S(O)₂-. Приклади алкілсульфонільних замісників включають метилсульфоніл, етилсульфоніл і пропілсульфоніл. Аналогічно термін "алкілсульфоніلالкіл" (окремо або в комбінації з іншим(и) терміном(-ами)) означає алкіл, заміщений алкілсульфонілом, такий як "метилсульфонілметил", який може бути зображений як:



10

Термін "алкілкарбоніламіноалкіл" (окремо або в комбінації з іншим(и) терміном(-ами)) означає алкіл-C(O)-N(H)-алкіл-, такий як "метилкарбоніламінометил", який також може бути зображений як:



15

Термін "гетероцикліл" (окремо або в комбінації з іншим(и) терміном(-ами)) означає насичену, частково насичену або повністю ненасичену (тобто "гетероарил") кільцеву структуру, що містить усього від 3 до 14 атомів у кільці. Щонайменше один з атомів у кільці являє собою гетероатом (тобто кисень, азот або сірку), при цьому решта атомів у кільці незалежно вибрана з групи, що складається з вуглецю, кисню, азоту й сірки.

20

Гетероцикліл включає моноциклічні насичені, частково ненасичені й повністю ненасичені кільцеві структури, що містять, наприклад, від 3 до 7 членів, наприклад від 3 до 6 членів, від 5 до 7 членів, наприклад 5 або 6 членів, де щонайменше один член і не більше ніж 4 члени, зокрема 1, 2 або 3 члени, кільця являють собою гетероатоми, вибрані з N, O і S, і решта атомів у кільці являє собою атоми вуглецю, у стійких комбінаціях, відомих фахівцям у даній галузі техніки. Приклади моноциклічних гетероциклілів включають фураніл, дигідрофураніл, тетрагідрофураніл, тіофеніл, дигідротіофеніл, тетрагідротіофеніл, піроліл, ізопіроліл, піролініл, піролідиніл, імідазоліл, ізоімідазоліл, імідазолініл, імідазолідиніл, піразоліл, піразолініл, піразолідиніл, триазоліл, тетразоліл, дитіоліл, оксатіоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, тіазолініл, ізотіазолініл, тіазолідиніл, ізотіазолідиніл, тіодіазоліл, оксатіазоліл, діоксазоліл, оксатіазоліл, оксатіоліл, оксатіоланіл, піраніл, дигідропіраніл, піридиніл, піперидиніл, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, піперазиніл, триазиніл, оксазиніл, ізоксазиніл, оксазолідиніл, ізоксазолідиніл, оксатіазиніл, морфолініл, азепініл, оксепініл, тіспініл і діазепініл.

25

30

Гетероцикліл додатково включає біциклічні кільцеві структури, конденсовані одна з одною (тобто конденсовані біциклічні), або два кільця з тільки одним спільним атомом (тобто спіро), де щонайменше одне таке кільце містить гетероатом як атом у кільці (тобто азот, кисень або сірка). Приклади гетероциклілів, що містять дві кільцеві структури, конденсовані одна з одною, включають індолізініл, піриндиніл, піранопіроліл, 4H-хінолізініл, пуриніл, нафтиридиніл, піридопіридиніл, птеридиніл, індоліл, ізоіндоліл, індоленініл, ізоіндазоліл, бензазиніл, фталазиніл, хіноксалініл, хіназолініл, бензодіазиніл, бензопіраніл, бензотіопіраніл, бензоксазоліл, індоксазиніл, антраніліл, бензодіоксоліл, бензодіоксаніл, бензоксатіазоліл, бензофураніл, ізобензофураніл, бензотієніл, ізобензотієніл, бензотіазоліл, бензотіадіазоліл, бензімідазоліл, бензотриазоліл, бензоксазиніл, бензизоксазиніл і тетрагідроізохінолініл.

40

Замісник є "заміщуванням", якщо він містить щонайменше один атом вуглецю або азоту, який зв'язаний з одним або декількома атомами водню. Отже, наприклад, водень, галоген і ціано не знаходяться в межах даного визначення.

45

Якщо замісник описаний як "заміщений", замість водневого радикала на місці атома вуглецю або азоту замісника знаходиться радикал, відмінний від водневого. Отже, наприклад, заміщений алкільний замісник являє собою алкільний замісник, де щонайменше один радикал, відмінний

50

від водневого, знаходиться на місці водневого радикала в алкільному заміснику. Як приклад, монофторалкіл являє собою алкіл, заміщений радикалом, що являє собою фтор, і дифторалкіл являє собою алкіл, заміщений двома радикалами, що являють собою фтор. Варто визнати, що якщо є присутнім більше від одного заміщення в заміснику, то кожний радикал, відмінний від водневого, може бути ідентичним або відмінним (якщо не вказане інше).

Якщо замісник описаний як "необов'язково заміщений", замісник може бути або (1) незаміщеним, або (2) заміщеним. Якщо вуглець замісника описаний як необов'язково заміщений одним або декількома замісниками зі списку, один або декілька атомів водню при атомі вуглецю (тією мірою, в якій вони наявні) можуть бути окремо й/або разом замінені незалежно вибраним необов'язковим замісником. Якщо азот замісника описаний як необов'язково заміщений одним або декількома замісниками зі списку, кожний з одного або декількох атомів водню при атомі азоту (тією мірою, в якій вони наявні) може бути замінений незалежно вибраним необов'язковим замісником.

Якщо замісники описані як "незалежно вибрані" з групи, кожний замісник вибраний незалежно від іншого. Відповідно, кожний замісник може бути ідентичним або відмінним від іншого(-их) замісника(-ів).

Термін "фармацевтично прийнятний" застосовують як прикметник у даному описі для позначення того, що модифікований іменник є придатним для застосування як фармацевтичний продукт або як частина фармацевтичного продукту. Наприклад, "фармацевтично прийнятні солі" являють собою солі, які є придатними для застосування у ссавців, зокрема людей, і включають солі з неорганічною основою, органічною основою, неорганічною кислотою, органічною кислотою або основою або кислотою амінокислотою, які є придатними для застосування у ссавців, зокрема людей.

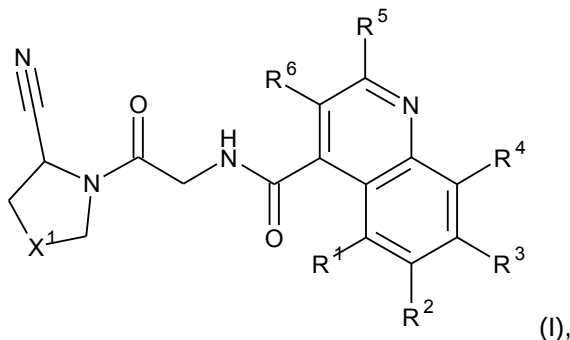
"Терапевтично ефективна кількість" фармакологічного засобу являє собою кількість, достатню для досягнення корисних або бажаних результатів, включаючи клінічні результати, і, по суті, буде залежати від ситуації, в якій її вводять. Коли фармакологічний засіб вводять для лікування захворювання печінки, наприклад, терапевтично ефективною кількістю засобу є кількість засобу, яка є достатньою, або окремо, або в комбінації з додатковими видами терапії, для досягнення ефекту щодо захворювання печінки у суб'єкта порівняно з відповіддю, одержаною без введення засобу.

Термін "попередження" легко зрозуміє лікар середньої кваліфікації, і щодо лікування конкретного стану цей термін може включати, як передбачається, його звичайне значення і включає первинну профілактику для попередження розвитку стану й вторинну профілактику, коли стан уже розвинувся і пацієнт тимчасово або постійно захищений від загострення або погіршення захворювання або розвитку нових симптомів, пов'язаних зі станом.

Термін "лікування" легко зрозуміє лікар середньої кваліфікації, і щодо лікування конкретного стану цей термін може включати (1) зменшення ступеня або причини стану, що підлягає лікуванню, і/або (2) полегшення або усунення одного або декількох симптомів, пов'язаних із цим станом. Лікування захворювання печінки, наприклад, може включати стабілізацію (тобто відсутність погіршення), затримку або уповільнення розповсюдження або прогресування захворювання печінки; збільшення виживаності порівняно з очікуваною виживаністю за відсутності лікування і/або інше усунення або полегшення раку або тяжкості захворювання печінки, повністю або частково.

II. Сполуки

В одному варіанті здійснення в даному винаході представлені сполуки, які характеризуються структурою формули (I),



і їхні фармацевтично прийнятні солі, де

X^1 вибраний із групи, що складається з -S-, -S(O)- та -S(O)₂-;

R^1 вибраний із групи, що складається з водню, галогену, гідрокси, C₁₋₃алкілу та C₁₋₆алкокси;

R^2 вибраний із групи, що складається з:

- (а) гетероциклілу, що містить усього від 4 до 10 атомів у кільці, де гетероциклільне кільце: (i) являє собою насичене, частково насичене або повністю ненасичене моноциклічне або конденсоване біциклічне кільце, (ii) містить один, два або три атоми азоту в кільці, при цьому решта атомів у кільці являє собою вуглець, і (iii) необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, гідрокси, оксо, ціано, C₁₋₆алкілу, C₃₋₆циклоалкілу, C₃₋₆циклоалкіл-C₁₋₃алкілу, C₁₋₆алкокси, C₃₋₆циклоалкокси, C₁₋₃алкокси-C₁₋₃алкілу, C₁₋₃алкокси-C₂₋₃алкокси, C₁₋₃алкокси-C₂₋₃алкокси-C₁₋₃алкілу, C₁₋₃алкілкарбонілу, C₃₋₆циклоалкілкарбонілу, C₁₋₃алкілкарбоніламіно-C₁₋₃алкілу, C₁₋₃алкілсульфоніл-C₁₋₃алкілу, фенілу, толілу, C₁₋₃алкоксифенілу, феніл-C₁₋₃алкілу, C₁₋₃алкоксифеніл-C₁₋₃алкілу, азетидинілу, піролідинілу, піперидинілу, морфолінілу, тетрагідрофуранілу, тетрагідропіранілу й тетрагідрооксепанілу, і де: (а) C₁₋₆алкіл, C₃₋₆циклоалкіл, C₃₋₆циклоалкіл-C₁₋₃алкіл, C₁₋₆алкокси, C₃₋₆циклоалкокси, C₁₋₃алкокси-C₁₋₃алкіл, C₁₋₃алкокси-C₂₋₃алкокси, C₁₋₃алкокси-C₂₋₃алкокси-C₁₋₃алкіл, C₁₋₃алкілкарбоніл, C₃₋₆циклоалкілкарбоніл, C₁₋₃алкілкарбоніламіно-C₁₋₃алкіл, C₁₋₃алкілсульфоніл-C₁₋₃алкіл, феніл, толіл, C₁₋₃алкоксифеніл, феніл-C₁₋₃алкіл, C₁₋₃алкоксифеніл-C₁₋₃алкіл, азетидиніл, піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл і тетрагідрооксепаніл можуть бути додатково заміщені одним або декількома атомами галогену, і (b) C₁₋₆алкіл може бути додатково заміщений одним або декількома гідрокси;

- (b) гетероциклілу, що містить усього від 5 до 10 атомів у кільці, де гетероциклільне кільце: (i) являє собою насичене, частково насичене або повністю ненасичене моноциклічне або конденсоване біциклічне кільце, (ii) містить: (а) один атом азоту в кільці й один атом кисню в кільці, при цьому решта атомів у кільці являє собою вуглець, або (b) один атом азоту в кільці й один атом сірки в кільці, при цьому решта атомів у кільці являє собою вуглець, і (iii) необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, оксо, C₁₋₆алкілу, C₃₋₆циклоалкілу, C₁₋₆алкокси, C₁₋₃алкокси-C₁₋₃алкілу, C₁₋₃алкілкарбоніл-C₁₋₃алкілу й C₁₋₃алкілсульфоніл-C₁₋₃алкілу, і де C₁₋₆алкіл, C₃₋₆циклоалкіл, C₁₋₆алкокси, C₁₋₃алкокси-C₁₋₃алкіл, C₁₋₃алкілкарбоніл-C₁₋₃алкіл і C₁₋₃алкілсульфоніл-C₁₋₃алкіл можуть бути додатково заміщені одним або декількома атомами галогену; і

- (c) спірогетероциклілу, що містить усього від 6 до 11 атомів у кільці, де спірогетероцикліл: (i) містить два насичені кільця, (ii) містить: (а) один або два атоми азоту в кільці, при цьому решта атомів у кільці являє собою вуглець, (b) один або два атоми азоту в кільці й один або два атоми кисню в кільці, при цьому решта атомів у кільці являє собою вуглець, або (c) один атом азоту в кільці й один атом сірки в кільці, при цьому решта атомів у кільці являє собою вуглець, і (iii) необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, оксо, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆галогеналкілу, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкокси й C₁₋₆алкілкарбонілу;

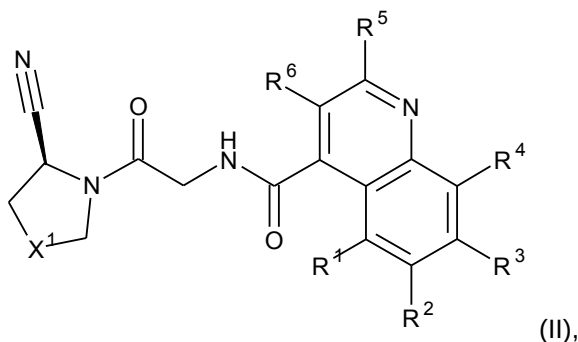
R^3 вибраний із групи, що складається з водню, галогену й C₁₋₃алкілу;

R^4 вибраний із групи, що складається з водню, галогену й C₁₋₃алкілу;

R^5 вибраний із групи, що складається з водню, галогену й C₁₋₃алкілу; і

R^6 вибраний із групи, що складається з водню, галогену й C₁₋₃алкілу.

У деяких варіантах здійснення в даному винаході представлені сполуки, які характеризуються структурою формули (II),



і їхні фармацевтично прийнятні солі, де X^1 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 є такими, як визначено вище для сполук формули (I). В одному аспекті X^1 являє собою -S-. В іншому аспекті X^1 являє собою -S(O)-. В іншому аспекті X^1 являє собою -S(O)₂-.

У деяких варіантах здійснення R^1 вибраний із групи, що складається з водню, галогену й C_1 -залкілу. В одному аспекті R^1 вибраний із групи, що складається з водню, хлору, фтору й метилу. В іншому аспекті R^1 являє собою водень. В іншому аспекті R^1 являє собою хлор. В іншому аспекті R^1 являє собою фтор. В іншому аспекті R^1 являє собою метил.

У деяких варіантах здійснення R^3 вибраний із групи, що складається з водню, галогену й C_1 -залкілу. В одному аспекті R^3 вибраний із групи, що складається з водню, хлору, фтору й метилу. В іншому аспекті R^3 являє собою водень. В іншому аспекті R^3 являє собою хлор. В іншому аспекті R^3 являє собою фтор. В іншому аспекті R^3 являє собою метил.

У деяких варіантах здійснення R^4 вибраний із групи, що складається з водню, галогену й C_1 -залкілу. В одному аспекті R^4 являє собою водень. В іншому аспекті R^4 являє собою хлор. В іншому аспекті R^4 являє собою фтор. В іншому аспекті R^4 являє собою метил.

У деяких варіантах здійснення R^5 вибраний із групи, що складається з водню, галогену й C_1 -залкілу. В одному аспекті R^5 вибраний із групи, що складається з водню, хлору, фтору й метилу. В іншому аспекті R^5 являє собою водень. В іншому аспекті R^5 являє собою фтор. В іншому аспекті R^5 являє собою хлор. В іншому аспекті R^5 являє собою метил.

У деяких варіантах здійснення R^6 вибраний із групи, що складається з водню, галогену й C_1 -залкілу. В одному аспекті R^6 вибраний із групи, що складається з водню, хлору, фтору й метилу. В іншому аспекті R^6 являє собою водень. В іншому аспекті R^6 являє собою хлор. В іншому аспекті R^6 являє собою фтор. В іншому аспекті R^6 являє собою метил.

У деяких варіантах здійснення один із замісників R^1 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 вибраний із групи, що складається з галогену й C_1 -залкілу, і вся решта замісників R^1 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 являє собою водень. В одному аспекті один із замісників R^1 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 вибраний із групи, що складається з хлору, фтору й метилу, і вся решта замісників R^1 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 являє собою водень. В іншому аспекті один із замісників R^1 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 вибраний із групи, що складається з хлору й фтору, і вся решта замісників R^1 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 являє собою водень. В іншому аспекті один із замісників R^1 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 являє собою хлор, і вся решта замісників R^1 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 являє собою водень. В іншому аспекті один із замісників R^1 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 являє собою фтор, і вся решта замісників R^1 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 являє собою водень. В іншому аспекті один із замісників R^1 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 являє собою метил, і вся решта замісників R^1 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 являє собою водень.

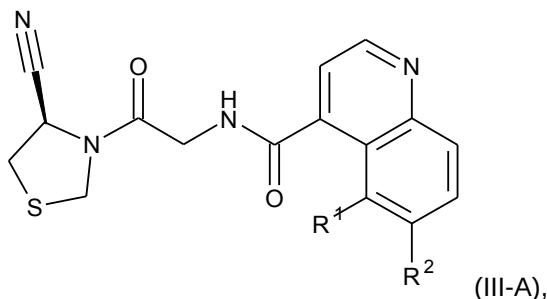
У деяких варіантах здійснення щонайменше два із замісників R^1 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 незалежно вибрані з групи, що складається з галогену й C_1 -залкілу, і вся решта замісників R^1 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 являє собою водень. В одному аспекті два із замісників R^1 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 незалежно вибрані з групи, що складається з хлору, фтору й метилу, і вся решта замісників R^1 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 являє собою водень.

У деяких варіантах здійснення щонайменше один із замісників R^1 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 являє собою хлор.

У деяких варіантах здійснення щонайменше один із замісників R^1 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 являє собою фтор.

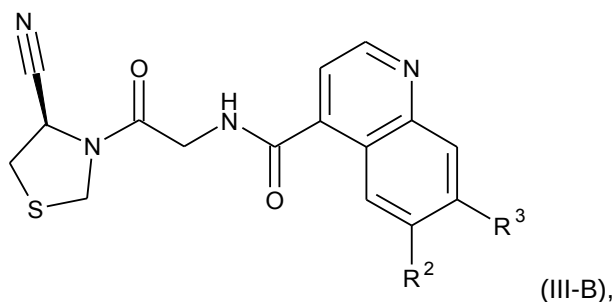
У деяких варіантах здійснення щонайменше один із замісників R^1 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 являє собою метил.

У деяких варіантах здійснення в даному винаході представлені сполуки, які характеризуються структурою формули (III-A),



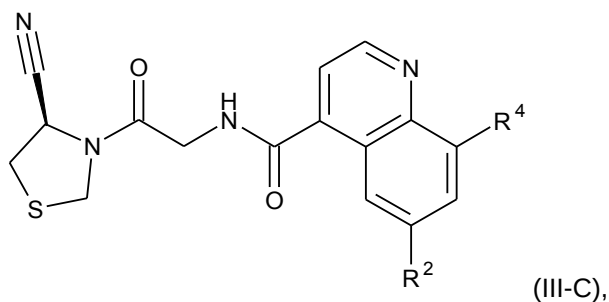
і їхні фармацевтично прийнятні солі, де R^1 і R^2 є такими, як визначено в різних варіантах здійснення вище.

У деяких варіантах здійснення в даному винаході представлені сполуки, які характеризуються структурою формули (III-B),



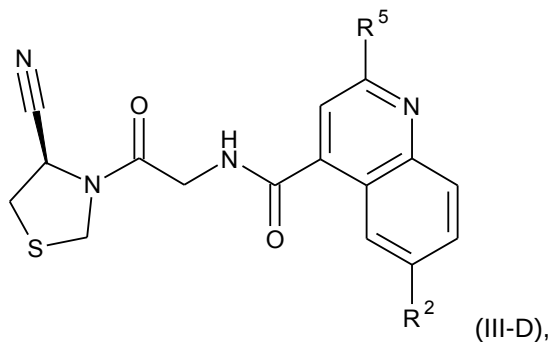
і їхні фармацевтично прийнятні солі, де R^2 і R^3 є такими, як визначено в різних варіантах здійснення вище.

5 У деяких варіантах здійснення в даному винаході представлені сполуки, які характеризуються структурою формули (III-C),



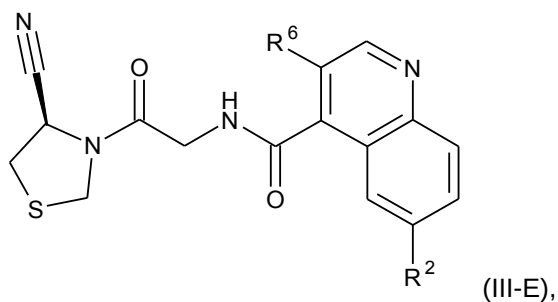
10 і їхні фармацевтично прийнятні солі, де R^2 і R^4 є такими, як визначено в різних варіантах здійснення вище.

У деяких варіантах здійснення в даному винаході представлені сполуки, які характеризуються структурою формули (III-D),



15 і їхні фармацевтично прийнятні солі, де R^2 і R^5 є такими, як визначено в різних варіантах здійснення вище.

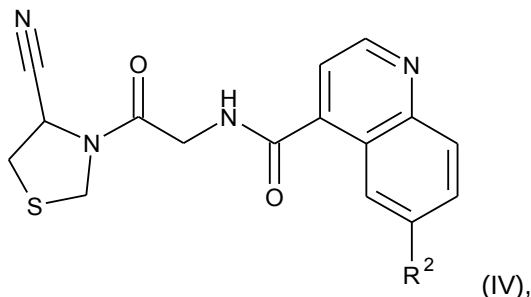
20 У деяких варіантах здійснення в даному винаході представлені сполуки, які характеризуються структурою формули (III-E),



і їхні фармацевтично прийнятні солі, де R^2 і R^6 є такими, як визначено в різних варіантах

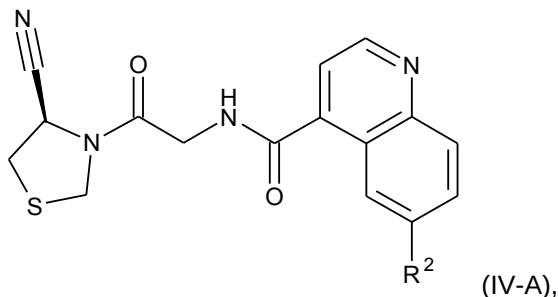
здійснення вище.

У деяких варіантах здійснення в даному винаході представлені сполуки, які характеризуються структурою формули (IV),



і їхні фармацевтично прийнятні солі, де R^2 є таким, як визначено вище для сполук формули (I).

У деяких варіантах здійснення в даному винаході представлені сполуки, які характеризуються структурою формули (IV-A),



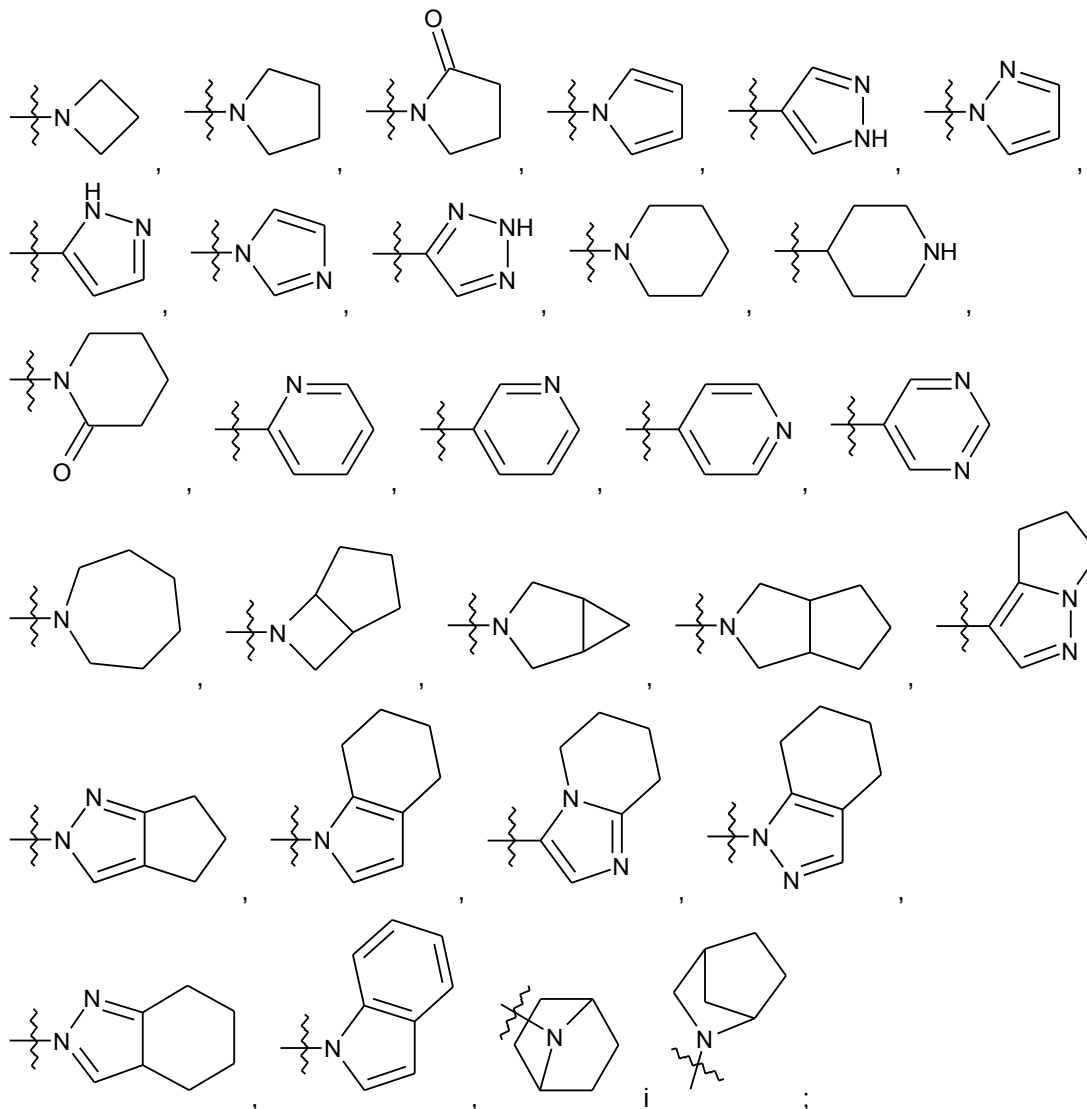
або їхні фармацевтично прийнятні солі, де R^2 є таким, як визначено вище для сполук формули (I).

A. R^2 являє собою моноциклічний або конденсований біциклічний гетероцикліт (атоми азоту й вуглецю в кільці)

У деяких варіантах здійснення в даному винаході представлені сполуки, які характеризуються структурою формул (I), (II), (III-A), (III-B), (III-C), (III-D), (III-E), (IV) або (IV-A), і їхні фармацевтично прийнятні солі, де R^2 являє собою гетероцикліт, що містить усього від 4 до 10 атомів у кільці, де гетероциклітне кільце: (i) являє собою насичене, частково насичене або повністю ненасичене моноциклічне або конденсоване біциклічне кільце, (ii) містить один, два або три атоми азоту в кільці, при цьому решта атомів у кільці являє собою вуглець, і (iii) необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, гідрокси, оксо, ціано, C_{1-6} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу, C_{3-6} циклоалкіл- C_{1-3} алкілу, C_{1-6} алкокси, C_{3-6} циклоалкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкілу, C_{1-3} алкокси- C_{2-3} алкокси, C_{1-3} алкокси- C_{2-3} алкокси- C_{1-3} алкілу, C_{1-3} алкілкарбонілу, C_{3-6} циклоалкілкарбонілу, C_{1-3} алкілкарбоніламіно- C_{1-3} алкілу, C_{1-3} алкілсульфоніл- C_{1-3} алкілу, фенілу, толілу, C_{1-3} алкоксифенілу, феніл- C_{1-3} алкілу, C_{1-3} алкоксифеніл- C_{1-3} алкілу, азетидинілу, піролідинілу, піперидинілу, морфолінілу, тетрагідрофуранілу, тетрагідропіранілу й тетрагідрооксепанілу, і де: (a) C_{1-6} алкіл, C_{3-6} циклоалкіл, C_{3-6} циклоалкіл- C_{1-3} алкіл, C_{1-6} алкокси, C_{3-6} циклоалкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкіл, C_{1-3} алкокси- C_{2-3} алкокси, C_{1-3} алкокси- C_{2-3} алкокси- C_{1-3} алкіл, C_{1-3} алкілкарбоніл, C_{3-6} циклоалкілкарбоніл, C_{1-3} алкілкарбоніламіно- C_{1-3} алкіл, C_{1-3} алкілсульфоніл- C_{1-3} алкіл, феніл, толіл, C_{1-3} алкоксифеніл, феніл- C_{1-3} алкіл, C_{1-3} алкоксифеніл- C_{1-3} алкіл, азетидиніл, піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл і тетрагідрооксепаніл можуть бути додатково заміщені одним або декількома атомами галогену, і (b) C_{1-6} алкіл може бути додатково заміщений одним або декількома гідрокси. В одному аспекті гетероциклітне кільце R^2 являє собою насичене моноциклічне кільце. В іншому аспекті гетероциклітне кільце R^2 являє собою частково насичене моноциклічне кільце. В іншому аспекті гетероциклітне кільце R^2 являє собою повністю ненасичене моноциклічне кільце. В іншому аспекті гетероциклітне кільце R^2 являє собою насичене конденсоване біциклічне кільце. В іншому аспекті гетероциклітне кільце R^2 являє собою частково насичене конденсоване біциклічне кільце. В іншому аспекті гетероциклітне кільце R^2 являє собою повністю ненасичене конденсоване

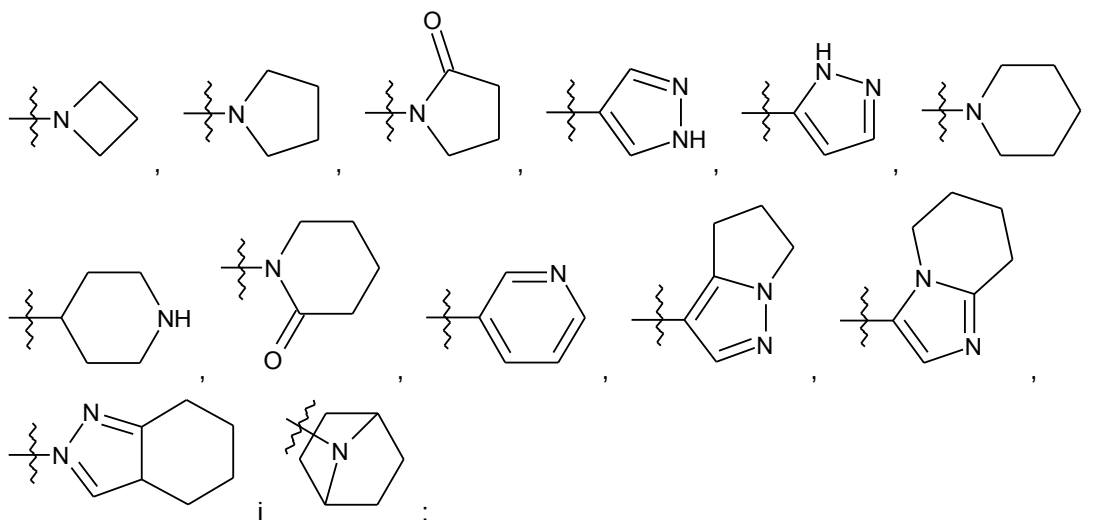
біциклічне кільце. В іншому аспекті гетероциклічне кільце R^2 містить один атом азоту в кільці, при цьому решта атомів у кільці являє собою вуглець. В іншому аспекті гетероциклічне кільце R^2 містить два атоми азоту в кільці, при цьому решта атомів у кільці являє собою вуглець. В іншому аспекті гетероциклічне кільце R^2 містить три атоми азоту в кільці, при цьому решта атомів у кільці являє собою вуглець.

У деяких варіантах здійснення гетероциклільне кільце R² вибране з групи, що складається з



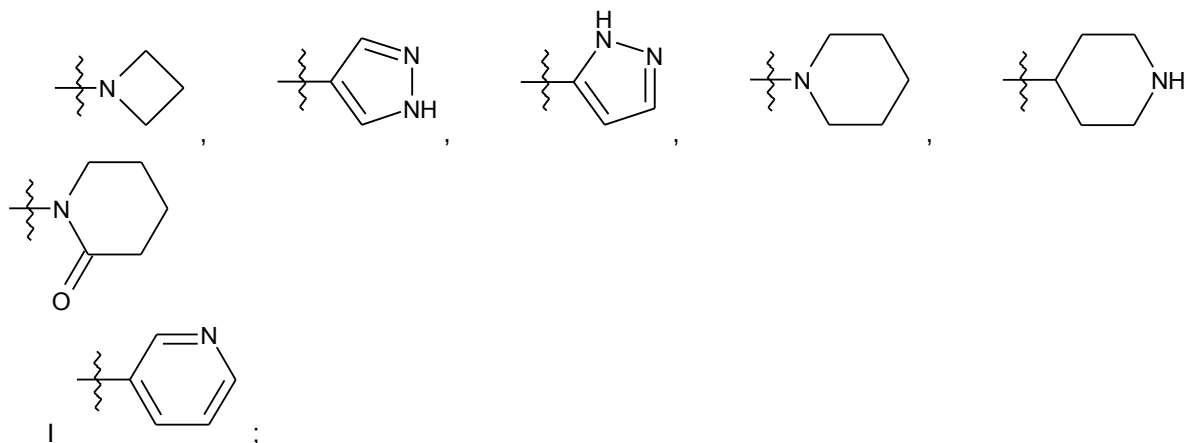
де гетероциклічне кільце необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, гідрокси, оксо, ціано, С₁-6алкілу, С₃-6циклоалкілу, С₃-6циклоалкіл-С₁-3алкілу, С₁-6алкокси, С₃-6циклоалкокси, С₁-3алкокси-С₁-3алкілу, С₁-3алкокси-С₂-3алкокси, С₁-3алкокси-С₂-3алкокси-С₁-3алкілу, С₁-3алкілкарбонілу, С₃-6циклоалкілкарбонілу, С₁-3алкілкарбоніламіно-С₁-3алкілу, С₁-3алкілсульфоніл-С₁-3алкілу, фенілу, толілу, С₁-3алкоксифенілу, феніл-С₁-3алкілу, С₁-3алкоксифеніл-С₁-3алкілу, азетидинілу, піролідинілу, піперидинілу, морфолінілу, тетрагідрофуранілу, тетрагідропіранілу й тетрагідрооксепанілу, і де: (а) С₁-6алкіл, С₃-6циклоалкіл, С₃-6циклоалкіл-С₁-3алкіл, С₁-6алкокси, С₃-6циклоалкокси, С₁-3алкокси-С₁-3алкіл, С₁-3алкокси-С₂-3алкокси, С₁-3алкокси-С₂-3алкокси-С₁-3алкіл, С₁-3алкілкарбоніл, С₃-6циклоалкілкарбоніл, С₁-3алкілкарбоніламіно-С₁-3алкіл, С₁-3алкілсульфоніл-С₁-3алкіл, феніл, толіл, С₁-3алкоксифеніл, феніл-С₁-3алкіл, С₁-3алкоксифеніл-С₁-3алкіл, азетидиніл, піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл і тетрагідрооксепаніл можуть бути додатково заміщені одним або декількома атомами галогену, і (b) С₁-6алкіл може бути додатково заміщений одним або декількома гідрокси.

У деяких варіантах здійснення гетероциклільне кільце R^2 вибране з групи, що складається з



- 5 де гетероциклільне кільце необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, гідрокси, оксо, ціано, С₁-галкілу, С₃-6циклоалкілу, С₃-6циклоалкіл-С₁-залкілу, С₁-6алкокси, С₃-6циклоалкокси, С₁-залкокси-С₁-залкілу, С₁-залкокси-С₂-залкокси, С₁-залкокси-С₂-залкокси-С₁-залкілу, С₁-залкілкарбонілу, С₃-6циклоалкілкарбонілу, С₁-залкілкарбоніламіно-С₁-залкілу, С₁-залкілсульфоніл-С₁-залкілу, фенілу, толілу, С₁-залкоксифенілу, феніл-С₁-залкілу, С₁-залкоксифеніл-С₁-залкілу, азетидинілу, піролідинілу, піперидинілу, морфолінілу, тетрагідрофуранілу, тетрагідропіранілу й тетрагідрооксепанілу, і де: (а) С₁-6алкіл, С₃-6циклоалкіл, С₃-6циклоалкіл-С₁-залкіл, С₁-6алкокси, С₃-6циклоалкокси, С₁-залкокси-С₁-залкіл, С₁-залкокси-С₂-залкокси, С₁-залкокси-С₂-залкокси-С₁-залкіл, С₁-залкілкарбоніл, С₃-6циклоалкілкарбоніл, С₁-залкілкарбоніламіно-С₁-залкіл, С₁-залкілсульфоніл-С₁-залкіл, феніл, толіл, С₁-залкоксифеніл, феніл-С₁-залкіл, С₁-залкоксифеніл-С₁-залкіл, азетидиніл, піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл і тетрагідрооксепаніл можуть бути додатково заміщені одним або декількома атомами галогену, і (b) С₁-6алкіл може бути додатково заміщений одним або декількома гідрокси.

У деяких варіантах здійснення гетероциклільне кільце R² вибране з групи, що складається з



- 25 де гетероциклільне кільце необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, гідрокси, оксо, ціано, С₁-галкілу, С₃-6циклоалкілу, С₃-6циклоалкіл-С₁-залкілу, С₁-6алкокси, С₃-6циклоалкокси, С₁-залкокси-С₁-залкілу, С₁-залкокси-С₂-залкокси, С₁-залкокси-С₂-залкокси-С₁-залкілу, С₁-залкілкарбонілу, С₃-6циклоалкілкарбонілу, С₁-залкілкарбоніламіно-С₁-залкілу, С₁-залкілсульфоніл-С₁-залкілу, фенілу, толілу, С₁-залкоксифенілу, феніл-С₁-залкілу, С₁-залкоксифеніл-С₁-залкілу, азетидинілу, піролідинілу, піперидинілу, морфолінілу, тетрагідрофуранілу, тетрагідропіранілу й тетрагідрооксепанілу, і де: (а) С₁-6алкіл, С₃-6циклоалкіл, С₃-6циклоалкіл-С₁-залкіл, С₁-6алкокси, С₃-6циклоалкокси, С₁-залкокси-С₁-залкіл, С₁-залкокси-С₂-залкокси, С₁-залкокси-С₂-залкокси-С₁-залкіл, С₁-залкілкарбоніл, С₃-6циклоалкілкарбоніл, С₁-залкілкарбоніламіно-С₁-залкіл, С₁-залкілсульфоніл-С₁-залкіл, феніл, толіл, С₁-залкоксифеніл, феніл-С₁-залкіл, С₁-залкоксифеніл-С₁-залкіл,

У деяких варіантах здійснення гетероциклільне кільце R^2 необов'язково заміщене одним або декількома C_{1-3} алкілкарбонілами, де C_{1-3} алкілкарбоніл може бути додатково заміщений одним або декількома атомами галогену.

У деяких варіантах здійснення гетероциклільне кільце R^2 необов'язково заміщене одним або декількома C_{3-6} циклоалкілкарбонілами, де C_{3-6} циклоалкілкарбоніл може бути додатково заміщений одним або декількома атомами галогену.

У деяких варіантах здійснення гетероциклільне кільце R^2 необов'язково заміщене одним або декількома C_{1-3} алкілкарбоніламіно- C_{1-3} алкілами, де C_{1-3} алкілкарбоніламіно- C_{1-3} алкіл може бути додатково заміщений одним або декількома атомами галогену.

У деяких варіантах здійснення гетероциклільне кільце R^2 необов'язково заміщене одним або декількома C_{1-3} алкілсульфоніл- C_{1-3} алкілами, де C_{1-3} алкілсульфоніл- C_{1-3} алкіл може бути додатково заміщений одним або декількома атомами галогену.

У деяких варіантах здійснення гетероциклільне кільце R^2 необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з фенілу, толілу, C_{1-3} алкоксифенілу, феніл- C_{1-3} алкілу і C_{1-3} алкоксифеніл- C_{1-3} алкілу, де феніл, толіл, феніл- C_{1-3} алкіл і C_{1-3} алкоксифеніл- C_{1-3} алкіл можуть бути додатково заміщені одним або декількома атомами галогену.

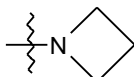
У деяких варіантах здійснення гетероциклільне кільце R^2 необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з азетидинілу, піролідинілу, піперидинілу й морфолінілу, де азетидиніл, піролідиніл, піперидиніл і морфолініл можуть бути додатково заміщені одним або декількома атомами галогену.

У деяких варіантах здійснення гетероциклільне кільце R^2 необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з тетрагідрофуранілу, тетрагідропіранілу й тетрагідрооксепанілу, де тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл і тетрагідрооксепаніл можуть бути додатково заміщені одним або декількома атомами галогену.

У деяких варіантах здійснення гетероциклільне кільце R^2 необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з фтору, гідрокси, оксо, метилу, етилу, пропілу, ізопропілу, циклопропілу, фторметилу, дифторметилу, трифторметилу, фторетилу, дифторетилу, трифторетилу, дифторпропілу, трифторпропілу, метокси, етокси, ізопропокси, дифторметокси, трифторметокси, метоксиметилу, трифторметоксиметилу, метилкарбоніламінометилу, метилсульфонілметилу, морфолінілу й тетрагідропіранілу.

У деяких варіантах здійснення гетероциклільне кільце R^2 необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з фтору, гідрокси, метилу, фторметилу, дифторметилу, трифторметилу, дифторетилу, дифторпропілу, циклопропілу, метокси, трифторметокси, етокси й метоксиметилу.

У деяких варіантах здійснення гетероциклільне кільце R^2 являє собою



де гетероциклільне кільце R^2 необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, гідрокси, C_{1-6} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу, C_{1-6} алкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкілу, C_{1-3} алкілкарбоніламіно- C_{1-3} алкілу, C_{1-3} алкілсульфоніл- C_{1-3} алкілу, фенілу, толілу, C_{1-3} алкоксифенілу, феніл- C_{1-3} алкілу й морфолінілу, і де C_{1-6} алкіл, C_{3-6} циклоалкіл, C_{1-6} алкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкіл, C_{1-3} алкілкарбоніламіно- C_{1-3} алкіл, C_{1-3} алкілсульфоніл- C_{1-3} алкіл, феніл, толіл, C_{1-3} алкоксифеніл, феніл- C_{1-3} алкіл і морфолініл можуть бути додатково заміщені одним або декількома атомами галогену. В одному аспекті гетероциклільне кільце R^2 необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з фтору, гідрокси, C_{1-3} алкілу, циклопропілу, C_{1-3} алкокси й C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкілу, де C_{1-3} алкіл, циклопропіл, C_{1-3} алкокси й C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкіл можуть бути додатково заміщені одним або декількома атомами фтору. В іншому аспекті гетероциклільне кільце R^2 необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з фтору, гідрокси, метилу, етилу, пропілу, ізопропілу, фторметилу, дифторметилу, трифторметилу, фторетилу, дифторетилу, трифторетилу, дифторпропілу, трифторпропілу, циклопропілу, метокси, етокси, дифторметокси, трифторметокси, трифторетокси, метоксиметилу, трифторметоксиметилу, метиламідометилу, метилсульфонілметилу й морфолінілу. В іншому аспекті гетероциклільне кільце R^2 необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з фтору, гідрокси, метилу, етилу, циклопропілу, фторметилу, дифторметилу,

трифторметилу, дифторетилу, трифторетилу, дифторпропілу, трифторпропілу, метокси, етокси, трифторметокси, трифторметоксиметилу, метоксиметилу, метиламідометилу й морфолінілу.

У деяких варіантах здійснення сполуки й фармацевтично прийнятні солі вибрані з групи, що складається з

- 5 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(2,2-диметилазетидин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 20);
(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-фторазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 21);
(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3,3-диметилазетидин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 22);
10 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3,3-дифторазетидин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 23);
(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-фтор-3-метилазетидин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 24);
15 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 25);
(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-(трифторметил)азетидин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 26);
(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-(фторметил)-3-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 27);
20 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-(дифторметил)азетидин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 28);
(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-(метоксиметил)-3-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 29);
25 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((2S, 3R)-3-метокси-2-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 30);
(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-циклопропіл-3-фторазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 31);
(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-метоксиазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 66);
30 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 113);
(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-морфоліноазетидин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 122);
35 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-((трифторметокси)метил)-азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 130);
(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-метил-3-(2,2,2-трифторетил)-азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 131);
(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-(трифторметокси)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 132);
40 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-(2,2-дифторетил)-3-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 133);
(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-циклопропіл-3-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 134);
45 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-(дифторметил)-3-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 135);
(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-(дифторметокси)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 136);
(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-етил-3-метилазетидин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 137);
50 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-етил-3-фторазетидин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 138);
(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-(2,2-дифторпропіл)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 140);
55 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-(3,3,3-трифторпропіл)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 142);
(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-фтор-3-(трифторметил)-азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 143);
60 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-(2,2-дифторетил)азетидин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 144);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-циклопропілазетидин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 145);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-(2-фторетил)азетидин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 146);

5 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-(1,1-дифторетил)азетидин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 147);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-ізопропілазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 148);

10 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-метокси-3-метилазетидин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 151);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-етокси-3-метилазетидин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 152);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-етил-3-гідроксiazетидин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 154);

15 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-фтор-3-(фторметил)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 157);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-(2,2,2-трифторетил)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 158);

20 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3,3-дифтор-2-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 159);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-гідрокси-3-метилазетидин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 165);

(R)-6-(3-(ацетамідометил)-3-метилазетидин-1-іл)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 181);

25 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-фтор-3-фенілазетидин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 182);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-(п-толіл)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 183);

30 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-(4-фторфеніл)азетидин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 185);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-(м-толіл)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 186);

(R)-6-(3-(4-хлорбензил)азетидин-1-іл)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 187);

35 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-метил-3-((метилсульфоніл)-метил)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 188)

і їхніх фармацевтично прийнятних солей.

У деяких варіантах здійснення сполуки й фармацевтично прийнятні солі вибрані з групи, що складається з

40 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3,3-диметилазетидин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 22);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-фтор-3-метилазетидин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 24);

45 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-(фторметил)-3-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 27);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-(дифторметил)азетидин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 28);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-(метоксиметил)-3-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 29);

50 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((2S, 3R)-3-метокси-2-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 30);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-циклопропіл-3-фторазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 31);

55 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-метоксиазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 66);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 113);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-(дифторметил)-3-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 135);

60 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-етил-3-фторазетидин-1-іл)-хінолін-4-

карбоксаміду (приклад 138);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-(2,2-дифторпропіл)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 140);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-фтор-3-(трифторметил)-азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 143);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-(1,1-дифторетил)азетидин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 147);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-метокси-3-метилазетидин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 151);

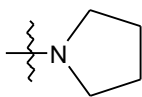
(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-етокси-3-метилазетидин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 152);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-фтор-3-(фторметил)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 157);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-гідрокси-3-метилазетидин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 165)

і їхніх фармацевтично прийнятих солей.

У деяких варіантах здійснення гетероциклільне кільце R^2 являє собою



20

де гетероциклільне кільце R^2 необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, гідрокси, оксо, C_{1-6} алкілу, гідрокси- C_{1-3} залкілу, C_{3-6} циклоалкілу, C_{1-6} алкокси й C_{1-3} алкокси- C_{1-3} залкілу, де C_{1-6} алкіл, гідрокси- C_{1-3} залкіл, C_{3-6} циклоалкіл, C_{1-6} алкокси й C_{1-3} алкокси- C_{1-3} залкіл можуть бути додатково заміщені одним або декількома атомами галогену. В одному аспекті гетероциклільне кільце R^2 необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з фтору, гідрокси, C_{1-3} залкілу, гідрокси- C_{1-3} залкілу, циклопропілу, C_{1-3} алкокси й C_{1-3} алкокси- C_{1-3} залкілу, де C_{1-3} залкіл, гідрокси- C_{1-3} залкіл, циклопропіл, C_{1-3} алкокси й C_{1-3} алкокси- C_{1-3} залкіл можуть бути додатково заміщені одним або декількома атомами фтору. В іншому аспекті гетероциклільне кільце R^2 необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з фтору, гідрокси, метилу, етилу, пропілу, фторметилу, дифторметилу, трифторметилу, фторетилу, дифторетилу, трифторетилу, дифторпропілу, гідроксиметилу, циклопропілу, метокси, етокси, трифторметокси, трифторетокси, метоксиметилу й трифторметоксиметилу. В іншому аспекті гетероциклільне кільце R^2 необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з фтору, гідрокси, метилу, етилу, фторметилу, гідроксиметилу, метокси й трифторметокси.

У деяких варіантах здійснення сполуки й фармацевтично прийнятні солі вибрані з групи, що складається з

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 47);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3,3-диметилпіролідин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 48);

N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 50);

N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((S)-3-фторпіролідин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 51);

N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((R)-3-фторпіролідин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 52);

N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((S)-3-метилпіролідин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 54);

N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((R)-3-метилпіролідин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 55);

N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((S)-2-(трифторметил)піролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 56);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(2,2-диметилпіролідин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 57);

N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((S)-2-метилпіролідин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 65);

N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((R)-3-метоксипіролідин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 161);

5 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((R)-3-гідрокси-3-метилпіролідин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 167);

N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((S)-3-гідрокси-3-метилпіролідин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 168);

10 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((RS)-3-фтор-3-метилпіролідин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 198);

N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((R*)-2-циклопропілпіролідин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду, ізомеру 1 (приклад 199);

N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((R*)-2-циклопропілпіролідин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду, ізомеру 2 (приклад 200);

15 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((S)-3-метоксипіролідин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 207);

N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 211);

20 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((S)-2-(метоксиметил)піролідин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 212);

N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((3S,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 213);

N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((3R,4R)-3,4-дифторпіролідин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 214);

25 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((R)-3-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 220);

N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((S)-3-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 221);

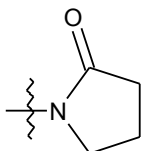
30 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((RS)-3,3-дифтор-4-гідроксипіролідин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 224);

N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((3R*,4R*)-3,4-диметилпіролідин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду, ізомеру 1 (приклад 225);

N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((3R*,4R*)-3,4-диметилпіролідин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду, ізомеру 2 (приклад 226);

35 і їхніх фармацевтично прийнятих солей.

У деяких варіантах здійснення гетероциклічне кільце R² являє собою



40 де гетероциклічне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, гідрокси, C₁₋₆алкілу, C₃₋₆циклоалкілу, C₁₋₆алкокси й C₁₋₃залкокси-C₁₋₃залкілу, і де C₁₋₆алкіл, C₃₋₆циклоалкіл, C₁₋₆алкокси й C₁₋₃залкокси-C₁₋₃залкіл можуть бути додатково заміщені одним або декількома атомами галогену. В одному аспекті гетероциклічне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з фтору, гідрокси, C₁₋₃алкілу, циклопропілу, C₁₋₃залкокси й C₁₋₃залкокси-C₁₋₃залкілу, де C₁₋₃алкіл, циклопропіл, C₁₋₃залкокси й C₁₋₃залкокси-C₁₋₃залкіл можуть бути додатково заміщені одним або декількома атомами фтору. В іншому аспекті гетероциклічне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з фтору, гідрокси, метилу, етилу, фторметилу, дифторметилу, трифторметилу, фторетилу, дифторетилу, трифторетилу, дифторпропілу, циклопропілу, метокси, етокси, трифторметокси, трифторетокси, метоксиметилу й трифторметоксиметилу. В іншому аспекті гетероциклічне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з фтору, гідрокси, метилу, етилу, фторметилу, метокси й трифторметокси.

55 У деяких варіантах здійснення сполуки й фармацевтично прийнятні солі вибрані з групи, що складається з

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(2-оксопіролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 11);

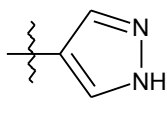
(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3,3-диметил-2-оксопіролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 12);

5 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((R*)-3-метил-2-оксопіролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду, ізомеру 1 (приклад 201);

N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((R*)-3-метил-2-оксопіролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду, ізомеру 2 (приклад 202);

і їхніх фармацевтично прийнятних солей.

10 У деяких варіантах здійснення гетероциклільне кільце R² являє собою



15 де гетероциклільне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, гідрокси, C₁₋₆алкілу, гідрокси-C₁₋₃алкілу, C₃₋₆циклоалкілу, C₃₋₆циклоалкіл-C₁₋₃алкілу, C₁₋₆алкокси, C₁₋₃алкокси-C₁₋₃алкілу, C₁₋₃алкокси-C₂₋₃алкокси, C₁₋₃алкокси-C₂₋₃алкокси-C₁₋₃алкілу, C₁₋₃алкілкарбоніламіно-C₁₋₃алкілу, C₁₋₃алкілсульфоніл-C₁₋₃алкілу, фенілу, тетрагідрофуранілу, тетрагідропіранілу й тетрагідрооксепанілу, і де C₁₋₆алкіл, гідрокси-C₁₋₃алкіл, C₃₋₆циклоалкіл, C₃₋₆циклоалкіл-C₁₋₃алкіл, C₁₋₆алкокси, C₁₋₃алкокси-C₁₋₃алкіл, C₁₋₃алкокси-C₂₋₃алкокси, C₁₋₃алкокси-C₂₋₃алкокси-C₁₋₃алкіл, C₁₋₃алкілкарбоніламіно-C₁₋₃алкіл, C₁₋₃алкілсульфоніл-C₁₋₃алкіл, феніл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл і тетрагідрооксепаніл можуть бути додатково заміщені одним або декількома атомами галогену. В одному аспекті гетероциклільне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, гідрокси, C₁₋₃алкілу, C₃₋₆циклоалкілу, циклопропіл-C₁₋₃алкілу, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃алкокси-C₁₋₃алкілу, тетрагідрофуранілу, тетрагідропіранілу й тетрагідрооксепанілу, де C₁₋₃алкіл, C₃₋₆циклоалкіл, циклопропіл-C₁₋₃алкіл, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃алкокси-C₁₋₃алкіл і тетрагідропіраніл можуть бути додатково заміщені одним або декількома атомами галогену. В іншому аспекті гетероциклільне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з фтору, метилу, етилу, пропілу, фторметилу, дифторметилу, трифторметилу, фторетилу, дифторетилу, трифторетилу, дифторпропілу, циклопропілу, циклопропілметилу, метокси, етокси, трифторметокси, трифторетокси, метоксиметилу, трифторметоксиметилу й тетрагідропіранілу. В іншому аспекті гетероциклільне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з метилу, етилу, пропілу, фторметилу, дифторметилу, трифторметилу, фторетилу, дифторетилу, трифторетилу, дифторпропілу, циклопропілу й тетрагідропіранілу.

У деяких варіантах здійснення сполуки й фармацевтично прийнятні солі вибрані з групи, що складається з

40 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 129);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(1-циклопропіл-1H-піразол-4-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 170);

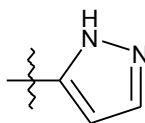
(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 171);

45 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3,5-диметил-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1H-піразол-4-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 172);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1H-піразол-4-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 173)

і їхніх фармацевтично прийнятних солей.

50 У деяких варіантах здійснення гетероциклільне кільце R² являє собою



де гетероциклільне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома замісниками,

незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, гідрокси, С₁₋₆алкілу, С₃₋₆циклоалкілу, С₃₋₆циклоалкіл-С₁₋₃алкілу, С₁₋₆алкокси, С₁₋₃алкокси-С₁₋₃алкілу, С₁₋₃алкокси-С₂₋₃алкокси, С₁₋₃алкокси-С₂₋₃алкокси-С₁₋₃алкілу, С₁₋₃алкілсульфоніл-С₁₋₃алкілу, фенілу, тетрагідрофуранілу, тетрагідропіранілу й тетрагідрооксепанілу, і де С₁₋₆алкіл, С₃₋₆циклоалкіл, С₃₋₆циклоалкіл-С₁₋₃алкіл, С₁₋₆алкокси, С₁₋₃алкокси-С₁₋₃алкіл, С₁₋₃алкокси-С₂₋₃алкокси, С₁₋₃алкокси-С₂₋₃алкокси-С₁₋₃алкіл, С₁₋₃алкілсульфоніл-С₁₋₃алкіл, феніл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл і тетрагідрооксепаніл можуть бути додатково заміщені одним або декількома атомами галогену. В одному аспекті гетероциклільне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, гідрокси, С₁₋₃алкілу, С₃₋₆циклоалкілу, циклопропіл-С₁₋₃алкілу, С₁₋₃алкокси, С₁₋₃алкокси-С₁₋₃алкілу, тетрагідрофуранілу, тетрагідропіранілу й тетрагідрооксепанілу, де С₁₋₃алкіл, С₃₋₆циклоалкіл, циклопропіл-С₁₋₃алкіл, С₁₋₃алкокси, С₁₋₃алкокси-С₁₋₃алкіл і тетрагідропіраніл можуть бути додатково заміщені одним або декількома атомами галогену. В іншому аспекті гетероциклільне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з фтору, метилу, етилу, пропілу, ізопропілу, фторметилу, дифторметилу, трифторметилу, фторетилу, дифторетилу, трифторетилу, метокси, етокси, трифторметокси, трифторетокси, метоксиметилу, трифторметоксиметилу й тетрагідропіранілу. В іншому аспекті гетероциклільне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з метилу, етилу, пропілу, ізопропілу, фторметилу, дифторметилу, трифторметилу, фторетилу, дифторетилу, трифторетилу, дифторпропілу, циклопропілу й тетрагідропіранілу.

У деяких варіантах здійснення сполуки й фармацевтично прийнятні солі вибрані з групи, що складається з

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 174);

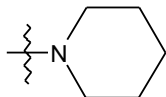
N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 176);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(1Н-піразол-5-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 196);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(1-ізопропіл-1Н-піразол-5-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 197)

і їхніх фармацевтично прийнятних солей.

У деяких варіантах здійснення гетероциклільне кільце R² являє собою



де гетероциклільне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, гідрокси, оксо, С₁₋₆алкілу, С₃₋₆циклоалкілу, С₃₋₆циклоалкіл-С₁₋₃алкілу, С₁₋₆алкокси, С₁₋₃алкокси-С₁₋₃алкілу, С₁₋₃алкокси-С₂₋₃алкокси, С₁₋₃алкокси-С₂₋₃алкокси-С₁₋₃алкілу, фенілу, толілу й С₁₋₃алкоксифенілу, і де С₁₋₆алкіл, С₃₋₆циклоалкіл, С₃₋₆циклоалкіл-С₁₋₃алкіл, С₁₋₆алкокси, С₁₋₃алкокси-С₁₋₃алкіл, С₁₋₃алкокси-С₂₋₃алкокси, С₁₋₃алкокси-С₂₋₃алкокси-С₁₋₃алкіл, феніл, толіл і С₁₋₃алкоксифеніл можуть бути додатково заміщені одним або декількома атомами галогену. В одному аспекті гетероциклільне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з фтору, гідрокси, С₁₋₃алкілу, циклопропілу, циклопропіл-С₁₋₃алкілу, С₁₋₃алкокси й С₁₋₃алкокси-С₁₋₃алкілу, де С₁₋₃алкіл, циклопропіл, циклопропіл-С₁₋₃алкіл, С₁₋₃алкокси й С₁₋₃алкокси-С₁₋₃алкіл можуть бути додатково заміщені одним або декількома атомами фтору. В іншому аспекті гетероциклільне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з фтору, гідрокси, метилу, етилу, пропілу, ізопропілу, фторметилу, дифторметилу, трифторметилу, фторетилу, дифторетилу, трифторетилу, циклопропілу, циклопропілметилу, метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, трифторметокси, трифторетокси, метоксиметилу й трифторметоксиметилу. В іншому аспекті гетероциклільне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з фтору, гідрокси, метилу, етилу, пропілу, ізопропілу, фторметилу, дифторметилу, трифторметилу, фторетил, дифторетилу, трифторетилу, циклопропілу, метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, трифторметокси й трифторетокси.

У деяких варіантах здійснення сполуки й фармацевтично прийнятні солі вибрані з групи, що складається з

N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((3S,4S,5R)-4-гідрокси-3,5-диметилпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 7);

5 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(4-метоксипіперидин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 8);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(піперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 32);

10 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(4,4-диметилпіперидин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 33);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(4-фтор-4-метилпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 34);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 35);

15 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3,3-дифторпіперидин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 36);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(4-(фторметил)-4-метилпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 37);

20 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(4,4-дифтор-3,3-диметилпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 38);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(4-(трифторметил)піперидин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 39);

N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-фторпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 40);

25 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-метоксипіперидин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 41);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(4-метокси-4-метилпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 42);

30 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(4-ізопропоксипіперидин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 43);

N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(4,4-дифтор-2-метилпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 44);

N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((S)-2-(фторметил)піперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 45);

35 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(4-етил-4-гідроксипіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 189);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(4-гідрокси-4-метилпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 190);

40 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(4-етил-4-метоксипіперидин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 191);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(4-гідрокси-4-ізопропілпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 192);

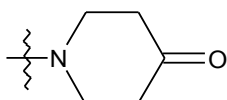
N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((3R,4S,5S)-4-гідрокси-3,4,5-триметилпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 193);

45 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(4-фторпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 205);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(4-фтор-4-фенілпіперидин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 223)

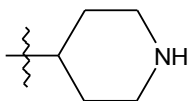
і їхніх фармацевтично прийнятних солей.

50 У деяких варіантах здійснення гетероциклільне кільце R² являє собою



55 У деяких варіантах здійснення сполука або фармацевтично прийнятна сіль являє собою (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(4-оксопіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід (приклад 230) або його фармацевтично прийнятну сіль.

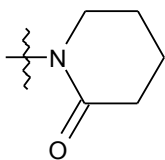
У деяких варіантах здійснення гетероциклільне кільце R² являє собою



де гетероциклільне кільце R^2 необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, гідрокси, оксо, C_{1-6} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу, C_{3-6} циклоалкіл- C_{1-3} алкілу, C_{1-6} алкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкілу, C_{1-3} алкокси- C_{2-3} алкокси, C_{1-3} алкокси- C_{2-3} алкокси- C_{1-3} алкілу, C_{1-3} алкілкарбонілу, C_{3-6} циклоалкілкарбонілу й фенілу, і де C_{1-6} алкіл, C_{3-6} циклоалкіл, C_{3-6} циклоалкіл- C_{1-3} алкіл, C_{1-6} алкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкіл, C_{1-3} алкокси- C_{2-3} алкокси, C_{1-3} алкокси- C_{2-3} алкокси- C_{1-3} алкіл, C_{1-3} алкілкарбоніл, C_{3-6} циклоалкілкарбоніл і феніл можуть бути додатково заміщені одним або декількома атомами галогену. В одному аспекті гетероциклільне кільце R^2 необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з фтору, гідрокси, оксо, C_{1-3} алкілу, циклопропілу, циклопропіл- C_{1-3} алкілу, C_{1-3} алкокси й C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкілу, де C_{1-3} алкіл, циклопропіл, циклопропіл- C_{1-3} алкіл, C_{1-3} алкокси й C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкіл можуть бути додатково заміщені одним або декількома атомами фтору. В іншому аспекті гетероциклільне кільце R^2 необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з фтору, гідрокси, оксо, метилу, етилу, ізопропілу, пропілу, фторметилу, дифторметилу, трифторметилу, фторетилу, дифторетилу, трифторетилу, циклопропілу, циклопропілметилу, метокси, етокси, пропокси, трифторметокси, трифторетокси, метоксиметилу й трифторметоксиметилу. В іншому аспекті гетероциклільне кільце R^2 необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з фтору, гідрокси, оксо, метилу, етилу, пропілу, ізопропілу, фторметилу, дифторметилу, трифторметилу, фторетилу, дифторетилу, трифторетилу, циклопропілу, метокси, етокси, трифторметокси, трифторетокси й метоксиметилу.

У деяких варіантах здійснення сполука або фармацевтично прийнятна сіль являє собою (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(4-фтор-1-метилпіперидин-4-іл)хінолін-4-карбоксамід (приклад 195) або його фармацевтично прийнятну сіль.

У деяких варіантах здійснення гетероциклільне кільце R^2 являє собою



де гетероциклільне кільце R^2 необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, гідрокси, C_{1-6} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу, C_{1-6} алкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкілу, C_{1-3} алкокси- C_{2-3} алкокси й C_{1-3} алкокси- C_{2-3} алкокси- C_{1-3} алкілу, і де C_{1-6} алкіл, C_{3-6} циклоалкіл, C_{1-6} алкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкіл, C_{1-3} алкокси- C_{2-3} алкокси й C_{1-3} алкокси- C_{2-3} алкокси- C_{1-3} алкіл можуть бути додатково заміщені одним або декількома атомами галогену. В одному аспекті гетероциклільне кільце R^2 необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з фтору, гідрокси, C_{1-3} алкілу, циклопропілу, C_{1-3} алкокси й C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкілу, де C_{1-3} алкіл, циклопропіл, C_{1-3} алкокси й C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкіл можуть бути додатково заміщені одним або декількома атомами фтору. В іншому аспекті гетероциклільне кільце R^2 необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з фтору, гідрокси, метилу, етилу, пропілу, ізопропілу, фторметилу, дифторметилу, трифторметилу, фторетилу, дифторетилу, трифторетилу, циклопропілу, метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, трифторметокси, трифторетокси, метоксиметилу й трифторметоксиметилу. В іншому аспекті гетероциклільне кільце R^2 необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з фтору, гідрокси, метилу, етилу, пропілу, ізопропілу, фторметилу, дифторметилу, трифторметилу, фторетилу, дифторетилу, трифторетилу, циклопропілу, метокси, етокси, ізопропокси, трифторметокси, трифторетокси й метоксиметилу.

У деяких варіантах здійснення сполуки й фармацевтично прийнятні солі вибрані з групи, що складається з

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(2-оксопіридин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 14);

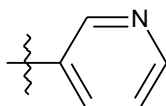
(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3,3-диметил-2-оксопіридин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 15);

5 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((R*)-3-метил-2-оксопіридин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду, ізомеру 1 (приклад 203);

N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((R*)-3-метил-2-оксопіридин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду, ізомеру 2 (приклад 204);

і їхніх фармацевтично прийнятих солей.

10 У деяких варіантах здійснення гетероциклільне кільце R² являє собою



де гетероциклільне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, гідрокси, C₁₋₆алкілу, гідрокси-C₁₋₃залкілу, C₃₋₆циклоалкілу, C₁₋₆алкокси, C₁₋₃залкокси-C₁₋₃залкілу, C₁₋₃залкокси-C₂₋₃залкілокси й C₁₋₃залкокси-C₂₋₃залкілокси-C₁₋₃залкілу, і де C₁₋₆алкіл, C₃₋₆циклоалкіл, C₁₋₆алкокси, C₁₋₃залкокси-C₁₋₃залкіл, C₁₋₃залкокси-C₂₋₃залкілокси й C₁₋₃залкокси-C₂₋₃залкілокси-C₁₋₃залкіл можуть бути додатково заміщені одним або декількома атомами галогену. В одному аспекті гетероциклільне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з фтору, гідрокси, C₁₋₃залкілу, гідрокси-C₁₋₃залкілу, циклопропілу, C₁₋₃залкокси й C₁₋₃залкокси-C₁₋₃залкілу, де C₁₋₃залкіл, циклопропіл, C₁₋₃залкокси й C₁₋₃залкокси-C₁₋₃залкіл можуть бути додатково заміщені одним або декількома атомами фтору. В іншому аспекті гетероциклільне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з фтору, гідрокси, метилу, етилу, пропілу, фторметилу, дифторметилу, трифторметилу, гідроксиметилу, фторетилу, дифторетилу, трифторетилу, циклопропілу, метокси, етокси, пропокси, трифторметокси, трифторетокси, метоксиметилу й трифторметоксиметилу. В іншому аспекті гетероциклільне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з фтору, гідрокси, метилу, етилу, пропілу, фторметилу, дифторметилу, трифторметилу, фторетилу, дифторетилу, трифторетилу, циклопропілу, метокси, етокси, трифторметокси, трифторетокси й метоксиметилу.

У деяких варіантах здійснення сполуки й фармацевтично прийнятні солі вибрані з групи, що складається з

35 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(піридин-3-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 126);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(2-метилпіридин-3-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 128);

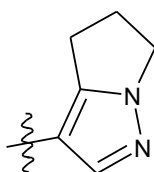
40 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(6-(дифторметил)піридин-3-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 169);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(6-метилпіридин-3-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 177);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(6-метоксипіридин-3-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 178)

45 і їхніх фармацевтично прийнятих солей.

У деяких варіантах здійснення гетероциклільне кільце R² являє собою

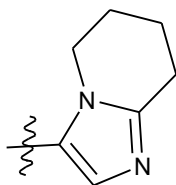


50 де гетероциклільне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, гідрокси, C₁₋₆алкілу, гідрокси-C₁₋₃залкілу, C₃₋₆циклоалкілу, C₁₋₆алкокси, C₁₋₃залкокси-C₁₋₃залкілу, C₁₋₃залкокси-C₂₋₃залкокси й C₁₋₃залкокси-C₂₋₃залкілокси-C₁₋₃залкілу.

залкокси-С₂-залкокси-С₁-залкілу, і де С₁-алкіл, С₃-циклоалкіл, С₁-алкокси, С₁-залкокси-С₁-залкіл, С₁-залкокси-С₂-залкокси й С₁-залкокси-С₂-залкокси-С₁-залкіл можуть бути додатково заміщені одним або декількома атомами галогену. В одному аспекті гетероциклільне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з фтору, гідрокси, С₁-залкілу, гідрокси-С₁-залкілу, циклопропілу, С₁-залкокси й С₁-залкокси-С₁-залкілу, де С₁-залкіл, циклопропіл, С₁-залкокси й С₁-залкокси-С₁-залкіл можуть бути додатково заміщені одним або декількома атомами фтору. В іншому аспекті гетероциклільне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з фтору, гідрокси, метилу, етилу, пропілу, фторметилу, дифторметилу, трифторметилу, гідроксиметилу, фторетилу, дифторетилу, трифторетилу, циклопропілу, метокси, етокси, пропокси, трифторметокси, трифторетокси, метоксиметилу й трифторметоксиметилу. В іншому аспекті гетероциклільне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з фтору, гідрокси, метилу, етилу, пропілу, фторметилу, дифторметилу, трифторметилу, фторетилу, дифторетилу, трифторетилу, циклопропілу, метокси, етокси, трифторметокси, трифторетокси й метоксиметилу.

У деяких варіантах здійснення сполука або фармацевтично прийнятна сіль являє собою (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(5,5-диметил-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-*b*]піразол-3-іл)хінолін-4-карбоксамід (приклад 123) або його фармацевтично прийнятну сіль.

У деяких варіантах здійснення гетероциклільне кільце R² являє собою



де гетероциклільне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, гідрокси, С₁-алкілу, гідрокси-С₁-залкілу, С₃-циклоалкілу, С₁-алкокси, С₁-залкокси-С₁-залкілу, С₁-залкокси-С₂-залкокси й С₁-залкокси-С₂-залкокси-С₁-залкілу, і де С₁-алкіл, С₃-циклоалкіл, С₁-алкокси, С₁-залкокси-С₁-залкіл, С₁-залкокси-С₂-залкокси й С₁-залкокси-С₂-залкокси-С₁-залкіл можуть бути додатково заміщені одним або декількома атомами галогену. В одному аспекті гетероциклільне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з фтору, гідрокси, С₁-залкілу, гідрокси-С₁-залкілу, циклопропілу, С₁-залкокси й С₁-залкокси-С₁-залкілу, де С₁-залкіл, циклопропіл, С₁-залкокси й С₁-залкокси-С₁-залкіл можуть бути додатково заміщені одним або декількома атомами фтору. В іншому аспекті гетероциклільне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з фтору, гідрокси, метилу, етилу, пропілу, фторметилу, дифторметилу, трифторметилу, гідроксиметилу, фторетилу, дифторетилу, трифторетилу, циклопропілу, метокси, етокси, пропокси, трифторметокси, трифторетокси, метоксиметилу й трифторметоксиметилу. В іншому аспекті гетероциклільне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з фтору, гідрокси, метилу, етилу, пропілу, фторметилу, дифторметилу, трифторметилу, фторетилу, дифторетилу, трифторетилу, циклопропілу, метокси, етокси, трифторметокси, трифторетокси й метоксиметилу.

У деяких варіантах здійснення сполука або фармацевтично прийнятна сіль являє собою (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-*a*]піридин-3-іл)хінолін-4-карбоксамід (приклад 175) або його фармацевтично прийнятну сіль.

У деяких варіантах здійснення сполуки й фармацевтично прийнятні солі вибрані з групи, що складається з

N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((3S,4S,5R)-4-гідрокси-3,5-диметилпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 7);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(4-метоксипіперидин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 8);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(2-оксопіролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 11);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3,3-диметил-2-оксопіролідин-1-іл)хінолін-4-

карбоксаміду (приклад 12);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(2-оксопіридин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 14);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3,3-диметил-2-оксопіперидин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 15);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(2,2-диметилазетидин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 20);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-фторазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 21);

10 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3,3-диметилазетидин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 22);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3,3-дифторазетидин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 23);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-фтор-3-метилазетидин-1-іл)-хінолін-4-карбоксамід (приклад 24);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 25);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-(трифторметил)азетидин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 26);

20 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-(фторметил)-3-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 27);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-(дифторметил)азетидин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 28);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-(метоксиметил)-3-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 29);

N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((2S, 3R)-3-метокси-2-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід (приклад 30):

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-циклопропіл-3-фторазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід (приклад 31):

30 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(піперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду
(приклад 32);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(4,4-диметилпіперидин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 33):

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(4-фтор-4-метилпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід (приклад 34):

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 35);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3,3-дифторпіперидин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 36);

40 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(4-(фторметил)-4-метилпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 37);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(4,4-дифтор-3,3-диметилпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід (приклад 38);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(4-(трифторметил)піперидин-1-іл)-хінолін-4-карбоксамід (приклад 39);

N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-фторпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 40);

N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-метоксипіперидин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 41);

50 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(4-метокси-4-метилпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід (приклад 42);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(4-ізопропоксипіперидин-1-іл)-хінолін-4-карбоксамід (приклад 43);

55 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(4,4-дифтор-2-метилпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 44);

N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((S)-2-(фторметил)піперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід (приклад 45);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 47);

60 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3,3-диметилпіролідин-1-іл)-хінолін-4-

карбоксаміду (приклад 48);

N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 50);

5 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((S)-3-фторпіролідин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 51);

N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((R)-3-фторпіролідин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 52);

N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(гексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 53);

10 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((S)-3-метилпіролідин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 54);

N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((R)-3-метилпіролідин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 55);

15 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((S)-2-(трифторметил)піролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 56);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(2,2-диметилпіролідин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 57);

N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((R)-3-фторазепан-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 59);

20 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((S)-3-фторазепан-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 60);

N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((S)-2-метилпіролідин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 65);

25 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-метоксиазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 66);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 113);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 114);

30 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-2-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 115);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 116);

35 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(6,6-диметил-5,6-дигідроциклопента[с]піразол-2(4H)-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 117);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 118);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(4,6-дифтор-1H-індол-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 119);

40 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(5-фтор-1H-індол-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 120);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-метил-1H-пірол-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 121);

45 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-морфоліноазетидин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 122);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(5,5-диметил-5,6-дигідро-4H-піроло[1,2-b]піразол-3-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 123);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(2-фторпіридин-4-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 124);

50 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(5-фторпіридин-2-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 125);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(піридин-3-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 126);

55 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(піримідин-5-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 127);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(2-метилпіридин-3-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 128);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 129);

60 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-((трифторметокси)метил)-азетидин-1-

- іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 130);
 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-метил-3-(2,2,2-трифторетил)-азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 131);
 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-(трифторметокси)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 132);
 5 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-(2,2-дифторетил)-3-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 133);
 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-циклопропіл-3-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 134);
 10 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-(дифторметил)-3-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 135);
 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-(дифторметокси)азетидин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 136);
 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-етил-3-метилазетидин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 137);
 15 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-етил-3-фторазетидин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 138);
 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-(2,2-дифторпропіл)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 140);
 20 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-(3,3,3-трифторпропіл)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 142);
 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-фтор-3-(трифторметил)-азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 143);
 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-(2,2-дифторетил)азетидин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 144);
 25 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-циклопропілазетидин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 145);
 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-(2-фторетил)азетидин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 146);
 30 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-(1,1-дифторетил)азетидин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 147);
 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-ізопропілазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 148);
 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-метокси-3-метилазетидин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 151);
 35 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-етокси-3-метилазетидин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 152);
 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-етил-3-гідроксiazетидин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 154);
 40 6-(6-азабіцикло[3.2.0]гептан-6-іл)-N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 156);
 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-фтор-3-(фторметил)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 157);
 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-(2,2,2-трифторетил)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 158);
 45 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3,3-дифтор-2-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 159);
 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 160);
 50 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((R)-3-метоксипіролідин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 161);
 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-гідрокси-3-метилазетидин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 165);
 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((R)-3-гідрокси-3-метилпіролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 167);
 55 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((S)-3-гідрокси-3-метилпіролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 168);
 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(6-(дифторметил)піридин-3-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 169);
 60 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(1-циклопропіл-1H-піразол-4-іл)-хінолін-4-

- карбоксаміду (приклад 170);
 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 171);
 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3,5-диметил-1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1Н-піразол-4-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 172);
 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1Н-піразол-4-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 173);
 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 174);
 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]-піридин-3-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 175);
 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-5-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 176);
 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(6-метилпіридин-3-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 177);
 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(6-метоксипіридин-3-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 178);
 (R)-6-(3-(ацетамідометил)-3-метилазетидин-1-іл)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 181);
 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-фтор-3-фенілазетидин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 182);
 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-(п-толіл)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 183);
 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-(4-фторфеніл)азетидин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 185);
 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-(м-толіл)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 186);
 (R)-6-(3-(4-хлорбензил)азетидин-1-іл)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 187);
 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-метил-3-((метилсульфоніл)-метил)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 188);
 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(4-етил-4-гідроксипіперидин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 189);
 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(4-гідрокси-4-метилпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 190);
 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(4-етил-4-метоксипіперидин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 191);
 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(4-гідрокси-4-ізопропілпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 192);
 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((3R,4S,5S)-4-гідрокси-3,4,5-триметилпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 193);
 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(4-фтор-1-метилпіперидин-4-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 195);
 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(1Н-піразол-5-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 196);
 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(1-ізопропіл-1Н-піразол-5-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 197);
 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((RS)-3-фтор-3-метилпіролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 198);
 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((R*)-2-циклопропілпіролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду, ізомеру 1 (приклад 199);
 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((R*)-2-циклопропілпіролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду, ізомеру 2 (приклад 200);
 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((R*)-3-метил-2-оксопіролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду, ізомеру 1 (приклад 201);
 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((R*)-3-метил-2-оксопіролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду, ізомеру 2 (приклад 202);
 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((R*)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду, ізомеру 1 (приклад 203);
 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((R*)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)хінолін-4-

карбоксаміду, ізомеру 2 (приклад 204);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(4-фторпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 205);

5 6-(3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл)-N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 206);

N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((S)-3-метоксипіролідин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 207);

N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((1R,5S,6R)-6-(трифторметил)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 208);

10 (R)-6-(7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 209);

6-(2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 210);

15 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 211);

N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((S)-2-(метоксиметил)піролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 212);

N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((3S,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 213);

20 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((3R,4R)-3,4-дифторпіролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 214);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(2-феніл-1H-імідазол-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 217);

25 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-феніл-1H-пірол-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 218);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 219);

N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((R)-3-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 220);

30 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((S)-3-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 221);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(4-фтор-4-фенілпіперидин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 223);

35 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((RS)-3,3-дифтор-4-гідроксипіролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 224);

N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((3R*,4R*)-3,4-диметилпіролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду, ізомеру 1 (приклад 225);

N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((3R*,4R*)-3,4-диметилпіролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду, ізомеру 2 (приклад 226);

40 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(4-оксопіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 230)

і їхніх фармацевтично прийнятих солей.

У деяких варіантах здійснення сполуки й фармацевтично прийнятні солі вибрані з групи, що складається з

45 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((3S,4S,5R)-4-гідрокси-3,5-диметилпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 7);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(4-метоксипіперидин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 8);

50 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3,3-диметил-2-оксопіролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 12);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3,3-диметил-2-оксопіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 15);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3,3-диметилазетидин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 22);

55 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-фтор-3-метилазетидин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 24);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-(фторметил)-3-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 27);

60 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-(дифторметил)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 28);

- (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-(метоксиметил)-3-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 29);
 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((2S, 3R)-3-метокси-2-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 30);
 5 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-циклопропіл-3-фторазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 31);
 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(піперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 32);
 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(4-фтор-4-метилпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 34);
 10 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-метоксипіперидин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 41);
 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(4-метокси-4-метилпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 42);
 15 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(4-ізопропоксипіперидин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 43);
 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 50);
 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((R)-3-фторпіролідин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 52);
 20 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-метоксіязетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 66);
 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 113);
 25 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-(дифторметил)-3-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 135);
 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-етил-3-фторазетидин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 138);
 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-(2,2-дифторпропіл)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 140);
 30 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-фтор-3-(трифторметил)-азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 143);
 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-(1,1-дифторетил)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 147);
 35 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-метокси-3-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 151);
 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-етокси-3-метилазетидин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 152);
 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-фтор-3-(фторметил)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 157);
 40 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((R)-3-метоксипіролідин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 161);
 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-гідрокси-3-метилазетидин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 165);
 45 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(6-(дифторметил)піридин-3-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 169);
 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3,5-диметил-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1H-піразол-4-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 172);
 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-a]піридин-3-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 175);
 50 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(4-етил-4-гідроксипіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 189);
 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(4-гідрокси-4-метилпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 190);
 55 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(4-фтор-1-метилпіперидин-4-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 195);
 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((RS)-3-фтор-3-метилпіролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 198);
 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((R*)-3-метил-2-оксопіролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду, ізомеру 1 (приклад 201);
 60

N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((R*)-3-метил-2-оксопіролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду, ізомеру 2 (приклад 202);

N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((R*)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду, ізомеру 1 (приклад 203);

5 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((R*)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду, ізомеру 2 (приклад 204);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(4-фторпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 205);

10 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((S)-3-метоксипіролідин-1-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 207);

N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((3S,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 213);

N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((S)-3-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 221);

15 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((RS)-3,3-дифтор-4-гідроксипіролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 224)

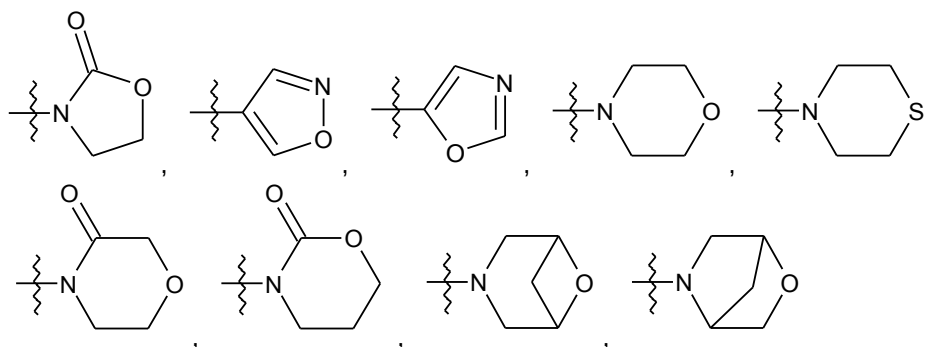
і їхніх фармацевтично прийнятних солей.

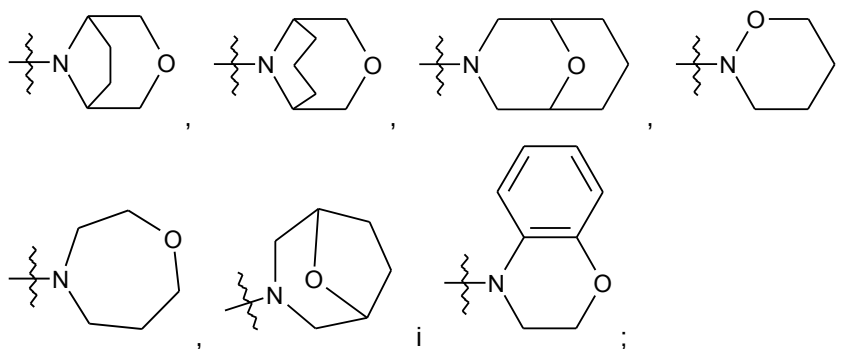
B. R² являє собою моноциклічний або конденсований біциклічний гетероцикліл (атоми азоту, кисню (або сірки) й вуглецю в кільці)

20 У деяких варіантах здійснення в даному винаході представлені сполуки, які характеризуються структурою формул (I), (II), (III-A), (III-B), (III-C), (III-D), (III-E), (IV) або (IV-A), і їхні фармацевтично прийнятні солі, де R² являє собою гетероцикліл, що містить усього від 5 до 10 атомів у кільці, де гетероциклільне кільце: (i) являє собою насичене, частково насичене або повністю ненасичене моноциклічне або конденсоване біциклічне кільце, (ii) містить: (a) один атом азоту в кільці й один атом кисню в кільці, при цьому решта атомів у кільці являє собою вуглець, або (b) один атом азоту в кільці й один атом сірки в кільці, при цьому решта атомів у кільці являє собою вуглець, і (iii) необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, оксо, C₁₋₆алкілу, C₃₋₆циклоалкілу, C₁₋₆алкокси, C₁₋₃залкокси-C₁₋₃залкілу, C₁₋₃залкілкарбоніл-C₁₋₃залкілу й C₁₋₃залкілсульфоніл-C₁₋₃залкілу, і де C₁₋₆алкіл, C₃₋₆циклоалкіл, C₁₋₆алкокси, C₁₋₃залкокси-C₁₋₃залкіл, C₁₋₃залкілкарбоніл-C₁₋₃залкіл і C₁₋₃залкілсульфоніл-C₁₋₃залкіл можуть бути додатково заміщені одним або декількома атомами галогену. В одному аспекті гетероциклільне кільце R² являє собою насичене моноциклічне кільце. В іншому аспекті гетероциклільне кільце R² являє собою частково насичене моноциклічне кільце. В іншому аспекті гетероциклільне кільце R² являє собою повністю ненасичене моноциклічне кільце. В іншому аспекті гетероциклільне кільце R² являє собою насичене конденсоване біциклічне кільце. В іншому аспекті гетероциклільне кільце R² являє собою частково насичене конденсоване біциклічне кільце. В іншому аспекті гетероциклільне кільце R² являє собою повністю ненасичене конденсоване біциклічне кільце. В іншому аспекті гетероциклільне кільце R² містить один атом азоту в кільці й один атом кисню в кільці, при цьому решта атомів у кільці являє собою вуглець. В іншому аспекті гетероциклільне кільце R² містить один атом азоту в кільці й один атом сірки в кільці, при цьому решта атомів у кільці являє собою вуглець.

У деяких варіантах здійснення гетероциклільне кільце R² містить усього від 6 до 10 атомів у кільці.

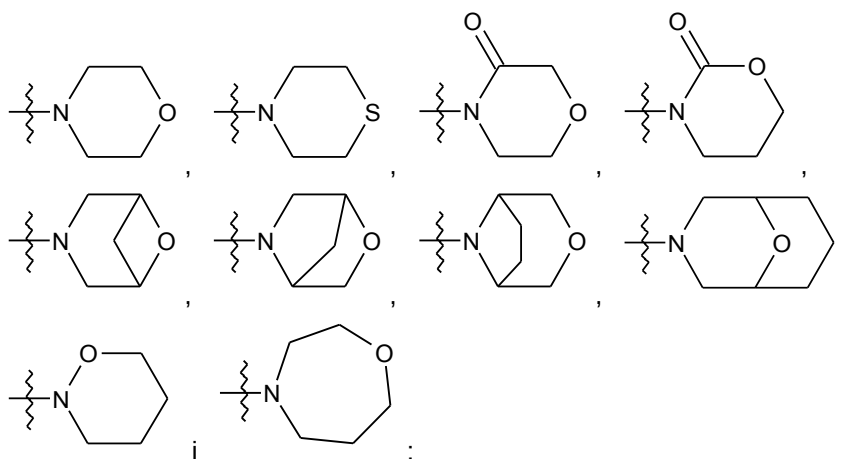
45 У деяких варіантах здійснення гетероциклільне кільце R² вибране з групи, що складається з





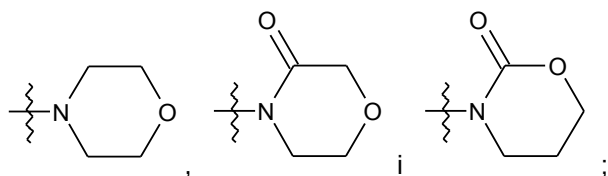
де гетероциклільне кільце необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, C_{1-6} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу, C_{1-6} алкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкілу, C_{1-3} алкілкарбоніл- C_{1-3} алкілу й C_{1-3} алкілсульфоніл- C_{1-3} алкілу, і де C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкіл, C_{3-6} циклоалкіл, C_{1-3} алкілкарбоніл- C_{1-3} алкіл і C_{1-3} алкілсульфоніл- C_{1-3} алкіл можуть бути додатково заміщені одним або декількома атомами галогену.

У деяких варіантах здійснення гетероциклільне кільце R^2 вибране з групи, що складається з



де гетероциклільне кільце необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, C_{1-6} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу, C_{1-6} алкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкілу, C_{1-3} алкілкарбоніл- C_{1-3} алкілу й C_{1-3} алкілсульфоніл- C_{1-3} алкілу, і де C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкіл, C_{3-6} циклоалкіл, C_{1-3} алкілкарбоніл- C_{1-3} алкіл і C_{1-3} алкілсульфоніл- C_{1-3} алкіл можуть бути додатково заміщені одним або декількома атомами галогену.

У деяких варіантах здійснення гетероциклільне кільце R^2 вибране з групи, що складається з



де гетероциклільне кільце необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, C_{1-6} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу, C_{1-6} алкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкілу, C_{1-3} алкілкарбоніл- C_{1-3} алкілу й C_{1-3} алкілсульфоніл- C_{1-3} алкілу, і де C_{1-6} алкіл, C_{3-6} циклоалкіл, C_{1-6} алкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкіл, C_{1-3} алкілкарбоніл- C_{1-3} алкіл і C_{1-3} алкілсульфоніл- C_{1-3} алкіл можуть бути додатково заміщені одним або декількома атомами галогену.

У деяких варіантах здійснення гетероциклільне кільце R^2 необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, C_{1-3} алкілу, C_{3-5} циклоалкілу, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкілу, C_{1-3} алкілкарбоніл- C_{1-3} алкілу і C_{1-3}

залкілсульфоніл-С₁-залкілу, де С₁-залкіл, С₁-залкокси, С₁-залкокси-С₁-залкіл, С₁-залкілкарбоніл-С₁-залкіл, С₃-5циклоалкіл і С₁-залкілсульфоніл-С₁-залкіл можуть бути додатково заміщені одним або декількома атомами галогену.

У деяких варіантах здійснення гетероциклільне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, C₁₋₂алкілу, C₃₋₄циклоалкілу, C₁₋₂алкокси, C₁₋₂алкокси-C₁₋₃алкілу, C₁₋₂алкілкарбоніл-C₁₋₂алкілу і C₁₋₂алкілсульфоніл-C₁₋₂алкілу, де C₁₋₂алкіл, C₃₋₄циклоалкіл, C₁₋₂алкокси, C₁₋₂алкокси-C₁₋₂алкіл, C₁₋₂алкілкарбоніл-C₁₋₂алкіл і C₁₋₂алкілсульфоніл-C₁₋₂алкіл можуть бути додатково заміщені одним або декількома атомами галогену.

10 У деяких варіантах здійснення гетероциклільне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома атомами галогену. В одному аспекті гетероциклільне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома атомами фтору.

У деяких варіантах здійснення гетероциклічне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома C₁-залкілами, де C₁-залкіл може бути додатково заміщений одним або декількома атомами галогену.

У деяких варіантах здійснення гетероциклільне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома C₃₋₆циклоалкілами, де C₃₋₆циклоалкіл може бути додатково заміщений одним або декількома атомами галогену.

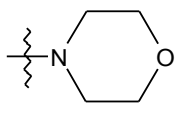
У деяких варіантах здійснення гетероциклічне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома C₁-залкокси-C₁-залкілами, де C₁-залкокси-C₁-залкіл може бути додатково заміщений одним або декількома атомами галогену.

У деяких варіантах здійснення гетероциклічне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома C₁₋₃алкілсульфоніл-C₁₋₃алкілами, де C₁₋₃алкілсульфоніл-C₁₋₃алкіл може бути додатково заміщений одним або декількома атомами галогену.

25 У деяких варіантах здійснення гетероциклічне кільце R² необов'язково заміщене одним або
декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з ціано, фтору, метилу,
етилу, пропілу, ізопропілу, циклопропілу, фторметилу, дифторметилу, трифторметилу,
фторетилу, дифторетилу, трифторетилу, трифторпропілу, метокси, етокси, ізопропокси,
трифторметокси, трифторетокси, метоксиметилу, метоксиетилу, трифторметоксиметилу й
30 метилсульфонілметилу.

У деяких варіантах здійснення гетероциклільне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з фтору, метилу, етилу, ізопропілу, циклопропілу, фторметилу, дифторпропілу, метокси й трифторметокси.

У деяких варіантах здійснення гетероциклільне кільце R^2 являє собою



де гетероциклільне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, оксо, C₁₋₆алкілу, C₃₋₆циклоалкілу, C₁₋₆алкокси, C₁₋₃алкокси-C₁₋₃алкілу, C₁₋₃алкілкарбоніл-C₁₋₃алкілу й C₁₋₃алкілсульфоніл-C₁₋₃алкілу, і де C₁₋₆алкіл, C₃₋₆циклоалкіл, C₁₋₆алкокси, C₁₋₃алкокси-C₁₋₃алкіл, C₁₋₃алкілкарбоніл-C₁₋₃алкіл і C₁₋₃алкілсульфоніл-C₁₋₃алкіл можуть бути додатково заміщені одним або декількома атомами галогену. В одному аспекті гетероциклільне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, C₁₋₃алкілу, C₃₋₅циклоалкілу, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃алкокси-C₁₋₃алкілу, C₁₋₃алкілкарбоніл-C₁₋₃алкілу й C₁₋₃алкілсульфоніл-C₁₋₃алкілу, де C₁₋₃алкіл, C₃₋₅циклоалкіл, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃алкокси-C₁₋₃алкіл, C₁₋₃алкілкарбоніл-C₁₋₃алкіл і C₁₋₃алкілсульфоніл-C₁₋₃алкіл можуть бути додатково заміщені одним або декількома атомами галогену. В іншому аспекті гетероциклільне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з фтору, ціано, метилу, етилу, пропілу, ізопропілу, циклопропілу, фторметилу, дифторметилу, трифторметилу, фторетилу, дифторетилу, трифторетилу, трифторпропілу, метокси, етокси, трифторметокси, трифторетокси, метоксиметилу, метоксиетилу, трифторметоксиметилу й метилсульфонілметилу. В іншому аспекті гетероциклільне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з фтору, метилу, етилу, фторметилу, трифторметилу, дифторпропілу, метокси, трифторметокси й метоксиметилу.

У деяких варіантах здійснення сполуки й фармацевтично прийнятні солі вибрані з групи, що складається з

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-3-фтор-6-морфолінохінолін-4-карбоксаміду (приклад 2);

5 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(2,2-дифторморфоліно)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 4);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(2,2,6,6-тетрафторморфоліно)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 5);

10 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-8-метил-6-морфолінохінолін-4-карбоксаміду (приклад 9);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-7-метил-6-морфолінохінолін-4-карбоксаміду (приклад 10);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(2,2-диметил-3-оксоморфоліно)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 16);

15 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-морфолінохінолін-4-карбоксаміду (приклад 67);

N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((2R,6S)-2,6-диметилморфоліно)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 68);

20 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((R)-2-(фторметил)морфоліно)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 69);

N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((2R,6R)-2,6-диметилморфоліно)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 70);

N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((S)-2-(фторметил)морфоліно)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 71);

25 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((R)-2-метилморфоліно)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 72);

N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((R)-2-(трифторметил)-морфоліно)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 73);

30 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((S)-2-(трифторметил)-морфоліно)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 74);

N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((2S,6S)-2,6-диметилморфоліно)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 78);

N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((S)-2-метилморфоліно)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 80);

35 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((2R,3S)-2,3-диметилморфоліно)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 81);

N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((2S,3S)-2,3-диметилморфоліно)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 82);

40 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((2R,3R)-2,3-диметилморфоліно)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 83);

N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((R*)-3-(трифторметил)-морфоліно)хінолін-4-карбоксаміду, ізомеру 1 (приклад 84);

N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((R*)-3-(трифторметил)-морфоліно)хінолін-4-карбоксаміду, ізомеру 2 (приклад 85);

45 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((2R,5R)-2,5-диметилморфоліно)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 87);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(2,2-диметилморфоліно)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 88);

50 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((S)-3-(метоксиметил)-морфоліно)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 89);

N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((3S,5R)-3,5-диметилморфоліно)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 90);

N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((R)-2-((метилсульфоніл)-метил)морфоліно)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 92);

55 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((S)-2-(метоксиметил)-морфоліно)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 93);

N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((S)-2-((метилсульфоніл)-метил)морфоліно)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 94);

60 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((R)-3-(2-метоксиетил)-морфоліно)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 95);

- N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((2S,3S)-3-(метоксиметил)-2-метилморфоліно)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 96);
 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((2R,3R)-3-(метоксиметил)-2-метилморфоліно)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 97);
 5 7-бром-N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((3S,5R)-3,5-диметилморфоліно)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 100);
 (R)-5-хлор-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-морфолінохінолін-4-карбоксаміду (приклад 101);
 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((S)-3-метилморфоліно)-хінолін-4-
 10 карбоксаміду (приклад 102);
 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((3S,5S)-3,5-диметилморфоліно)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 103);
 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((3R,5R)-3,5-диметилморфоліно)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 105);
 15 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((S)-3-етилморфоліно)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 106);
 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3,3-диметилморфоліно)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 107);
 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((R)-3-метилморфоліно)-хінолін-4-
 20 карбоксаміду (приклад 108);
 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-2-метил-6-морфолінохінолін-4-карбоксаміду (приклад 109);
 (R)-7-хлор-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-морфолінохінолін-4-карбоксаміду (приклад 179);
 25 (R)-8-хлор-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-морфолінохінолін-4-карбоксаміду (приклад 180)
 і їхніх фармацевтично прийнятих солей.
 У деяких варіантах здійснення сполуки й фармацевтично прийнятні солі вибрані з групи, що складається з
 30 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-8-метил-6-морфолінохінолін-4-карбоксаміду (приклад 9);
 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-морфолінохінолін-4-карбоксаміду (приклад 67);
 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((2R,6S)-2,6-диметилморфоліно)-хінолін-4-
 35 карбоксаміду (приклад 68);
 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((R)-2-(фторметил)морфоліно)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 69);
 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((2R,6R)-2,6-диметилморфоліно)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 70);
 40 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((S)-2-(фторметил)морфоліно)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 71);
 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((R)-2-метилморфоліно)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 72);
 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((R)-2-(трифторметил)-морфоліно)хінолін-4-
 45 карбоксаміду (приклад 73);
 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((S)-2-(трифторметил)-морфоліно)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 74);
 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((2S,6S)-2,6-диметилморфоліно)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 78);
 50 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((S)-2-метилморфоліно)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 80);
 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((2R,3S)-2,3-диметилморфоліно)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 81);
 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((2S,3S)-2,3-диметилморфоліно)-хінолін-4-
 55 карбоксаміду (приклад 82);
 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(2,2-диметилморфоліно)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 88);
 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((S)-3-(метоксиметил)-морфоліно)хінолін-4-
 карбоксаміду (приклад 89);
 60 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((S)-2-(метоксиметил)-морфоліно)хінолін-4-

карбоксаміду (приклад 93);

N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((2R,3R)-3-(метоксиметил)-2-метилморфоліно)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 97);

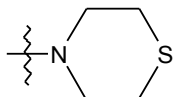
5 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((S)-3-метилморфоліно)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 102);

N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((S)-3-етилморфоліно)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 106);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3,3-диметилморфоліно)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 107)

10 і їхніх фармацевтично прийнятих солей.

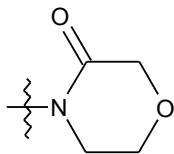
У деяких варіантах здійснення гетероциклільне кільце R² являє собою



15 де гетероциклільне кільце необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, оксо, C₁₋₆алкілу, C₃₋₆циклоалкілу, C₁₋₆алкокси, C₁₋₃алкокси-C₁₋₃алкілу, C₁₋₃алкілкарбоніл-C₁₋₃алкілу й C₁₋₃алкілсульфоніл-C₁₋₃алкілу, і де C₁₋₆алкіл, C₃₋₆циклоалкіл, C₁₋₆алкокси, C₁₋₃алкокси-C₁₋₃алкіл, C₁₋₃алкілкарбоніл-C₁₋₃алкіл і C₁₋₃алкілсульфоніл-C₁₋₃алкіл можуть бути додатково заміщені одним
20 або декількома атомами галогену. В одному аспекті гетероциклільне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, C₁₋₃алкілу, C₃₋₆циклоалкілу, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃алкокси-C₁₋₃алкілу, C₁₋₃алкілкарбоніл-C₁₋₃алкілу й C₁₋₃алкілсульфоніл-C₁₋₃алкілу, де C₁₋₃алкіл, C₃₋₆циклоалкіл, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃алкокси-C₁₋₃алкіл, C₁₋₃алкілкарбоніл-C₁₋₃алкіл і C₁₋₃алкілсульфоніл-C₁₋₃алкіл можуть
25 бути додатково заміщені одним або декількома атомами галогену. В іншому аспекті гетероциклільне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, фтору, метилу, етилу, пропілу, ізопропілу, циклопропілу, фторметилу, дифторметилу, трифторметилу, фторетилу, дифторетилу, трифторетилу, трифторпропілу, метокси, етокси, трифторметокси, трифторетокси, метоксиметилу, трифторметоксиметилу й метилсульфонілметилу. В іншому
30 аспекті гетероциклільне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з фтору, метилу, етилу, ізопропілу, циклопропілу, фторметилу, дифторпропілу, метокси й трифторметокси.

У деяких варіантах здійснення сполука або фармацевтично прийнятна сіль являє собою (R)-
35 N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-тіоморфолінохінолін-4-карбоксамід (приклад 3) або його фармацевтично прийнятну сіль.

У деяких варіантах здійснення гетероциклільне кільце R² являє собою



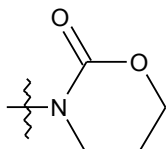
40

де гетероциклільне кільце необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, C₁₋₆алкілу, C₃₋₆циклоалкілу, C₁₋₆алкокси, C₁₋₃алкокси-C₁₋₃алкілу, C₁₋₃алкілкарбоніл-C₁₋₃алкілу й C₁₋₃алкілсульфоніл-C₁₋₃алкілу, і
45 де C₁₋₆алкіл, C₃₋₆циклоалкіл, C₁₋₆алкокси, C₁₋₃алкокси-C₁₋₃алкіл, C₁₋₃алкілкарбоніл-C₁₋₃алкіл і C₁₋₃алкілсульфоніл-C₁₋₃алкіл можуть бути додатково заміщені одним або декількома атомами галогену. В одному аспекті гетероциклільне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, C₁₋₃алкілу, C₃₋₆циклоалкілу, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃алкокси-C₁₋₃алкілу, C₁₋₃алкілкарбоніл-C₁₋₃алкілу й C₁₋₃алкілсульфоніл-C₁₋₃алкілу, де C₁₋₃алкіл, C₃₋₆циклоалкіл, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃алкокси-C₁₋₃алкіл, C₁₋₃алкілкарбоніл-C₁₋₃алкіл і C₁₋₃алкілсульфоніл-C₁₋₃алкіл можуть бути додатково заміщені одним
50 або декількома атомами галогену. В іншому аспекті гетероциклільне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з ціано, фтору, метилу, етилу, пропілу, ізопропілу, циклопропілу, фторметилу, дифторметилу,

трифторметилу, фторетилу, дифторетилу, трифторетилу, трифторпропілу, метокси, етокси, трифторметокси, трифторетокси, метоксиметилу, трифторметоксиметилу й метилсульфонілметилу. В іншому аспекті гетероциклільне кільце R^2 необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з фтору, метилу, етилу, ізопропілу, циклопропілу, фторметилу, дифторпропілу, метокси й трифторметокси.

У деяких варіантах здійснення сполука або фармацевтично прийнятна сіль являє собою (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(2,2-диметил-3-оксоморфоліно)хінолін-4-карбоксамід (приклад 16) або його фармацевтично прийнятну сіль.

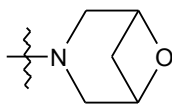
У деяких варіантах здійснення гетероциклільне кільце R^2 являє собою



де гетероциклільне кільце необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, C_{1-6} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу, C_{1-6} алкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкілу, C_{1-3} алкілкарбоніл- C_{1-3} алкілу й C_{1-3} алкілсульфоніл- C_{1-3} алкілу, і де C_{1-6} алкіл, C_{3-6} циклоалкіл, C_{1-6} алкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкіл, C_{1-3} алкілкарбоніл- C_{1-3} алкіл і C_{1-3} алкілсульфоніл- C_{1-3} алкіл можуть бути додатково заміщені одним або декількома атомами галогену. В одному аспекті гетероциклільне кільце R^2 необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, C_{1-3} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкілу, C_{1-3} алкілкарбоніл- C_{1-3} алкілу й C_{1-3} алкілсульфоніл- C_{1-3} алкілу, де C_{1-3} алкіл, C_{3-6} циклоалкіл, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкіл, C_{1-3} алкілкарбоніл- C_{1-3} алкіл і C_{1-3} алкілсульфоніл- C_{1-3} алкіл можуть бути додатково заміщені одним або декількома атомами галогену. В іншому аспекті гетероциклільне кільце R^2 необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з ціано, фтору, метилу, етилу, пропілу, ізопропілу, циклопропілу, фторметилу, дифторметилу, трифторметилу, фторетилу, дифторетилу, трифторетилу, трифторпропілу, метокси, етокси, трифторметокси, трифторетокси, метоксиметилу, трифторметоксиметилу й метилсульфонілметилу. В іншому аспекті гетероциклільне кільце R^2 необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з фтору, метилу, етилу, ізопропілу, циклопропілу, фторметилу, дифторпропілу, метокси й трифторметокси. В іншому аспекті гетероциклільне кільце R^2 необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з фтору, метилу, етилу, фторметилу, дифторпропілу, метокси й трифторметокси.

У деяких варіантах здійснення сполука або фармацевтично прийнятна сіль являє собою (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(6,6-диметил-2-оксо-1,3-оксазинан-3-іл)хінолін-4-карбоксамід (приклад 112) або його фармацевтично прийнятну сіль.

У деяких варіантах здійснення гетероциклільне кільце R^2 являє собою

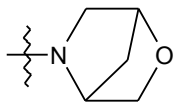


де гетероциклільне кільце необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, оксо, C_{1-6} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу, C_{1-6} алкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкілу, C_{1-3} алкілкарбоніл- C_{1-3} алкілу й C_{1-3} алкілсульфоніл- C_{1-3} алкілу, і де C_{1-6} алкіл, C_{3-6} циклоалкіл, C_{1-6} алкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкіл, C_{1-3} алкілкарбоніл- C_{1-3} алкіл і C_{1-3} алкілсульфоніл- C_{1-3} алкіл можуть бути додатково заміщені одним або декількома атомами галогену. В одному аспекті гетероциклільне кільце R^2 необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, C_{1-3} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкілу, C_{1-3} алкілкарбоніл- C_{1-3} алкілу й C_{1-3} алкілсульфоніл- C_{1-3} алкілу, де C_{1-3} алкіл, C_{3-6} циклоалкіл, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкіл, C_{1-3} алкілкарбоніл- C_{1-3} алкіл і C_{1-3} алкілсульфоніл- C_{1-3} алкіл можуть бути додатково заміщені одним або декількома атомами галогену. В іншому аспекті

гетероциклільне кільце R^2 необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з ціано, фтору, метилу, етилу, пропілу, ізопропілу, циклопропілу, фторметилу, дифторметилу, трифторметилу, фторетилу, дифторетилу, трифторетилу, трифторпропілу, метокси, етокси, трифторметокси, трифторетокси, метоксиметилу, трифторметоксиметилу й метилсульфонілметилу. В іншому аспекті гетероциклільне кільце R^2 необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з фтору, метилу, етилу, ізопропілу, фторметилу, дифторпропілу, метокси й трифторметокси.

У деяких варіантах здійснення сполука або фармацевтично прийнятна сіль являє собою 6-(6-окса-3-азабіцикло[3.1.1]гептан-3-іл)-N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)хінолін-4-карбоксамід (приклад 77) або його фармацевтично прийнятну сіль.

У деяких варіантах здійснення гетероциклільне кільце R^2 являє собою



де гетероциклільне кільце необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, оксо, C_{1-6} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу, C_{1-6} алкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкілу, C_{1-3} алкілкарбоніл- C_{1-3} алкілу й C_{1-3} алкілсульфоніл- C_{1-3} алкілу, і де C_{1-6} алкіл, C_{3-6} циклоалкіл, C_{1-6} алкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкіл, C_{1-3} алкілкарбоніл- C_{1-3} алкіл і C_{1-3} алкілсульфоніл- C_{1-3} алкіл можуть бути додатково заміщені одним або декількома атомами галогену. В одному аспекті гетероциклільне кільце R^2 необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, C_{1-3} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкілу, C_{1-3} алкілкарбоніл- C_{1-3} алкілу й C_{1-3} алкілсульфоніл- C_{1-3} алкілу, де C_{1-3} алкіл, C_{3-6} циклоалкіл, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкіл, C_{1-3} алкілкарбоніл- C_{1-3} алкіл і C_{1-3} алкілсульфоніл- C_{1-3} алкіл можуть бути додатково заміщені одним або декількома атомами галогену. В іншому аспекті гетероциклільне кільце R^2 необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з ціано, фтору, метилу, етилу, пропілу, ізопропілу, циклопропілу, фторметилу, дифторметилу, трифторметилу, фторетилу, дифторетилу, трифторетилу, трифторпропілу, метокси, етокси, трифторметокси, трифторетокси, метоксиметилу, трифторметоксиметилу й метилсульфонілметилу. В іншому аспекті гетероциклільне кільце R^2 необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з фтору, метилу, етилу, фторметилу, дифторпропілу, метокси й трифторметокси.

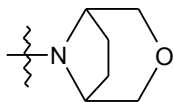
У деяких варіантах здійснення сполуки й фармацевтично прийнятні солі вибрані з групи, що складається з

6-((1S,4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)-N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 75);

6-((1R,4R)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)-N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 76)

і їхніх фармацевтично прийнятних солей.

У деяких варіантах здійснення гетероциклільне кільце R^2 являє собою

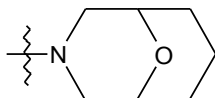


де гетероциклільне кільце необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, оксо, C_{1-6} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу, C_{1-6} алкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкілу, C_{1-3} алкілкарбоніл- C_{1-3} алкілу й C_{1-3} алкілсульфоніл- C_{1-3} алкілу, і де C_{1-6} алкіл, C_{3-6} циклоалкіл, C_{1-6} алкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкіл, C_{1-3} алкілкарбоніл- C_{1-3} алкіл і C_{1-3} алкілсульфоніл- C_{1-3} алкіл можуть бути додатково заміщені одним або декількома атомами галогену. В одному аспекті гетероциклільне кільце R^2 необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, C_{1-3} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкілу, C_{1-3} алкілкарбоніл- C_{1-3} алкілу й C_{1-3} алкілсульфоніл- C_{1-3} алкілу, де C_{1-3} алкіл, C_{3-6} циклоалкіл, C_{1-3}

залкокси, C₁-залкокси-C₁-залкіл, C₁-залкілкарбоніл-C₁-залкіл і C₁-залкілсульфоніл-C₁-залкіл можуть бути додатково заміщені одним або декількома атомами галогену. В іншому аспекті гетероциклільне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з ціано, фтору, метилу, етилу, пропілу, ізопропілу, циклопропілу, фторметилу, дифторметилу, трифторметилу, фторетилу, дифторетилу, трифторетилу, трифторпропілу, метокси, етокси, трифторметокси, трифторетокси, метоксиметилу, трифторметоксиметилу й метилсульфонілметилу. В іншому аспекті гетероциклільне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з фтору, метилу, етилу, фторметилу, дифторпропілу, метокси й трифторметокси.

У деяких варіантах здійснення сполука або фармацевтично прийнятна сіль являє собою 6-(3-окса-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)хінолін-4-карбоксамід (приклад 98) або його фармацевтично прийнятну сіль.

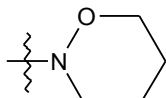
У деяких варіантах здійснення гетероциклільне кільце R² являє собою



де гетероциклільне кільце необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, оксо, C₁₋₆алкілу, C₃₋₆циклоалкілу, C₁₋₆алкокси, C₁-залкокси-C₁-залкілу, C₁-залкілкарбоніл-C₁-залкілу й C₁-залкілсульфоніл-C₁-залкілу, і де C₁-залкіл, C₃₋₆циклоалкіл, C₁₋₆алкокси, C₁-залкокси-C₁-залкіл, C₁-залкілкарбоніл-C₁-залкіл і C₁-залкілсульфоніл-C₁-залкіл можуть бути додатково заміщені одним або декількома атомами галогену. В одному аспекті гетероциклільне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, C₁-залкілу, C₃₋₆циклоалкілу, C₁-залкокси, C₁-залкокси-C₁-залкілу, C₁-залкілкарбоніл-C₁-залкілу й C₁-залкілсульфоніл-C₁-залкілу, де C₁-залкіл, C₃₋₆циклоалкіл, C₁-залкокси, C₁-залкокси-C₁-залкіл, C₁-залкілкарбоніл-C₁-залкіл і C₁-залкілсульфоніл-C₁-залкіл можуть бути додатково заміщені одним або декількома атомами галогену. В іншому аспекті гетероциклільне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з ціано, фтору, метилу, етилу, пропілу, ізопропілу, циклопропілу, фторметилу, дифторметилу, трифторметилу, фторетилу, дифторетилу, трифторетилу, трифторпропілу, метокси, етокси, трифторметокси, трифторетокси, метоксиметилу, трифторметоксиметилу й метилсульфонілметилу. В іншому аспекті гетероциклільне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з фтору, метилу, етилу, ізопропілу, фторметилу, дифторпропілу, метокси й трифторметокси.

У деяких варіантах здійснення сполука або фармацевтично прийнятна сіль являє собою 6-((1R,5S)-9-окса-3-азабіцикло[3.3.1]нонан-3-іл)-N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)хінолін-4-карбоксамід (приклад 194) або його фармацевтично прийнятну сіль.

У деяких варіантах здійснення гетероциклільне кільце R² являє собою

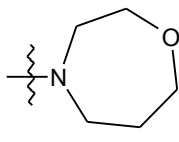


де гетероциклільне кільце необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, оксо, C₁₋₆алкілу, C₃₋₆циклоалкілу, C₁₋₆алкокси, C₁-залкокси-C₁-залкілу, C₁-залкілкарбоніл-C₁-залкілу й C₁-залкілсульфоніл-C₁-залкілу, і де C₁-залкіл, C₃₋₆циклоалкіл, C₁₋₆алкокси, C₁-залкокси-C₁-залкіл, C₁-залкілкарбоніл-C₁-залкіл і C₁-залкілсульфоніл-C₁-залкіл можуть бути додатково заміщені одним або декількома атомами галогену. В одному аспекті гетероциклільне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, C₁-залкілу, C₃₋₆циклоалкілу, C₁-залкокси, C₁-залкокси-C₁-залкілу, C₁-залкілкарбоніл-C₁-залкілу й C₁-залкілсульфоніл-C₁-залкілу, де C₁-залкіл, C₃₋₆циклоалкіл, C₁-залкокси, C₁-залкокси-C₁-залкіл, C₁-залкілкарбоніл-C₁-залкіл і C₁-залкілсульфоніл-C₁-залкіл можуть бути додатково заміщені одним або декількома атомами галогену. В іншому аспекті

гетероциклільне кільце R^2 необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з ціано, фтору, метилу, етилу, пропілу, ізопропілу, циклопропілу, фторметилу, дифторметилу, трифторметилу, фторетилу, дифторетилу, трифторетилу, трифторпропілу, метокси, етокси, трифторметокси, трифторетокси, метоксиметилу, трифторметоксиметилу й метилсульфонілметилу. В іншому аспекті гетероциклільне кільце R^2 необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з фтору, метилу, етилу, фторметилу, дифторпропілу, метокси й трифторметокси.

У деяких варіантах здійснення сполука або фармацевтично прийнятна сіль являє собою (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(1,2-оксазинан-2-іл)хінолін-4-карбоксамід (приклад 1) або його фармацевтично прийнятну сіль.

У деяких варіантах здійснення гетероциклільне кільце R^2 являє собою



де гетероциклільне кільце необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, оксо, C_{1-6} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу, C_{1-6} алкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкілу, C_{1-3} алкілкарбоніл- C_{1-3} алкілу й C_{1-3} алкілсульфоніл- C_{1-3} алкілу, і де C_{1-6} алкіл, C_{3-6} циклоалкіл, C_{1-6} алкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкіл, C_{1-3} алкілкарбоніл- C_{1-3} алкіл і C_{1-3} алкілсульфоніл- C_{1-3} алкіл можуть бути додатково заміщені одним або декількома атомами галогену. В одному аспекті гетероциклільне кільце R^2 необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, C_{1-3} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкілу, C_{1-3} алкілкарбоніл- C_{1-3} алкілу й C_{1-3} алкілсульфоніл- C_{1-3} алкілу, де C_{1-3} алкіл, C_{3-6} циклоалкіл, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкіл, C_{1-3} алкілкарбоніл- C_{1-3} алкіл і C_{1-3} алкілсульфоніл- C_{1-3} алкіл можуть бути додатково заміщені одним або декількома атомами галогену. В іншому аспекті гетероциклільне кільце R^2 необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з ціано, фтору, метилу, етилу, пропілу, ізопропілу, циклопропілу, фторметилу, дифторметилу, трифторметилу, фторетилу, дифторетилу, трифторетилу, трифторпропілу, метокси, етокси, трифторметокси, трифторетокси, метоксиметилу, трифторметоксиметилу й метилсульфонілметилу. В іншому аспекті гетероциклільне кільце R^2 необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з фтору, метилу, етилу, фторметилу, дифторпропілу, метокси й трифторметокси.

У деяких варіантах здійснення сполуки й фармацевтично прийнятні солі вибрані з групи, що складається з

N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((R)-7-метил-1,4-оксазепан-4-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 61);

N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((S)-7-метил-1,4-оксазепан-4-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 62);

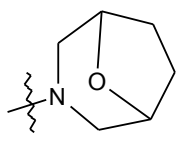
N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((S)-3-метил-1,4-оксазепан-4-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 63);

N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((R)-2-метил-1,4-оксазепан-4-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 64);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(1,4-оксазепан-4-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 91)

і їхніх фармацевтично прийнятних солей.

У деяких варіантах здійснення гетероциклільне кільце R^2 являє собою



де гетероциклільне кільце необов'язково заміщене одним або декількома замісниками,

незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, оксо, C₁₋₆алкілу, C₃₋₆циклоалкілу, C₁₋₆алкокси, C₁₋₃алкокси-C₁₋₃алкілу, C₁₋₃алкілкарбоніл-C₁₋₃алкілу й C₁₋₃алкілсульфоніл-C₁₋₃алкілу, і де C₁₋₆алкіл, C₃₋₆циклоалкіл, C₁₋₆алкокси, C₁₋₃алкокси-C₁₋₃алкіл, C₁₋₃алкілкарбоніл-C₁₋₃алкіл і C₁₋₃алкілсульфоніл-C₁₋₃алкіл можуть бути додатково заміщені одним або декількома атомами галогену. В одному аспекті гетероциклільне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, C₁₋₃алкілу, C₃₋₆циклоалкілу, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃алкокси-C₁₋₃алкілу, C₁₋₃алкілкарбоніл-C₁₋₃алкілу й C₁₋₃алкілсульфоніл-C₁₋₃алкілу, де C₁₋₃алкіл, C₃₋₆циклоалкіл, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃алкокси-C₁₋₃алкіл, C₁₋₃алкілкарбоніл-C₁₋₃алкіл і C₁₋₃алкілсульфоніл-C₁₋₃алкіл можуть бути додатково заміщені одним або декількома атомами галогену. В іншому аспекті гетероциклільне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з ціано, фтору, метилу, етилу, пропілу, ізопропілу, циклопропілу, фторметилу, дифторметилу, трифторметилу, фторетилу, дифторетилу, трифторетилу, трифторпропілу, метокси, етокси, трифторметокси, трифторетокси, метоксиметилу, трифторметоксиметилу й метилсульфонілметилу. В іншому аспекті гетероциклільне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з фтору, метилу, етилу, фторметилу, дифторпропілу, метокси й трифторметокси.

У деяких варіантах здійснення сполука або фармацевтично прийнятна сіль являє собою 6-(8-окса-3-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)хінолін-4-карбоксамід (приклад 79) або його фармацевтично прийнятну сіль.

У деяких варіантах здійснення сполуки й фармацевтично прийнятні солі вибрані з групи, що складається з

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(1,2-оксазинан-2-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 1);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-3-фтор-6-морфолінохінолін-4-карбоксаміду (приклад 2);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-тіоморфолінохінолін-4-карбоксаміду (приклад 3);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(2,2-дифторморфоліно)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 4);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(2,2,6,6-тетрафторморфоліно)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 5);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(2,3-дигідро-4Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-4-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 6);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-8-метил-6-морфолінохінолін-4-карбоксаміду (приклад 9);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-7-метил-6-морфолінохінолін-4-карбоксаміду (приклад 10);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(5,5-диметил-2-оксооксазолідин-3-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 13);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(2,2-диметил-3-оксоморфоліно)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 16);

N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((R)-7-метил-1,4-оксазепан-4-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 61);

N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((S)-7-метил-1,4-оксазепан-4-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 62);

N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((S)-3-метил-1,4-оксазепан-4-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 63);

N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((R)-2-метил-1,4-оксазепан-4-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 64);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-морфолінохінолін-4-карбоксаміду (приклад 67);

N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((2R,6S)-2,6-диметилморфоліно)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 68);

N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((R)-2-(фторметил)-морфоліно)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 69);

N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((2R,6R)-2,6-диметилморфоліно)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 70);

N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((S)-2-(фторметил)-морфоліно)хінолін-4-

- карбоксаміду (приклад 71);
 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((R)-2-метилморфоліно)-хінолін-4-
 карбоксаміду (приклад 72);
 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((R)-2-(трифторметил)-морфоліно)хінолін-4-
 5 карбоксаміду (приклад 73);
 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((S)-2-(трифторметил)-морфоліно)хінолін-4-
 карбоксаміду (приклад 74);
 6-((1S,4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)-N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-
 оксоетил)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 75);
 10 6-((1R,4R)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)-N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-
 оксоетил)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 76);
 6-(6-окса-3-азабіцикло[3.1.1]гептан-3-іл)-N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)хінолін-
 4-карбоксаміду (приклад 77);
 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((2S, 6S)-2,6-диметилморфоліно)-хінолін-4-
 15 карбоксаміду (приклад 78);
 6-(8-окса-3-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)хінолін-4-
 карбоксаміду (приклад 79);
 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((S)-2-метилморфоліно)-хінолін-4-
 карбоксаміду (приклад 80);
 20 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((2R,3S)-2,3-диметилморфоліно)-хінолін-4-
 карбоксаміду (приклад 81);
 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((2S,3S)-2,3-диметилморфоліно)-хінолін-4-
 карбоксаміду (приклад 82);
 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((2R,3R)-2,3-диметилморфоліно)-хінолін-4-
 25 карбоксаміду (приклад 83);
 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((R*)-3-(трифторметил)-морфоліно)хінолін-4-
 карбоксаміду, ізомеру 1 (приклад 84);
 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((R*)-3-(трифторметил)-морфоліно)хінолін-4-
 карбоксаміду, ізомеру 2 (приклад 85);
 30 6-(3-окса-9-азабіцикло[3.3.1]нонан-9-іл)-N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)хінолін-
 4-карбоксаміду (приклад 86);
 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((2R,5R)-2,5-диметилморфоліно)-хінолін-4-
 карбоксаміду (приклад 87);
 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(2,2-диметилморфоліно)-хінолін-4-
 35 карбоксаміду (приклад 88);
 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((S)-3-(метоксиметил)-морфоліно)хінолін-4-
 карбоксаміду (приклад 89);
 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((3S,5R)-3,5-диметилморфоліно)хінолін-4-
 карбоксаміду (приклад 90);
 40 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(1,4-оксазепан-4-іл)хінолін-4-карбоксаміду
 (приклад 91);
 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((R)-2-((метилсульфоніл)-
 метил)морфоліно)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 92);
 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((S)-2-(метоксиметил)-морфоліно)хінолін-4-
 45 карбоксаміду (приклад 93);
 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((S)-2-((метилсульфоніл)-
 метил)морфоліно)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 94);
 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((R)-3-(2-метоксиетил)-морфоліно)хінолін-4-
 карбоксаміду (приклад 95);
 50 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((2S,3S)-3-(метоксиметил)-2-
 метилморфоліно)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 96);
 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((2R,3R)-3-(метоксиметил)-2-
 метилморфоліно)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 97);
 6-(3-окса-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)хінолін-4-
 55 карбоксаміду (приклад 98);
 7-бром-N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((3S,5R)-3,5-
 диметилморфоліно)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 100);
 (R)-5-хлор-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-морфолінохінолін-4-карбоксаміду
 (приклад 101);
 60 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((S)-3-метилморфоліно)-хінолін-4-

карбоксаміду (приклад 102);

N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((3S,5S)-3,5-диметилморфоліно)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 103);

5 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((3R,5R)-3,5-диметилморфоліно)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 105);

N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((S)-3-етилморфоліно)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 106);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3,3-диметилморфоліно)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 107);

10 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((R)-3-метилморфоліно)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 108);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-2-метил-6-морфолінохінолін-4-карбоксаміду (приклад 109);

15 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(6,6-диметил-2-оксо-1,3-оксазинан-3-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 112);

(R)-7-хлор-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-морфолінохінолін-4-карбоксаміду (приклад 179);

(R)-8-хлор-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-морфолінохінолін-4-карбоксаміду (приклад 180);

20 6-((1R,5S)-9-окса-3-азабіцикло[3.3.1]нонан-3-іл)-N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 194);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(2,4-диметиллоксазол-5-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 215);

25 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 216)

і їхніх фармацевтично прийнятих солей.

У деяких варіантах здійснення сполуки й фармацевтично прийнятні солі вибрані з групи, що складається з

30 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(1,2-оксазинан-2-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 1);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-3-фтор-6-морфолінохінолін-4-карбоксаміду (приклад 2);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(2,2-дифторморфоліно)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 4);

35 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-8-метил-6-морфолінохінолін-4-карбоксаміду (приклад 9);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-морфолінохінолін-4-карбоксаміду (приклад 67);

40 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((2R,6S)-2,6-диметилморфоліно)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 68);

N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((R)-2-(фторметил)морфоліно)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 69);

N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((2R,6R)-2,6-диметилморфоліно)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 70);

45 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((S)-2-(фторметил)морфоліно)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 71);

N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((R)-2-метилморфоліно)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 72);

50 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((R)-2-(трифторметил)-морфоліно)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 73);

N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((S)-2-(трифторметил)-морфоліно)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 74);

6-((1S,4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)-N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 75);

55 6-((1R,4R)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)-N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 76);

6-(6-окса-3-азабіцикло[3.1.1]гептан-3-іл)-N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 77);

60 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((2S,6S)-2,6-диметилморфоліно)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 78);

6-(8-окса-3-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 79);

N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((S)-2-метилморфоліно)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 80);

5 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((2R,3S)-2,3-диметилморфоліно)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 81);

N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((2S,3S)-2,3-диметилморфоліно)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 82);

10 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(2,2-диметилморфоліно)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 88);

N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((S)-3-(метоксиметил)-морфоліно)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 89);

N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((S)-2-(метоксиметил)-морфоліно)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 93);

15 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((2R,3R)-3-(метоксиметил)-2-метилморфоліно)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 97);

6-(3-окса-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 98);

20 N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((S)-3-метилморфоліно)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 102);

N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((S)-3-етилморфоліно)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 106);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3,3-диметилморфоліно)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 107);

25 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-2-метил-6-морфолінохінолін-4-карбоксаміду (приклад 109);

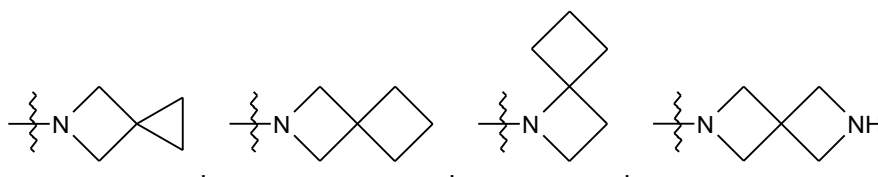
(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(6,6-диметил-2-оксо-1,3-оксазинан-3-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 112)

і їхніх фармацевтично прийнятих солей.

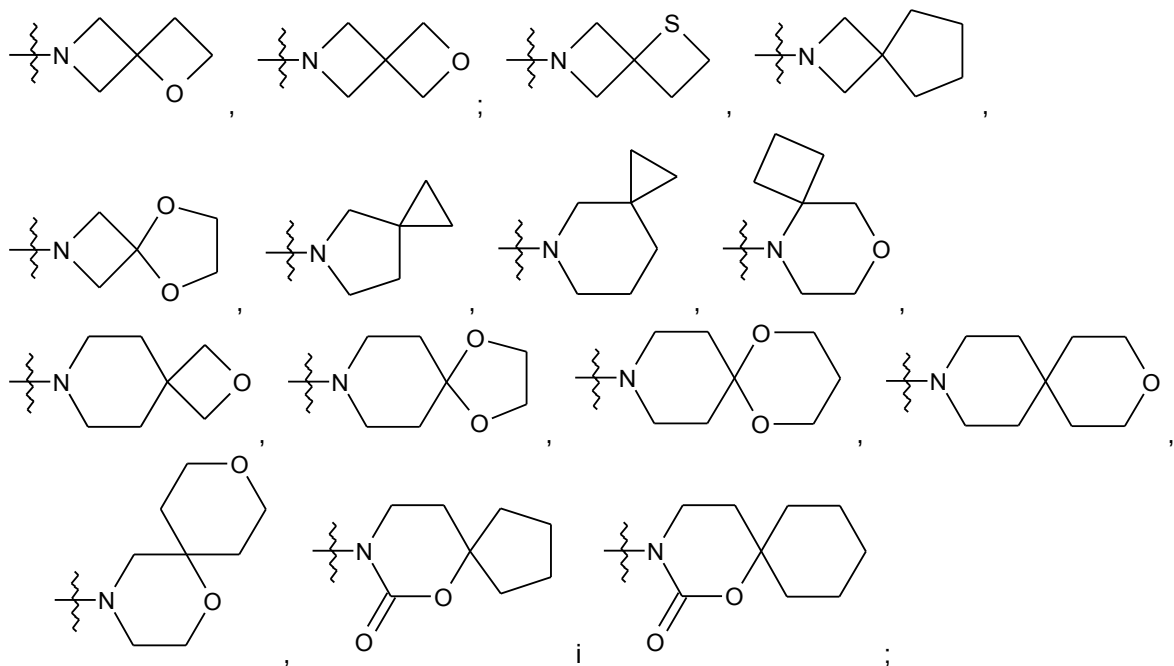
30 С. R² являє собою спірогетероциклі

У деяких варіантах здійснення в даному винаході представлені сполуки, які характеризуються структурою формул (I), (II), (III-A), (III-B), (III-C), (III-D), (III-E), (IV) або (IV-A), або їхні фармацевтично прийнятні солі, де R² являє собою спірогетероциклі, що містить усього від 6 до 11 атомів у кільці, де спірогетероциклі: (i) містить два насичені кільця, (ii) містить: (a) один або два атоми азоту в кільці, при цьому решта атомів у кільці являє собою вуглець, (b) один або два атоми азоту в кільці й один або два атоми кисню в кільці, при цьому решта атомів у кільці являє собою вуглець, або (c) один атом азоту в кільці й один атом сірки в кільці, при цьому решта атомів у кільці являє собою вуглець, і (iii) необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, оксо, C₁-алкілу, C₁₋₆галогеналкілу, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкокси й C₁₋₆алкілкарбонілу. В одному аспекті спірогетероциклі R² містить: (a) один або два атоми азоту в кільці, при цьому решта атомів у кільці являє собою вуглець, або (b) один або два атоми азоту в кільці й один або два атоми кисню в кільці, при цьому решта атомів у кільці являє собою вуглець. В іншому аспекті спірогетероциклі R² містить один або два атоми азоту в кільці й необов'язково один або два атоми кисню в кільці, при цьому решта атомів у кільці являє собою вуглець. В іншому аспекті спірогетероциклі R² містить один атом азоту в кільці, при цьому решта атомів у кільці являє собою вуглець. В іншому аспекті спірогетероциклі R² містить два атоми азоту в кільці, при цьому решта атомів у кільці являє собою вуглець. В іншому аспекті спірогетероциклі R² містить один атом азоту в кільці й один атом кисню в кільці, при цьому решта атомів у кільці являє собою вуглець. В іншому аспекті спірогетероциклі R² містить один атом азоту в кільці й два атоми кисню в кільці, при цьому решта атомів у кільці являє собою вуглець.

У деяких варіантах здійснення два насичені кільця спірогетероциклі R² вибрані з групи, що складається з



55

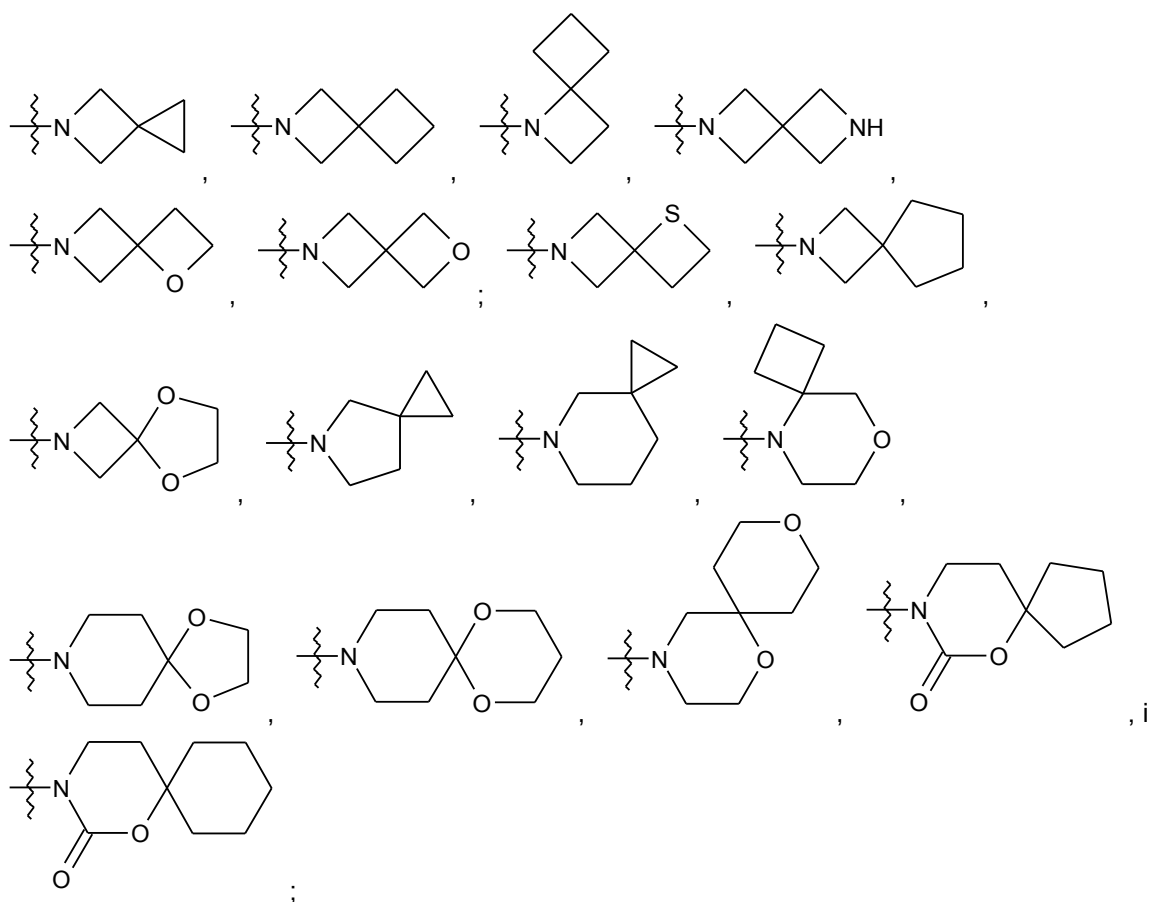


5

де одне або обидва кільця необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, C_{1-6} алкілу, C_{1-6} галогеналкілу, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси й C_{1-6} алкілкарбонілу.

У деяких варіантах здійснення два насичені кільця спірогетероциклілу R^2 вибрані з групи, що складається з

10



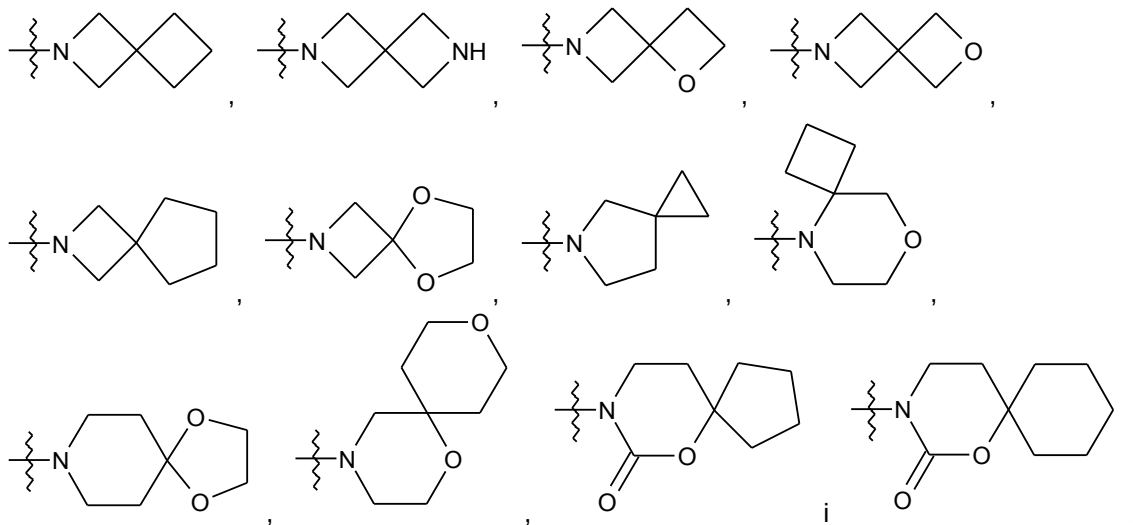
15

де одне або обидва кільця необов'язково заміщені одним або декількома замісниками,

незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, C_{1-6} алкілу, C_{1-6} галогеналкілу, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси й C_{1-6} алкілкарбонілу.

У деяких варіантах здійснення два насичені кільця спірогетероциклілу R^2 вибрані з групи, що складається з

5

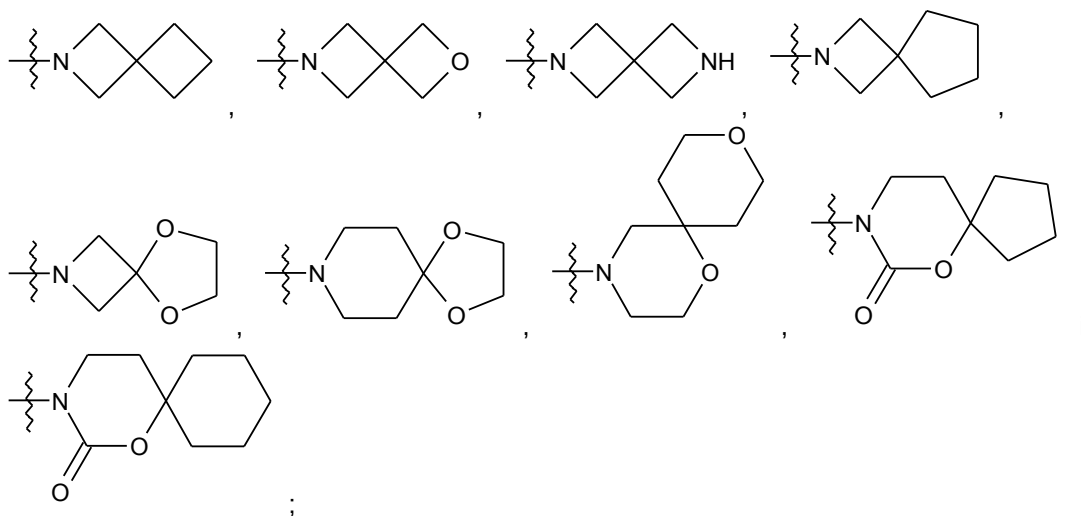


10

де одне або обидва кільця необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, C_{1-6} алкілу, C_{1-6} галогеналкілу, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси й C_{1-6} алкілкарбонілу.

У деяких варіантах здійснення два насичені кільця спірогетероциклілу R^2 вибрані з групи, що складається з

15



20

де одне або обидва кільця необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, C_{1-6} алкілу, C_{1-6} галогеналкілу, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси й C_{1-6} алкілкарбонілу.

У деяких варіантах здійснення спірогетероциклільне кільце R^2 необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, C_{1-3} алкілу, C_{1-3} галогеналкілу, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси й C_{1-3} алкілкарбонілу.

25

У деяких варіантах здійснення спірогетероциклільне кільце R^2 необов'язково заміщене одним або декількома атомами галогену. В одному аспекті спірогетероциклільне кільце R^2 необов'язково заміщене одним або декількома атомами фтору.

30

У деяких варіантах здійснення спірогетероциклільне кільце R^2 необов'язково заміщене одним або декількома C_{1-3} алкілами.

У деяких варіантах здійснення спірогетероциклільне кільце R^2 необов'язково заміщене одним або декількома C_{1-3} галогеналкілами.

У деяких варіантах здійснення спірогетероциклільне кільце R^2 необов'язково заміщене одним або декількома C_{1-3} залкокси.

У деяких варіантах здійснення спірогетероциклільне кільце R^2 необов'язково заміщене одним або декількома C_{1-3} галогеналкокси.

5 У деяких варіантах здійснення спірогетероциклільне кільце R^2 необов'язково заміщене одним або декількома C_{1-3} залкілкарбонілами. В одному аспекті спірогетероциклільне кільце R^2 необов'язково заміщене одним або декількома метилкарбонілами.

10 У деяких варіантах здійснення спірогетероциклільне кільце R^2 необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з фтору, метилу, етилу, пропілу, ізопропілу, фторметилу, дифторметилу, трифторметилу, фторетилу, дифторетилу, трифторетилу, трифторпропілу, метокси, етокси, трифторметокси, трифторетокси, метилкарбонілу, етилкарбонілу й ізопропілкарбонілу.

15 У деяких варіантах здійснення спірогетероциклільне кільце R^2 необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з фтору, метилу, етилу, фторметилу, дифторметилу й трифторметилу.

У деяких варіантах здійснення два насичені кільця спірогетероциклілу R^2 являють собою



20 де одне або обидва кільця необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, C_{1-6} алкілу, C_{1-6} галогеналкілу, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси й C_{1-6} алкілкарбонілу. В одному аспекті спірогетероциклільне кільце R^2 необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, C_{1-3} алкілу, C_{1-3} галогеналкілу, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси й C_{1-3} алкілкарбонілу. В іншому аспекті спірогетероциклільне кільце R^2 необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, C_{1-3} алкілу, C_{1-3} галогеналкілу, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси й C_{1-3} алкілкарбонілу. В іншому аспекті спірогетероциклільне кільце R^2 необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з фтору, метилу, етилу, пропілу, фторметилу, дифторметилу, трифторметилу, фторетилу, дифторетилу, трифторетилу, трифторпропілу, метокси, етокси, трифторметокси й трифторетокси. В іншому аспекті спірогетероциклільне кільце R^2 необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з фтору, метилу, етилу, фторметилу, дифторметилу й трифторметилу.

35 У деяких варіантах здійснення сполуки й фармацевтично прийнятні солі вибрані з групи, що складається з

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(2-азаспіро[3.3]гептан-2-іл)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 17);

40 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(6-фтор-2-азаспіро[3.3]гептан-2-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 155);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(6-(трифторметил)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 150);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(6-метил-2-азаспіро[3.3]гептан-2-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 149)

45 і їхніх фармацевтично прийнятних солей.

У деяких варіантах здійснення два насичені кільця спірогетероциклілу R^2 являють собою



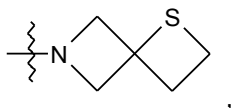
50 де одне або обидва кільця необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, C_{1-6} алкілу, C_{1-6} галогеналкілу, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси й C_{1-6} алкілкарбонілу. В одному аспекті спірогетероциклільне кільце R^2 необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, C_{1-3} алкілу, C_{1-3} галогеналкілу, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси й C_{1-3} алкілкарбонілу. В іншому аспекті спірогетероциклільне кільце R^2 необов'язково заміщене

одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з фтору, метилу, етилу, пропілу, фторметилу, дифторметилу, трифторметилу, фторетилу, дифторетилу, трифторетилу, трифторпропілу, метокси, етокси, трифторметокси, трифторетокси й метилкарбонілу. В іншому аспекті спірогетероциклільне кільце R^2 необов'язково заміщене

одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з фтору, метилу, етилу, фторметилу, дифторметилу, трифторметилу й метилкарбонілу.

У деяких варіантах здійснення сполука або фармацевтично прийнятна сіль являє собою (R)-6-(6-ацетил-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-іл)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)хінолін-4-карбоксамід (приклад 184) або його фармацевтично прийнятну сіль.

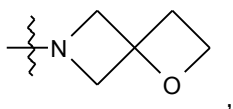
У деяких варіантах здійснення два насичені кільця спірогетероциклілу R^2 являють собою



де одне або обидва кільця необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, C_{1-6} алкілу, C_{1-6} галогеналкілу, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси й C_{1-6} алкілкарбонілу. В одному аспекті спірогетероциклільне кільце R^2 необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, C_{1-3} алкілу, C_{1-3} галогеналкілу, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси й C_{1-3} алкілкарбонілу. В іншому аспекті спірогетероциклільне кільце R^2 необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з фтору, метилу, етилу, пропілу, фторметилу, дифторметилу, трифторметилу, фторетилу, дифторетилу, трифторетилу, трифторпропілу, метокси, етокси, трифторметокси, трифторетокси, метилкарбонілу й етилкарбонілу. В іншому аспекті спірогетероциклільне кільце R^2 необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з фтору, метилу, етилу, фторметилу, дифторметилу й трифторметилу.

У деяких варіантах здійснення сполука або фармацевтично прийнятна сіль являє собою (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(1-тіа-6-азаспіро[3.3]гептан-6-іл)хінолін-4-карбоксамід (приклад 222) або його фармацевтично прийнятну сіль.

У деяких варіантах здійснення два насичені кільця спірогетероциклілу R^2 являють собою



де одне або обидва кільця необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, C_{1-6} алкілу, C_{1-6} галогеналкілу, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси й C_{1-6} алкілкарбонілу. В одному аспекті спірогетероциклільне кільце R^2 необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, C_{1-3} алкілу, C_{1-3} галогеналкілу, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси й C_{1-3} алкілкарбонілу. В іншому аспекті спірогетероциклільне кільце R^2 необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з фтору, метилу, етилу, пропілу, фторметилу, дифторметилу, трифторметилу, фторетилу, дифторетилу, трифторетилу, трифторпропілу, метокси, етокси, трифторметокси, трифторетокси, метилкарбонілу й етилкарбонілу. В іншому аспекті спірогетероциклільне кільце R^2 необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з фтору, метилу, етилу, фторметилу, дифторметилу й трифторметилу.

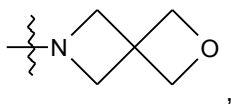
У деяких варіантах здійснення сполуки й фармацевтично прийнятні солі вибрані з групи, що складається з

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3,3-диметил-1-окса-6-азаспіро[3.3]гептан-6-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 18);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(1-окса-6-азаспіро[3.3]гептан-6-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 153)

і їхніх фармацевтично прийнятних солей.

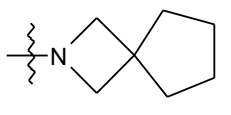
У деяких варіантах здійснення два насичені кільця спірогетероциклілу R^2 являють собою



де одне або обидва кільця необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆галогеналкілу, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкокси й C₁₋₆алкілкарбонілу. В одному аспекті спірогетероциклільне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, C₁₋₃алкілу, C₁₋₃галогеналкілу, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃галогеналкокси й C₁₋₃алкілкарбонілу. В іншому аспекті спірогетероциклільне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з фтору, метилу, етилу, пропілу, фторметилу, дифторметилу, трифторметилу, фторетилу, дифторетилу, трифторетилу, трифторпропілу, метокси, етокси, трифторметокси, трифторетокси, метилкарбонілу й етилкарбонілу. В іншому аспекті спірогетероциклільне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з фтору, метилу, етилу, фторметилу, дифторметилу й трифторметилу.

У деяких варіантах здійснення сполука або фармацевтично прийнятна сіль являє собою (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(2-окса-6-азаспіро[3.3]гептан-6-іл)хінолін-4-карбоксамід (приклад 166) або його фармацевтично прийнятну сіль.

У деяких варіантах здійснення два насичені кільця спірогетероциклілу R² являють собою



де одне або обидва кільця необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆галогеналкілу, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкокси й C₁₋₆алкілкарбонілу. В одному аспекті спірогетероциклільне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, C₁₋₃алкілу, C₁₋₃галогеналкілу, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃галогеналкокси й C₁₋₃алкілкарбонілу. В іншому аспекті спірогетероциклільне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з фтору, метилу, етилу, пропілу, фторметилу, дифторметилу, трифторметилу, фторетилу, дифторетилу, трифторетилу, трифторпропілу, метокси, етокси, трифторметокси, трифторетокси, метилкарбонілу й етилкарбонілу. В іншому аспекті спірогетероциклільне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з фтору, метилу, етилу, фторметилу, дифторметилу й трифторметилу.

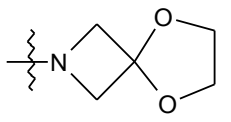
У деяких варіантах здійснення сполуки й фармацевтично прийнятні солі вибрані з групи, що складається з

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(2-азаспіро[3.4]октан-2-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 139);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(5,5-дифтор-2-азаспіро[3.4]октан-2-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 141)

і їхніх фармацевтично прийнятих солей.

У деяких варіантах здійснення два насичені кільця спірогетероциклілу R² являють собою

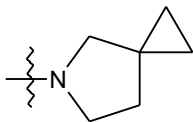


де одне або обидва кільця необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆галогеналкілу, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкокси й C₁₋₆алкілкарбонілу. В одному аспекті спірогетероциклільне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, C₁₋₃алкілу, C₁₋₃галогеналкілу, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃галогеналкокси й C₁₋₃алкілкарбонілу. В іншому аспекті спірогетероциклільне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з фтору, метилу, етилу, пропілу, фторметилу, дифторметилу, трифторметилу, фторетилу, дифторетилу,

трифторетилу, трифторпропілу, метокси, етокси, трифторметокси, трифторетокси, метилкарбонілу й етилкарбонілу. В іншому аспекті спірогетероциклільне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з фтору, метилу, етилу, фторметилу, дифторметилу й трифторметилу.

5 У деяких варіантах здійснення сполука або фармацевтично прийнятна сіль являє собою (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(5,8-діокса-2-азаспіро[3.4]октан-2-іл)хінолін-4-карбоксамід (приклад 163) або його фармацевтично прийнятну сіль.

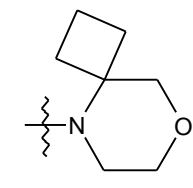
У деяких варіантах здійснення два насичені кільця спірогетероциклілу R² являють собою



10

де одне або обидва кільця необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆галогеналкілу, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкокси й C₁₋₆алкілкарбонілу. В одному аспекті спірогетероциклільне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, C₁₋₃алкілу, C₁₋₃галогеналкілу, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃галогеналкокси й C₁₋₃алкілкарбонілу. В іншому аспекті спірогетероциклільне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з фтору, метилу, етилу, пропілу, фторметилу, дифторметилу, трифторметилу, фторетилу, дифторетилу, трифторетилу, трифторпропілу, метокси, етокси, трифторметокси й трифторетокси. В іншому аспекті спірогетероциклільне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з фтору, метилу, етилу, фторметилу, дифторметилу й трифторметилу.

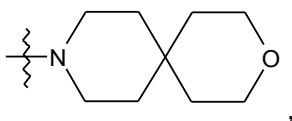
25



де одне або обидва кільця необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆галогеналкілу, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкокси й C₁₋₆алкілкарбонілу. В одному аспекті спірогетероциклільне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, C₁₋₃алкілу, C₁₋₃галогеналкілу, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃галогеналкокси й C₁₋₃алкілкарбонілу. В іншому аспекті спірогетероциклільне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з фтору, метилу, етилу, пропілу, фторметилу, дифторметилу, трифторметилу, фторетилу, дифторетилу, трифторетилу, трифторпропілу, метокси, етокси, трифторметокси, трифторетокси, метилкарбонілу й етилкарбонілу. В іншому аспекті спірогетероциклільне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з фтору, метилу, етилу, фторметилу, дифторметилу й трифторметилу.

40 У деяких варіантах здійснення сполука або фармацевтично прийнятна сіль являє собою (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(8-окса-5-азаспіро[3.5]нонан-5-іл)хінолін-4-карбоксамід (приклад 104) або його фармацевтично прийнятну сіль.

У деяких варіантах здійснення два насичені кільця спірогетероциклілу R² являють собою



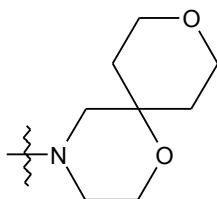
45

де одне або обидва кільця необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆галогеналкілу, C₁₋

6алкокси, C₁₋₆галогеналкокси й C₁₋₆алкілкарбонілу. В одному аспекті спірогетероциклільне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, C₁₋₃алкілу, C₁₋₃галогеналкілу, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃галогеналкокси й C₁₋₃алкілкарбонілу. В іншому аспекті спірогетероциклільне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з фтору, метилу, етилу, пропілу, фторметилу, дифторметилу, трифторметилу, фторетилу, дифторетилу, трифторетилу, трифторпропілу, метокси, етокси, трифторметокси, трифторетокси, метилкарбонілу й етилкарбонілу. В іншому аспекті спірогетероциклільне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з фтору, метилу, етилу, фторметилу, дифторметилу й трифторметилу.

У деяких варіантах здійснення сполука або фармацевтично прийнятна сіль являє собою (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-окса-9-азаспіро[5.5]ундекан-9-іл)хінолін-4-карбоксамід (приклад 162) або його фармацевтично прийнятну сіль.

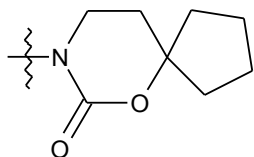
У деяких варіантах здійснення два насичені кільця спірогетероциклілу R² являють собою



де одне або обидва кільця необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆галогеналкілу, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкокси й C₁₋₆алкілкарбонілу. В одному аспекті спірогетероциклільне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, C₁₋₃алкілу, C₁₋₃галогеналкілу, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃галогеналкокси й C₁₋₃алкілкарбонілу. В іншому аспекті спірогетероциклільне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з фтору, метилу, етилу, пропілу, фторметилу, дифторметилу, трифторметилу, фторетилу, дифторетилу, трифторетилу, трифторпропілу, метокси, етокси, трифторметокси, трифторетокси, метилкарбонілу й етилкарбонілу. В іншому аспекті спірогетероциклільне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з фтору, метилу, етилу, фторметилу, дифторметилу й трифторметилу.

У деяких варіантах здійснення сполука або фармацевтично прийнятна сіль являє собою (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(1,9-діокса-4-азаспіро[5.5]ундекан-4-іл)хінолін-4-карбоксамід (приклад 99) або його фармацевтично прийнятну сіль.

У деяких варіантах здійснення два насичені кільця спірогетероциклілу R² являють собою

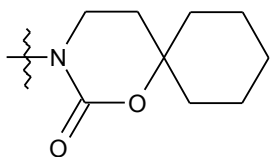


де одне або обидва кільця необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆галогеналкілу, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкокси й C₁₋₆алкілкарбонілу. В одному аспекті спірогетероциклільне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, C₁₋₃алкілу, C₁₋₃галогеналкілу, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃галогеналкокси й C₁₋₃алкілкарбонілу. В іншому аспекті спірогетероциклільне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з фтору, метилу, етилу, пропілу, фторметилу, дифторметилу, трифторметилу, фторетилу, дифторетилу, трифторетилу, трифторпропілу, метокси, етокси, трифторметокси й трифторетокси. В іншому аспекті спірогетероциклільне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з фтору, метилу, етилу, фторметилу, дифторметилу й трифторметилу.

У деяких варіантах здійснення сполука або фармацевтично прийнятна сіль являє собою (R)-

N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(7-оксо-6-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл)хінолін-4-карбоксамід (приклад 111) або його фармацевтично прийнятну сіль.

У деяких варіантах здійснення два насичені кільця спірогетероциклілу R² являють собою

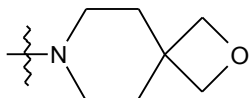


5

де одне або обидва кільця необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆галогеналкілу, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкокси й C₁₋₆алкілкарбонілу. В одному аспекті спірогетероциклільне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, C₁₋₃алкілу, C₁₋₃галогеналкілу, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃галогеналкокси й C₁₋₃алкілкарбонілу. В іншому аспекті спірогетероциклільне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з фтору, метилу, етилу, пропілу, фторметилу, дифторметилу, трифторметилу, фторетилу, дифторетилу, трифторетилу, трифторпропілу, метокси, етокси, трифторметокси й трифторетокси. В іншому аспекті спірогетероциклільне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з фтору, метилу, етилу, фторметилу, дифторметилу й трифторметилу.

У деяких варіантах здійснення сполука або фармацевтично прийнятна сіль являє собою (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(2-оксо-1-окса-3-азаспіро[5.5]ундекан-3-іл)хінолін-4-карбоксамід (приклад 110) або його фармацевтично прийнятну сіль.

У деяких варіантах здійснення два насичені кільця спірогетероциклілу R² являють собою

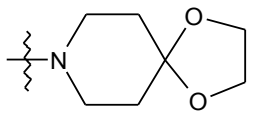


25

де одне або обидва кільця необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆галогеналкілу, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкокси й C₁₋₆алкілкарбонілу. В одному аспекті спірогетероциклільне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, C₁₋₃алкілу, C₁₋₃галогеналкілу, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃галогеналкокси й C₁₋₃алкілкарбонілу. В іншому аспекті спірогетероциклільне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з фтору, метилу, етилу, пропілу, фторметилу, дифторметилу, трифторметилу, фторетилу, дифторетилу, трифторетилу, трифторпропілу, метокси, етокси, трифторметокси, трифторетокси, метилкарбонілу й етилкарбонілу. В іншому аспекті спірогетероциклільне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з фтору, метилу, етилу, фторметилу, дифторметилу й трифторметилу.

У деяких варіантах здійснення сполука або фармацевтично прийнятна сіль являє собою (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(2-окса-7-азаспіро[3.5]нонан-7-іл)хінолін-4-карбоксамід (приклад 229) або його фармацевтично прийнятну сіль.

У деяких варіантах здійснення два насичені кільця спірогетероциклілу R² являють собою

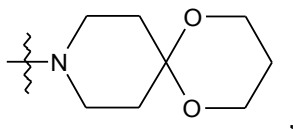


45

де одне або обидва кільця необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆галогеналкілу, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкокси й C₁₋₆алкілкарбонілу. В одному аспекті спірогетероциклільне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, C₁₋₃алкілу, C₁₋₃галогеналкілу, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃галогеналкокси й C₁₋₃

залкілкарбонілу. В іншому аспекті спірогетероциклільне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з фтору, метилу, етилу, пропілу, фторметилу, дифторметилу, трифторметилу, фторетилу, дифторетилу, трифторетилу, трифторпропілу, метокси, етокси, трифторметокси, трифторетокси, метилкарбонілу й етилкарбонілу. В іншому аспекті спірогетероциклільне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з фтору, метилу, етилу, фторметилу, дифторметилу й трифторметилу.

У деяких варіантах здійснення сполука або фармацевтично прийнятна сіль являє собою (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(1,4-діокса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл)хінолін-4-карбоксамід (приклад 228) або його фармацевтично прийнятну сіль. У деяких варіантах здійснення два насичені кільця спірогетероциклільного R² являють собою



де одне або обидва кільця необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆галогеналкілу, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкокси й C₁₋₆алкілкарбонілу. В одному аспекті спірогетероциклільне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, C₁₋₃алкілу, C₁₋₃галогеналкілу, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃галогеналкокси й C₁₋₃алкілкарбонілу. В іншому аспекті спірогетероциклільне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з фтору, метилу, етилу, пропілу, фторметилу, дифторметилу, трифторметилу, фторетилу, дифторетилу, трифторетилу, трифторпропілу, метокси, етокси, трифторметокси, трифторетокси, метилкарбонілу й етилкарбонілу. В іншому аспекті спірогетероциклільне кільце R² необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з фтору, метилу, етилу, фторметилу, дифторметилу й трифторметилу.

У деяких варіантах здійснення сполука або фармацевтично прийнятна сіль являє собою (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(1,5-діокса-9-азаспіро[5.5]ундекан-9-іл)хінолін-4-карбоксамід (приклад 227) або його фармацевтично прийнятну сіль.

У деяких варіантах здійснення сполуки й фармацевтично прийнятні солі вибрані з групи, що складається з

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(2-азаспіро[3.3]гептан-2-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 17);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3,3-диметил-1-окса-6-азаспіро[3.3]гептан-6-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 18);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(1-азаспіро[3.3]гептан-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 19);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(5-азаспіро[2.5]октан-5-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 46);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(5-азаспіро[2.4]гептан-5-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 49);

N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((R)-6-(фторметил)-5-азаспіро[2.4]гептан-5-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 58);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(1,9-діокса-4-азаспіро[5.5]ундекан-4-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 99);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(8-окса-5-азаспіро[3.5]нонан-5-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 104);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(2-оксо-1-окса-3-азаспіро[5.5]ундекан-3-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 110);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(7-оксо-6-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 111);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(2-азаспіро[3.4]октан-2-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 139);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(5,5-дифтор-2-азаспіро[3.4]октан-2-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 141);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(6-метил-2-азаспіро[3.3]гептан-2-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 149);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(6-(трифторметил)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 150);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(1-окса-6-азаспіро[3.3]гептан-6-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 153);

5 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(6-фтор-2-азаспіро[3.3]гептан-2-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 155);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-окса-9-азаспіро[5.5]ундекан-9-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 162);

10 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(5,8-діокса-2-азаспіро[3.4]октан-2-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 163);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(5-азаспіро[2.3]гексан-5-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 164);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(2-окса-6-азаспіро[3.3]гептан-6-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 166);

15 (R)-6-(6-ацетил-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-іл)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 184);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(1-тіа-6-азаспіро[3.3]гептан-6-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 222);

20 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(1,5-діокса-9-азаспіро[5.5]ундекан-9-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 227);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(1,4-діокса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 228);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(2-окса-7-азаспіро[3.5]нонан-7-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 229)

25 і їхніх фармацевтично прийнятих солей.

У деяких варіантах здійснення сполуки й фармацевтично прийнятні солі вибрані з групи, що складається з

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3,3-диметил-1-окса-6-азаспіро[3.3]гептан-6-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 18);

30 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(1,9-діокса-4-азаспіро[5.5]ундекан-4-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 99);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(2-оксо-1-окса-3-азаспіро[5.5]ундекан-3-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 110);

35 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(6-(трифторметил)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 150);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(1-окса-6-азаспіро[3.3]гептан-6-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 153);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(5,8-діокса-2-азаспіро[3.4]октан-2-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 163);

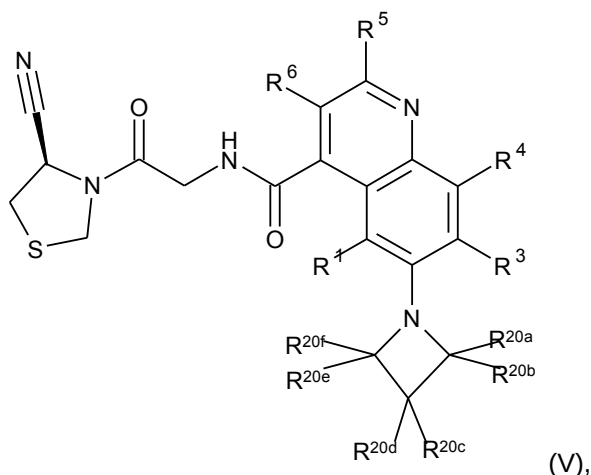
40 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(2-окса-6-азаспіро[3.3]гептан-6-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 166);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(1-тіа-6-азаспіро[3.3]гептан-6-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 222)

і їхніх фармацевтично прийнятих солей.

45 D. R² являє собою азетидиніл

У деяких варіантах здійснення в даному винаході представлені сполуки, які характеризуються структурою формули (V),



і їхні фармацевтично прийнятні солі, де

R^1 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 незалежно вибрані з групи, що складається з водню, хлору, фтору й метилу;

R^{20a} і R^{20b} незалежно вибрані з групи, що складається з водню і C_{1-3} алкілу;

R^{20c} і R^{20d} незалежно вибрані з групи, що складається з водню, фтору, гідрокси, C_{1-3} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу, C_{3-6} циклоалкіл- C_{1-3} алкілу, C_{1-3} алкокси, C_{3-6} циклоалкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкілу, фенолу, толілу, феніл- C_{1-3} алкілу, морфолінілу, C_{1-3} алкілсульфоніл- C_{1-3} алкілу й C_{1-3} алкілкарбоніламіно- C_{1-3} алкілу; і де C_{1-3} алкіл, C_{3-6} циклоалкіл, C_{3-6} циклоалкіл- C_{1-3} алкіл, C_{1-3} алкокси, C_{3-6} циклоалкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкіл, феніл і феніл- C_{1-3} алкіл можуть бути додатково заміщені одним або декількома атомами галогену; і

R^{20e} і R^{20f} незалежно вибрані з групи, що складається з водню і C_{1-3} алкілу.

У деяких варіантах здійснення сполук, що характеризуються структурою формули (V), один із замісників R^1 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 вибраний із групи, що складається з хлору, фтору й метилу, і вся решта замісників R^1 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 являє собою водень. В одному аспекті один із замісників R^1 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 являє собою хлор, і вся решта замісників R^1 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 являє собою водень. В іншому аспекті один із замісників R^1 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 являє собою фтор, і вся решта замісників R^1 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 являє собою водень. В іншому аспекті один із замісників R^1 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 являє собою метил, і вся решта замісників R^1 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 являє собою водень.

У деяких варіантах здійснення сполук, що характеризуються структурою формули (V), всі з R^1 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 являють собою водень.

У деяких варіантах здійснення сполук, що характеризуються структурою формули (V),

R^{20a} і R^{20b} незалежно вибрані з групи, що складається з водню і метилу;

R^{20c} і R^{20d} незалежно вибрані з групи, що складається з водню, фтору, гідрокси, C_{1-3} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкілу, морфолінілу, C_{1-3} алкілсульфоніл- C_{1-3} алкілу й C_{1-3} алкілкарбоніламіно- C_{1-3} алкілу; і де C_{1-3} алкіл, C_{3-6} циклоалкіл, C_{1-3} алкокси й C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкіл можуть бути додатково заміщені одним або декількома атомами галогену; і

R^{20e} і R^{20f} незалежно вибрані з групи, що складається з водню і метилу.

У деяких варіантах здійснення сполук, що характеризуються структурою формули (V), R^{20c} і R^{20d} незалежно вибрані з групи, що складається з водню, фтору, C_{1-3} алкілу, C_{1-3} алкокси, морфолінілу й C_{1-3} алкілкарбоніламіно- C_{1-3} алкілу; і де C_{1-3} алкіл і C_{1-3} алкокси можуть бути додатково заміщені одним або декількома атомами галогену.

У деяких варіантах здійснення сполуки й фармацевтично прийнятні солі вибрані з групи, що складається з

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-(фторметил)-3-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 27);

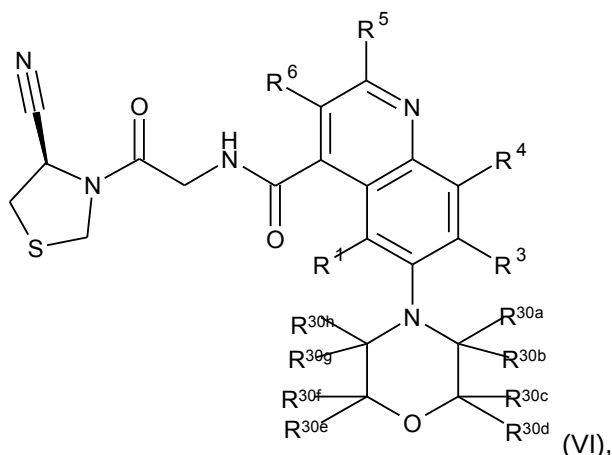
(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 113);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-метокси-3-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 151)

і їхніх фармацевтично прийнятних солей.

Е. R^2 являє собою морфолініл

У деяких варіантах здійснення в даному винаході представлені сполуки, які характеризуються структурою формули (VI),



і їхні фармацевтично прийнятні солі, де

R^1 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 незалежно вибрані з групи, що складається з водню, хлору, фтору й метилу;

R^{30a} і R^{30b} незалежно вибрані з групи, що складається з водню, C_{1-3} -залкілу, галоген- C_{1-3} -залкілу й C_{1-3} -залкокси- C_{1-3} -залкілу;

R^{30c} і R^{30d} незалежно вибрані з групи, що складається з водню, галогену, C_{1-3} -залкілу, галоген- C_{1-3} -залкілу, C_{1-3} -залкокси- C_{1-3} -залкілу й C_{1-3} -залкілсульфоніл- C_{1-3} -залкілу;

R^{30e} і R^{30f} незалежно вибрані з групи, що складається з водню, галогену, C_{1-3} -залкілу, галоген- C_{1-3} -залкілу, C_{1-3} -залкокси- C_{1-3} -залкілу й C_{1-3} -залкілсульфоніл- C_{1-3} -залкілу; і

R^{30g} і R^{30h} незалежно вибрані з групи, що складається з водню, C_{1-3} -залкілу, галоген- C_{1-3} -залкілу й C_{1-3} -залкокси- C_{1-3} -залкілу.

У деяких варіантах здійснення сполук, що характеризуються структурою формули (VI), один із замісників R^1 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 вибраний із групи, що складається з хлору, фтору й метилу, і вся решта замісників R^1 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 являє собою водень. В одному аспекті один із замісників R^1 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 являє собою хлор, і вся решта замісників R^1 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 являє собою водень. В іншому аспекті один із замісників R^1 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 являє собою фтор, і вся решта замісників R^1 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 являє собою водень. В іншому аспекті один із замісників R^1 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 являє собою метил, і вся решта замісників R^1 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 являє собою водень.

У деяких варіантах здійснення сполук, що характеризуються структурою формули (VI), всі з R^1 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 являють собою водень.

У деяких варіантах здійснення сполук, що характеризуються структурою формули (VI),

R^{30a} і R^{30b} незалежно вибрані з групи, що складається з водню, C_{1-2} -залкілу, галоген- C_{1-2} -залкілу й C_{1-2} -залкокси- C_{1-2} -залкілу;

R^{30c} і R^{30d} незалежно вибрані з групи, що складається з водню, галогену, C_{1-2} -залкілу, галоген- C_{1-2} -залкілу, C_{1-2} -залкокси- C_{1-2} -залкілу й C_{1-2} -залкілсульфоніл- C_{1-2} -залкілу;

R^{30e} і R^{30f} незалежно вибрані з групи, що складається з водню, галогену, C_{1-2} -залкілу, галоген- C_{1-2} -залкілу, C_{1-2} -залкокси- C_{1-2} -залкілу й C_{1-2} -залкілсульфоніл- C_{1-2} -залкілу; і

R^{30g} і R^{30h} незалежно вибрані з групи, що складається з водню, C_{1-2} -залкілу, галоген- C_{1-2} -залкілу й C_{1-2} -залкокси- C_{1-2} -залкілу.

У деяких варіантах здійснення сполуки й фармацевтично прийнятні солі вибрані з групи, що складається з

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-8-метил-6-морфолінохінолін-4-карбоксаміду (приклад 9);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-морфолінохінолін-4-карбоксаміду (приклад 67);

N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((2R,6S)-2,6-диметилморфоліно)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 68);

N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((R)-2-(фторметил)морфоліно)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 69);

N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((2R,6R)-2,6-диметилморфоліно)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 70);

N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((S)-2-(фторметил)морфоліно)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 71);

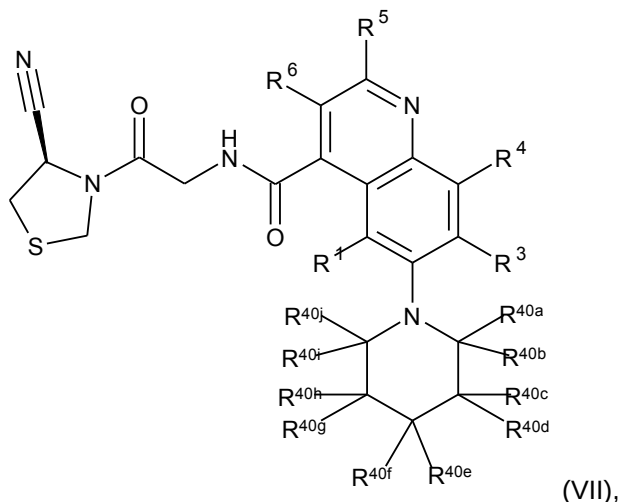
N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((R)-2-метилморфоліно)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 72);

N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((S)-2-метилморфоліно)-хінолін-4-карбоксаміду (приклад 80)

і їхніх фармацевтично прийнятних солей.

F. R² являє собою піперидин-1-іл

- 5 У деяких варіантах здійснення в даному винаході представлені сполуки, які характеризуються структурою формули (VII),



- 10 і їхні фармацевтично прийнятні солі, де
R¹, R³, R⁴, R⁵ і R⁶ незалежно вибрані з групи, що складається з водню, хлору, фтору й метилу;
R^{40a} і R^{40b} незалежно вибрані з групи, що складається з водню, C₁-залкілу й галоген-C₁-залкілу;
15 R^{40c} і R^{40d} незалежно вибрані з групи, що складається з водню, фтору, C₁-залкілу, галоген-C₁-залкілу й C₁-залкокси;
R^{40e} і R^{40f} незалежно вибрані з групи, що складається з водню, фтору, гідрокси, оксо, C₁-залкілу, галоген-C₁-залкілу, циклопропілу й C₁-залкокси;
R^{40g} і R^{40h} незалежно вибрані з групи, що складається з водню, фтору, C₁-залкілу, галоген-C₁-
20 залкілу й C₁-залкокси; і
R⁴⁰ⁱ і R^{40j} незалежно вибрані з групи, що складається з водню, C₁-залкілу й галоген-C₁-залкілу.
У деяких варіантах здійснення сполук, що характеризуються структурою формули (VII), один із замісників R¹, R³, R⁴, R⁵ і R⁶ вибраний із групи, що складається з хлору, фтору й метилу, і вся решта замісників R¹, R³, R⁴, R⁵ і R⁶ являє собою водень. В одному аспекті один із замісників R¹, R³, R⁴, R⁵ і R⁶ являє собою хлор, і вся решта замісників R¹, R³, R⁴, R⁵ і R⁶ являє собою водень. В іншому аспекті один із замісників R¹, R³, R⁴, R⁵ і R⁶ являє собою фтор, і вся решта замісників R¹, R³, R⁴, R⁵ і R⁶ являє собою водень. В іншому аспекті один із замісників R¹, R³, R⁴, R⁵ і R⁶ являє собою метил, і вся решта замісників R¹, R³, R⁴, R⁵ і R⁶ являє собою водень.
30 У деяких варіантах здійснення сполук, що характеризуються структурою формули (VII), всі з R¹, R³, R⁴, R⁵ і R⁶ являють собою водень.
У деяких варіантах здійснення сполук, що характеризуються структурою формули (VII),
R^{40a} і R^{40b} незалежно вибрані з групи, що складається з водню, C₁-залкілу й галоген-C₁-залкілу;
R^{40c} і R^{40d} незалежно вибрані з групи, що складається з водню, фтору, C₁-залкілу, галоген-C₁-
35 залкілу й C₁-залкокси;
R^{40e} і R^{40f} незалежно вибрані з групи, що складається з водню, фтору, гідрокси, C₁-залкілу, галоген-C₁-залкілу, циклопропілу й C₁-залкокси;
R^{40g} і R^{40h} незалежно вибрані з групи, що складається з водню, фтору, C₁-залкілу, галоген-C₁-залкілу й C₁-залкокси; і
40 R⁴⁰ⁱ і R^{40j} незалежно вибрані з групи, що складається з водню, C₁-залкілу й галоген-C₁-залкілу.
У деяких варіантах здійснення сполук, що характеризуються структурою формули (VII),
R^{40a} і R^{40b} незалежно вибрані з групи, що складається з водню, C₁-залкілу й галоген-C₁-
2алкілу;
R^{40c} і R^{40d} незалежно вибрані з групи, що складається з водню, фтору, C₁-залкілу, галоген-C₁-
45 залкілу й C₁-залкокси;

R^{40e} і R^{40f} незалежно вибрані з групи, що складається з водню, фтору, гідрокси, C_{1-2} алкілу, галоген- C_{1-2} алкілу й C_{1-2} алкокси;

R^{40g} і R^{40h} незалежно вибрані з групи, що складається з водню, фтору, C_{1-2} алкілу, галоген- C_{1-2} алкілу й C_{1-2} алкокси; і

5 R^{40i} і R^{40j} незалежно вибрані з групи, що складається з водню, C_{1-2} алкілу й галоген- C_{1-2} алкілу.

У деяких варіантах здійснення сполуки й фармацевтично прийнятні солі вибрані з групи, що складається з

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(4-метоксипіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 8);

10 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(4-метокси-4-метилпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 42);

(R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(4-фторпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 205);

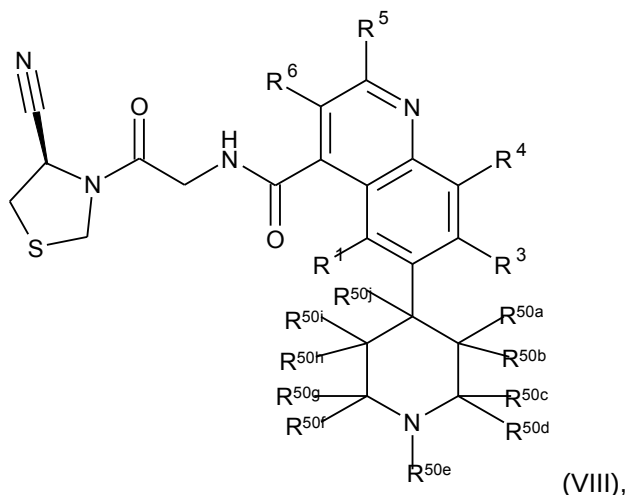
15 (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(4-оксипіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксаміду (приклад 230)

і їхніх фармацевтично прийнятних солей.

G. R^2 являє собою піперидин-4-іл

У деяких варіантах здійснення в даному винаході представлені сполуки, які характеризуються структурою формули (VIII),

20



і їхні фармацевтично прийнятні солі, де

25 R^1 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 незалежно вибрані з групи, що складається з водню, хлору, фтору й метилу;

R^{50a} і R^{50b} незалежно вибрані з групи, що складається з водню, фтору, C_{1-3} алкілу, галоген- C_{1-3} алкілу й C_{1-3} алкокси;

R^{50c} і R^{50d} незалежно вибрані з групи, що складається з водню, C_{1-3} алкілу й галоген- C_{1-3} алкілу, або разом являють собою оксо;

30 R^{50e} вибраний із групи, що складається з водню, C_{1-3} алкілу, галоген- C_{1-3} алкілу, C_{1-3} алкокси- C_{2-3} алкілу, C_{1-3} алкілкарбонілу й C_{3-6} циклоалкілкарбонілу;

R^{50f} і R^{50g} незалежно вибрані з групи, що складається з водню, C_{1-3} алкілу й галоген- C_{1-3} алкілу, або разом являють собою оксо;

35 R^{50h} і R^{50i} незалежно вибрані з групи, що складається з водню, фтору, C_{1-3} алкілу, галоген- C_{1-3} алкілу й C_{1-3} алкокси; і

R^{50j} вибраний із групи, що складається з водню і фтору.

У деяких варіантах здійснення сполук, що характеризуються структурою формули (VIII), один із замісників R^1 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 вибраний із групи, що складається з хлору, фтору й метилу, і вся решта замісників R^1 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 являє собою водень. В одному аспекті один із замісників R^1 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 являє собою хлор, і вся решта замісників R^1 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 являє собою водень. В іншому аспекті один із замісників R^1 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 являє собою фтор, і вся решта замісників R^1 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 являє собою водень. В іншому аспекті один із замісників R^1 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 являє собою метил, і вся решта замісників R^1 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 являє собою водень.

45 У деяких варіантах здійснення сполук, що характеризуються структурою формули (VIII), всі з R^1 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 являють собою водень.

У деяких варіантах здійснення сполук, що характеризуються структурою формули (VIII),
 R^1 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 незалежно вибрані з групи, що складається з водню, фтору й метилу;
 R^{50a} і R^{50b} незалежно вибрані з групи, що складається з водню, фтору, C_{1-2} алкілу, галоген- C_{1-2} алкілу й C_{1-2} алкокси;

R^{50c} і R^{50d} незалежно вибрані з групи, що складається з водню, C_{1-2} алкілу й галоген- C_{1-2} алкілу;

R^{50e} вибраний із групи, що складається з водню, C_{1-2} алкілу, галоген- C_{1-2} алкілу й C_{1-2} алкокси- C_{2-3} алкілу;

R^{50f} і R^{50g} незалежно вибрані з групи, що складається з водню, C_{1-2} алкілу й галоген- C_{1-2} алкілу;

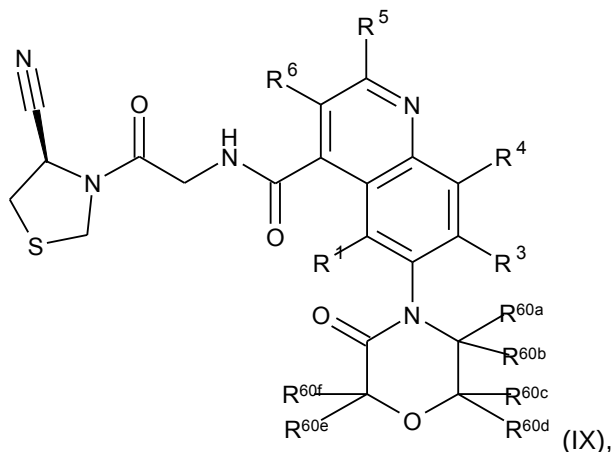
R^{50h} і R^{50i} незалежно вибрані з групи, що складається з водню, фтору, C_{1-2} алкілу, галоген- C_{1-2} алкілу й C_{1-2} алкокси; і

R^{50j} вибраний із групи, що складається з водню і фтору.

У деяких варіантах здійснення сполук, що характеризуються структурою формули (VIII), щонайменше один із R^{50a} , R^{50b} , R^{50h} , R^{50i} і R^{50j} являє собою фтор.

Н. R^2 являє собою 3-оксоморфолініл

У деяких варіантах здійснення в даному винаході представлені сполуки, які характеризуються структурою формули (IX),



і їхні фармацевтично прийнятні солі, де
 R^1 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 незалежно вибрані з групи, що складається з водню, хлору, фтору й метилу;

R^{60a} і R^{60b} незалежно вибрані з групи, що складається з водню і C_{1-3} алкілу;

R^{60c} і R^{60d} незалежно вибрані з групи, що складається з водню і C_{1-3} алкілу; і

R^{60e} і R^{60f} незалежно вибрані з групи, що складається з водню і C_{1-3} алкілу.

У деяких варіантах здійснення сполук, що характеризуються структурою формули (IX), один із замісників R^1 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 вибраний із групи, що складається з хлору, фтору й метилу, і вся решта замісників R^1 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 являє собою водень. В одному аспекті один із замісників R^1 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 являє собою хлор, і вся решта замісників R^1 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 являє собою водень. В іншому аспекті один із замісників R^1 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 являє собою фтор, і вся решта замісників R^1 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 являє собою водень. В іншому аспекті один із замісників R^1 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 являє собою метил, і вся решта замісників R^1 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 являє собою водень.

У деяких варіантах здійснення сполук, що характеризуються структурою формули (IX), всі з R^1 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 являють собою водень.

У деяких варіантах здійснення сполук, що характеризуються структурою формули (IX),

R^4 являє собою метил; і

всі з R^1 , R^3 , R^5 і R^6 являють собою водень.

У деяких варіантах здійснення сполук, що характеризуються структурою формули (IX),

R^1 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 незалежно вибрані з групи, що складається з водню, фтору й метилу;

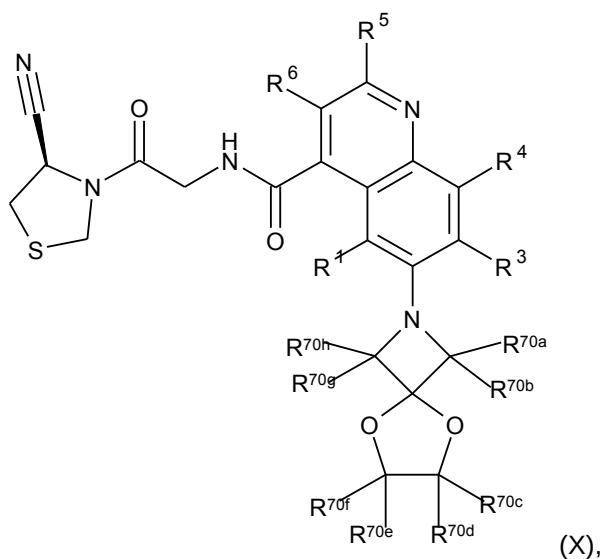
R^{60a} і R^{60b} незалежно вибрані з групи, що складається з водню і C_{1-2} алкілу;

R^{60c} і R^{60d} незалежно вибрані з групи, що складається з водню і C_{1-2} алкілу; і

R^{60e} і R^{60f} незалежно вибрані з групи, що складається з водню і C_{1-2} алкілу.

І. R^2 являє собою 5,8-діокса-2-азаспіро[3.4]октан-2-іл

У деяких варіантах здійснення в даному винаході представлені сполуки, які характеризуються структурою формули (X),



і їхні фармацевтично прийнятні солі, де
 5 R^1 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 незалежно вибрані з групи, що складається з водню, хлору, фтору й метилу;

R^{70a} і R^{70b} незалежно вибрані з групи, що складається з водню і C_{1-3} -алкілу;

R^{70c} і R^{70d} незалежно вибрані з групи, що складається з водню і C_{1-3} -алкілу;

R^{70e} і R^{70f} незалежно вибрані з групи, що складається з водню і C_{1-3} -алкілу; і

10 R^{70g} і R^{70h} незалежно вибрані з групи, що складається з водню і C_{1-3} -алкілу.

У деяких варіантах здійснення сполук, що характеризуються структурою формули (X), один із замісників R^1 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 вибраний із групи, що складається з хлору, фтору й метилу, і вся решта замісників R^1 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 являє собою водень. В одному аспекті один із замісників R^1 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 являє собою хлор, і вся решта замісників R^1 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 являє собою водень. В іншому аспекті один із замісників R^1 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 являє собою фтор, і вся решта замісників R^1 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 являє собою водень. В іншому аспекті один із замісників R^1 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 являє собою метил, і вся решта замісників R^1 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 являє собою водень.

У деяких варіантах здійснення сполук, що характеризуються структурою формули (X), всі з R^1 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 являють собою водень.

20 У деяких варіантах здійснення сполук, що характеризуються структурою формули (X),

R^1 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 незалежно вибрані з групи, що складається з водню, фтору й метилу;

R^{70a} і R^{70b} незалежно вибрані з групи, що складається з водню і C_{1-2} -алкілу;

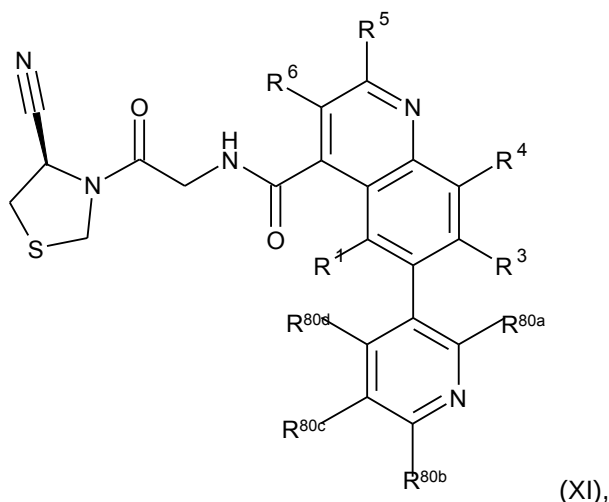
R^{70c} і R^{70d} незалежно вибрані з групи, що складається з водню і C_{1-2} -алкілу;

R^{70e} і R^{70f} незалежно вибрані з групи, що складається з водню і C_{1-2} -алкілу; і

25 R^{70g} і R^{70h} незалежно вибрані з групи, що складається з водню і C_{1-2} -алкілу.

J. R^2 являє собою піридин-3-іл

У деяких варіантах здійснення в даному винаході представлені сполуки, які характеризуються структурою формули (XI),



і їхні фармацевтично прийнятні солі, де
 R^1 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 незалежно вибрані з групи, що складається з водню, хлору, фтору й метилу;

R^{80a} вибраний із групи, що складається з водню, фтору, C_{1-3} алкілу, галоген- C_{1-3} алкілу й C_{1-3} алкокси;

R^{80b} вибраний із групи, що складається з водню, фтору, C_{1-3} алкілу, галоген- C_{1-3} алкілу й C_{1-3} алкокси;

R^{80c} вибраний із групи, що складається з водню, фтору, C_{1-3} алкілу, галоген- C_{1-3} алкілу й C_{1-3} алкокси; і

R^{80d} вибраний із групи, що складається з водню, фтору, C_{1-3} алкілу, галоген- C_{1-3} алкілу й C_{1-3} алкокси.

У деяких варіантах здійснення сполук, що характеризуються структурою формули (XI), один із замісників R^1 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 вибраний із групи, що складається з хлору, фтору й метилу, і вся решта замісників R^1 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 являє собою водень. В одному аспекті один із замісників R^1 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 являє собою хлор, і вся решта замісників R^1 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 являє собою водень. В іншому аспекті один із замісників R^1 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 являє собою фтор, і вся решта замісників R^1 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 являє собою водень. В іншому аспекті один із замісників R^1 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 являє собою метил, і вся решта замісників R^1 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 являє собою водень.

У деяких варіантах здійснення сполук, що характеризуються структурою формули (XI), всі з R^1 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 являють собою водень.

У деяких варіантах здійснення сполук, що характеризуються структурою формули (XI),

R^1 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 незалежно вибрані з групи, що складається з водню, фтору й метилу;

R^{80a} вибраний із групи, що складається з водню, фтору, C_{1-2} алкілу, галоген- C_{1-2} алкілу й C_{1-2} алкокси;

R^{80b} вибраний із групи, що складається з водню, фтору, C_{1-2} алкілу, галоген- C_{1-2} алкілу й C_{1-2} алкокси;

R^{80c} вибраний із групи, що складається з водню, фтору, C_{1-2} алкілу, галоген- C_{1-2} алкілу й C_{1-2} алкокси; і

R^{80d} вибраний із групи, що складається з водню, фтору, C_{1-2} алкілу, галоген- C_{1-2} алкілу й C_{1-2} алкокси.

У деяких варіантах здійснення сполука або фармацевтично прийнятна сіль являє собою (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(6-(дифторметил)піридин-3-іл)хінолін-4-карбоксамід (приклад 169) або його фармацевтично прийнятну сіль.

К. Додаткові варіанти здійснення

Будь-який варіант здійснення сполук, описаних у даному винаході, може бути об'єднаний із будь-яким іншим придатним варіантом здійснення, описаним у даному документі, з одержанням додаткових варіантів здійснення. Наприклад, якщо в одному варіанті здійснення окремо або разом описуються можливі групи для R^1 , R^3 , R^4 , R^5 і/або R^6 і окремий варіант здійснення описує можливі групи для R^2 , слід розуміти, що ці варіанти здійснення можуть бути об'єднані з одержанням додаткового варіанта здійснення, що описує можливі групи, описані для R^1 , R^3 , R^4 , R^5 і/або R^6 , разом із можливими групами, описаними для R^2 . Інакше кажучи, для будь-якого з варіантів здійснення сполук, описаних у даному винаході, замісник R^2 може бути таким, як визначено в будь-якому з варіантів здійснення R^2 , описаних нижче.

Сполуки за даним винаходом характеризуються фармацевтично прийнятною інгібувальною активністю FAP, вимірюваною, як описано для аналізу інгібування hFAP (стійкі зв'язувальні речовини), наведеного в прикладах нижче. В одному аспекті сполуки характеризуються інгібувальною активністю FAP за значень концентрації IC_{50} , що становлять менше ніж
 5 приблизно 100 нМ. В іншому аспекті сполуки характеризуються інгібувальною активністю FAP за значень концентрації IC_{50} , що становлять менше ніж приблизно 50 нМ. В іншому аспекті сполуки характеризуються інгібувальною активністю FAP за значень концентрації IC_{50} , що становлять менше ніж приблизно 10 нМ. В іншому аспекті сполуки характеризуються інгібувальною активністю FAP за значень концентрації IC_{50} , що становлять менше ніж приблизно 1 нМ.

10 У деяких варіантах здійснення сполуки за даним винаходом мають фармацевтично прийнятне значення pK_d поверхневого плазмонного резонансу (SPR), виміряне, як описано для аналізу SPR, наведеного в прикладах нижче. В одному аспекті сполуки характеризуються значенням поверхневого плазмонного резонансу (SPR) pK_d , що становить більше ніж приблизно 7. В іншому аспекті сполуки характеризуються значенням поверхневого плазмонного резонансу (SPR) pK_d , що становить більше ніж приблизно 8. В іншому аспекті сполуки характеризуються значенням SPR pK_d , що становить більше ніж приблизно 9. В іншому аспекті сполуки характеризуються значенням SPR pK_d , що становить більше ніж приблизно 10.

У деяких варіантах здійснення сполуки за даним винаходом характеризуються фармацевтично прийнятною селективністю щодо FAP відносно PREP, вимірюваною, як описано
 20 для аналізу інгібування hFAP (стійкі зв'язувальні речовини) й аналізу інгібування hPREP, наведених у прикладах нижче. В одному аспекті сполуки є щонайменше приблизно в 50 разів більш селективними щодо FAP відносно PREP. В іншому аспекті сполуки є щонайменше приблизно в 100 разів більш селективними щодо FAP відносно PREP. В іншому аспекті сполуки є щонайменше приблизно в 1000 разів більш селективними щодо FAP відносно PREP. В іншому
 25 аспекті сполуки є щонайменше приблизно в 10000 разів більш селективними щодо FAP відносно PREP. В іншому аспекті сполуки характеризуються значенням PREP IC_{50} , що становить більше ніж приблизно 0,1 мкМ. В іншому аспекті сполуки характеризуються значенням PREP IC_{50} , що становить більше ніж приблизно 1,0 мкМ. В іншому аспекті сполуки характеризуються значенням PREP IC_{50} , що становить більше ніж приблизно 10,0 мкМ.

30 У деяких варіантах здійснення сполуки за даним винаходом характеризуються фармацевтично прийнятною селективністю щодо FAP відносно DPP7, вимірюваною, як описано для аналізу інгібування hFAP (стійкі зв'язувальні речовини) й аналізу селективності DPP7, наведених у прикладах нижче. В одному аспекті сполуки є щонайменше приблизно в 50 разів більш селективними щодо FAP відносно DPP7. В іншому аспекті сполуки є щонайменше
 35 приблизно в 100 разів більш селективними щодо FAP відносно DPP7. В іншому аспекті сполуки є щонайменше приблизно в 1000 разів більш селективними щодо FAP відносно DPP7. В іншому аспекті сполуки є щонайменше приблизно в 10000 разів більш селективними щодо FAP відносно DPP7. В іншому аспекті сполуки характеризуються значенням IC_{50} щодо DPP7, яке становить більше ніж приблизно 0,1 мкМ. В іншому аспекті сполуки характеризуються значенням IC_{50} щодо DPP7, яке становить більше ніж приблизно 1 мкМ. В іншому аспекті сполуки характеризуються значенням IC_{50} щодо DPP7, яке становить більше ніж приблизно 10 мкМ.

У деяких варіантах здійснення сполуки за даним винаходом характеризуються фармацевтично прийнятною селективністю щодо FAP відносно DPP8 і/або DPP9, вимірюваною, як
 45 описано для аналізу інгібування hFAP (стійкі зв'язувальні речовини), аналізу селективності DPP8 і аналізу селективності DPP9, наведених у прикладах нижче. В одному аспекті сполуки є селективними щодо FAP відносно DPP8. В іншому аспекті сполуки є селективними щодо FAP відносно DPP9. В іншому аспекті сполуки є селективними щодо FAP відносно і DPP8, і DPP9. В одному аспекті сполуки є щонайменше приблизно в 50 разів більш селективними щодо FAP відносно DPP8 і/або DPP9. В іншому аспекті сполуки є щонайменше приблизно в 100 разів
 50 більш селективними щодо FAP відносно DPP8 і/або DPP9. В іншому аспекті сполуки є щонайменше приблизно в 500 разів більш селективними щодо FAP відносно DPP8 і/або DPP9. В іншому аспекті сполуки є щонайменше приблизно в 1000 разів більш селективними щодо FAP відносно DPP8 і/або DPP9. В іншому аспекті сполуки характеризуються значенням IC_{50} щодо DPP8 і/або DPP9, яке становить більше ніж приблизно 0,01 мкМ. В іншому аспекті сполуки характеризуються значенням IC_{50} щодо DPP8 і/або DPP9, яке становить більше ніж приблизно 0,1 мкМ. В іншому аспекті сполуки характеризуються значенням IC_{50} щодо DPP8 і/або DPP9, яке становить більше ніж приблизно 0,4 мкМ.

60 У деяких варіантах здійснення сполуки за даним винаходом характеризуються фармацевтично прийнятною метаболічною стабільністю, вимірюваною, як описано для аналізу

мікросом печінки людини (HLM), наведеного в прикладах нижче. В одному аспекті сполуки характеризуються значенням $HLM\ CL_{int}$, що становить менше ніж приблизно 300 мкл/хв./мг. В іншому аспекті сполуки характеризуються значенням $HLM\ CL_{int}$, що становить менше ніж приблизно 100 мкл/хв./мг. В іншому аспекті сполуки характеризуються значенням $HLM\ CL_{int}$, що становить менше ніж приблизно 50 мкл/хв./мг.

У деяких варіантах здійснення сполуки за даним винаходом характеризуються фармацевтично прийнятною метаболічною стабільністю, виміряною, як описано для аналізу гепатоцитів щура (гНер), наведеного в прикладах нижче. В одному аспекті сполуки характеризуються значенням $гНер\ CL_{int}$, що становить менше ніж приблизно 300 мкл/хв./ 10^6 клітин. В іншому аспекті сполуки характеризуються значенням $гНер\ CL_{int}$, що становить менше ніж приблизно 100 мкл/хв./ 10^6 клітин. В іншому аспекті сполуки характеризуються значенням $гНер\ CL_{int}$, що становить менше ніж приблизно 50 мкл/хв./ 10^6 клітин.

У деяких варіантах здійснення сполуки за даним винаходом характеризуються фармацевтично прийнятною власною проникністю Сасо-2 АВ, виміряною, як описано для аналізу власної проникності Сасо-2 АВ, наведеного в прикладах нижче. В одному аспекті сполуки характеризуються уявною власною проникністю Сасо-2, що становить щонайменше приблизно $0,1 \times 10^6$ см/с. В іншому аспекті сполуки характеризуються уявною власною проникністю Сасо-2, що становить щонайменше приблизно $0,5 \times 10^6$ см/с. В іншому аспекті сполуки характеризуються уявною власною проникністю Сасо-2, що становить щонайменше приблизно 1×10^6 см/с.

У деяких варіантах здійснення сполуки за даним винаходом характеризуються фармацевтично прийнятною двоспрямованою уявною проникністю Сасо-2 (АВВА) від А до В, виміряною, як описано для аналізу двоспрямованої уявної проникності Сасо-2 (АВВА) від А до В, наведеного в прикладах нижче. В одному аспекті сполуки характеризуються двоспрямованою уявною проникністю Сасо-2 (АВВА) від А до В, що становить щонайменше приблизно $0,1 \times 10^6$ см/с. В іншому аспекті сполуки характеризуються двоспрямованою уявною проникністю Сасо-2 (АВВА) від А до В, що становить щонайменше приблизно $0,25 \times 10^6$ см/с. В іншому аспекті сполуки характеризуються двоспрямованою уявною проникністю Сасо-2 (АВВА) від А до В, що становить щонайменше приблизно $0,5 \times 10^6$ см/с.

У деяких варіантах здійснення сполуки за даним винаходом характеризуються фармацевтично прийнятною кінетичною розчинністю, виміряною, як описано для аналізу кінетичної розчинності, наведеного в прикладах нижче. В одному аспекті сполуки характеризуються кінетичною розчинністю, що становить щонайменше приблизно 1 мкМ. В іншому аспекті сполуки характеризуються кінетичною розчинністю, що становить щонайменше приблизно 10 мкМ. В іншому аспекті сполуки характеризуються кінетичною розчинністю, що становить щонайменше приблизно 25 мкМ. В іншому аспекті сполуки характеризуються кінетичною розчинністю, що становить щонайменше приблизно 50 мкМ.

L. Солі

Сполуки за даним винаходом можуть знаходитися в сольовій формі або відмінній від сольової формі (тобто у вигляді вільної основи), і даний винахід передбачає як сольові форми, так і відмінні від сольової форми. Сполуки можуть утворювати солі приєднання кислоти або солі приєднання основи. Загалом сіль приєднання кислоти може бути одержана із застосуванням різних неорганічних або органічних кислот. Такі солі, як правило, можуть бути утворені, наприклад, за допомогою змішування сполуки з кислотою (наприклад, стехіометричною кількістю кислоти) із застосуванням різних способів, відомих із рівня техніки. Дане змішування може відбуватися у воді, органічному розчиннику (наприклад, етері, етилацетаті, етанолі, метанолі, ізопропанолі або ацетонітрилі) або у водній/органічній суміші. В іншому аспекті солі приєднання кислоти являють собою, наприклад, трифторацетатну сіль, мурашинокислу сіль, оцтовокислу сіль або хлористоводневу сіль. Загалом сіль приєднання основи може бути одержана із застосуванням різних неорганічних або органічних основ, наприклад, солі лужного або лужноземельного металу, наприклад, солі натрію, кальцію або магнію, або солей інших металів, наприклад, солі калію або цинку, або амонійної солі, або солі з органічною основою, наприклад, метиламіну, диметиламіну, триметиламіну, піперидину або морфоліну. Фахівцю у даній галузі техніки будуть відомі загальні принципи й методики одержання фармацевтичних солей, такі як описані, наприклад, у J Pharm Sci. 1977 66, 1. Приклади фармацевтично прийнятних солей також описані в "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use", Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Вайнхайм, Німеччина, 2002).

M. Ізомери

Сполуки й солі за даним винаходом можуть існувати в одній або декількох геометричних, оптичних, енантімерних і діастереомерних формах, в тому числі без обмеження цис- і транс-

формах, E- й Z-формах і R-, S- і мезо-формах. Якщо не вказане інше, посилання на певну сполуку включає всі такі ізомерні форми, в тому числі їхні рацемічні та інші суміші. За потреби такі ізомери можуть бути виділені з їхніх сумішей шляхом застосування або адаптації відомих способів (наприклад, хроматографічних методик і методик перекристалізації). За потреби такі ізомери можуть бути одержані шляхом застосування або адаптації відомих способів. У деяких варіантах здійснення окремих стереоізомер одержують за допомогою виділення його із суміші ізомерів (наприклад, рацемату) із застосуванням, наприклад, хірального хроматографічного розділення. В інших варіантах здійснення окремих стереоізомер одержують шляхом прямого синтезу, наприклад, із хірального вихідного матеріалу.

Конкретний енантіомер сполуки, описаної в даному документі, може бути більш активним, ніж інші енантіомери тієї самої сполуки. В одному варіанті здійснення сполука або її фармацевтично прийнятна сіль являє собою окремих енантіомер, що знаходиться в енантіомерному надлишку (%ee), що становить ≥ 90 , ≥ 95 %, ≥ 96 %, ≥ 97 , ≥ 98 % або ≥ 99 %. В одному аспекті окремих енантіомер присутній в енантіомерному надлишку (%ee), що становить ≥ 99 %.

В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується фармацевтичної композиції, що містить сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль, яка являє собою окремих енантіомер, що знаходиться в енантіомерному надлишку (%ee), який становить ≥ 90 , ≥ 95 %, ≥ 96 %, ≥ 97 , ≥ 98 % або ≥ 99 %, або його фармацевтично прийнятну сіль, у поєднанні з однією або декількома фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами. В одному аспекті окремих енантіомер присутній в енантіомерному надлишку (%ee), що становить ≥ 99 %.

N. Додаткові форми

Сполуки й солі за даним винаходом можуть знаходитися в різних таутомерних формах, і даний опис охоплює всі такі таутомерні форми. "Таутомери" являють собою структурні ізомери, які знаходяться в рівновазі в результаті міграції атома водню.

Сполуки за даним винаходом і їхні фармацевтично прийнятні солі можуть знаходитися як у формах сольватів (таких як гідрати), так і в несольватованих формах, і даний опис охоплює всі такі сольвати.

Сполуки за даним винаходом і їхні фармацевтично прийнятні солі можуть знаходитися в кристалічній або аморфній формі, і даний опис охоплює всі такі форми.

Сполуки й солі за даним винаходом можуть бути ізотопно міченими (або "радіоізотопно міченими"). У таких випадках один або декілька атомів замінені атомом з атомною масою або масовим числом, відмінними від атомної маси або масового числа, що зазвичай зустрічаються в природі. Даний опис охоплює ізотопно мічені форми сполук, розкритих у даному документі. Приклади ізотопів, які можуть бути включені, передбачають ^2H (також позначається як "D", дейтерій), ^3H (також позначається як "T", тритій), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O й ^{36}Cl . Ізотоп, який застосовується, буде залежати від конкретного застосування цієї радіоізотопно міченої похідної. Наприклад, ^3H або ^{14}C часто є придатними для мічення рецептора й конкурентних аналізів *in vitro*. ^{11}C часто є придатним для застосувань, призначених для радіовізуалізації. У деяких варіантах здійснення радіонуклід являє собою ^3H . У деяких варіантах здійснення радіонуклід являє собою ^{14}C . У деяких варіантах здійснення радіонуклід являє собою ^{11}C .

O. Проміжні сполуки

У деяких варіантах здійснення в даному винаході представлені додаткові сполуки, які є придатними як проміжні сполуки, для одержання сполук за даним винаходом і їхніх фармацевтично прийнятних солей.

III. Способи застосування

Розкриті сполуки за даним винаходом і їхні фармацевтично прийнятні солі є інгібіторами активності білка активації пролілендопептидази фібробластів (FAP). FAP являє собою ендопептидазу, яка ферментативно розщеплює субстрати, які беруть участь у метаболізмі глюкози й ліпідів, фібринолізі й продукуванні колагену.

Вважається, що FAP розщеплює та інактивує фактор росту фібробластів людини 21 (FGF-21) (Biochem J 2016, 473, 605), білок, що бере участь у регуляції метаболізму глюкози й ліпідів. Передбачається, що інгібування FAP збільшує рівні ендogenous FGF-21 і передачу сигналів і зумовлює, наприклад, зменшення стеатозу, покращення чутливості до інсуліну, покращення толерантності до глюкози, зниження маси тіла й/або зниження смертності від серцево-судинних захворювань.

Також вважається, що FAP розщеплює $\alpha 2$ -антиплазміну людини ($\alpha 2\text{AP}$) [Blood 2004 103, 3783], білок, що бере участь у регуляції фіброзу й фібринолізу. Відновлення тканин включає коагуляцію, що зумовлює відкладення фібрину. Фібрин тромбу зазвичай піддається лізису, загалом плазміном, під час перетворення його з неактивної форми (плазміногену) активаторами

плазміногену. Фібриноліз інгібується інгібітором активатора плазміногену-1 (PAI-1), інгібітором активатора плазміногену-2 (PAI-2) і $\alpha 2AP$ [Experimental & Molecular Medicine 2020, 52, 367], кожний з яких індукується травмою тканини. FAP перетворює $\alpha 2AP$ на більш активну форму, яка знижує активність плазміну й збільшує відкладення фібрину в місці пошкодження.

5 Передбачається, що інгібування FAP посилює фібриноліз і покращує регенерацію тканин у місці пошкодження [J Thromb Haemost 2013, 11, 2029; Proteomics Clin. Appl. 2014, 8, 454].

Також вважається, що FAP сприяє продукуванню і відкладенню колагену й відіграє роль у посиленні фіброзу завдяки зміненому обороту позаклітинного матриксу (ECM) [J Biol Chem 2016, 8, 291]. Передбачається, що інгібування FAP зумовлює зменшення відкладення колагену й зменшення запалення [Inflamm Bowel Dis. 2018, 18, 332].

3 огляду на вищевикладене передбачається, що інгібування FAP сукупно зменшує фіброз і запалення завдяки зниженню активності зірчастих клітин печінки й посиленню фібринолізу і додатково забезпечує позитивні метаболічні ефекти завдяки посиленню передачі сигналів FGF21 і покращеній толерантності до глюкози.

15 Відповідно, у деяких варіантах здійснення даного винаходу представлений спосіб лікування або попередження FAP-опосередкованого стану у суб'єкта, який потребує цього, шляхом уведення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі.

У деяких варіантах здійснення в даному винаході представлений спосіб лікування або попередження стану, що характеризується надекспресією FAP у суб'єкта, який потребує цього, шляхом уведення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі.

У деяких варіантах здійснення в даному винаході представлений спосіб лікування або попередження захворювання печінки у суб'єкта, який потребує цього, шляхом уведення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі. В одному аспекті захворювання печінки являє собою жирову хворобу печінки. В іншому аспекті захворювання печінки являє собою неалкогольну жирову хворобу печінки (NAFLD). В іншому аспекті NAFLD вибрана із групи, що складається з ізольованого стеатозу, неалкогольного стеатогепатиту (NASH), фіброзу печінки й цирозу. В іншому аспекті захворювання печінки являє собою термінальну стадію захворювання печінки. В іншому аспекті суб'єкт також страждає від одного або декількох станів, вибраних із групи, що складається з ожиріння, дисліпідемії, інсулінорезистентності, діабету 2 типу й ниркової недостатності, або сприйнятливий до них.

У деяких варіантах здійснення в даному винаході представлений спосіб лікування захворювання печінки у суб'єкта, який потребує цього, шляхом уведення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі, де суб'єкт характеризується індексом маси тіла (BMI), що становить від 27 kg/m^2 до 40 kg/m^2 . В одному аспекті суб'єкт характеризується BMI, що становить від 30 kg/m^2 до 39,9 kg/m^2 . В іншому аспекті суб'єкт характеризується BMI, що становить щонайменше 40 kg/m^2 . В іншому аспекті суб'єкт характеризується надмірною вагою. В іншому аспекті суб'єкт характеризується ожирінням. В іншому аспекті захворювання печінки являє собою NAFLD. В іншому аспекті захворювання печінки являє собою NASH. В іншому аспекті захворювання печінки являє собою фіброз печінки. В іншому аспекті захворювання печінки являє собою цироз.

У деяких варіантах здійснення в даному винаході представлений спосіб лікування захворювання печінки у суб'єкта, який потребує цього, шляхом уведення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі, де суб'єкт також страждає від дисліпідемії або сприйнятливий до неї. В іншому аспекті захворювання печінки являє собою NAFLD. В іншому аспекті захворювання печінки являє собою NASH. В іншому аспекті захворювання печінки являє собою фіброз печінки. В іншому аспекті захворювання печінки являє собою цироз.

У деяких варіантах здійснення в даному винаході представлений спосіб лікування захворювання печінки у суб'єкта, який потребує цього, шляхом уведення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі, де суб'єкт також страждає від інсулінорезистентності або сприйнятливий до неї. В іншому аспекті захворювання печінки являє собою NAFLD. В іншому аспекті захворювання печінки являє собою NASH. В іншому аспекті захворювання печінки являє собою фіброз печінки. В іншому аспекті захворювання печінки являє собою цироз.

У деяких варіантах здійснення в даному винаході представлений спосіб лікування захворювання печінки у суб'єкта, який потребує цього, шляхом уведення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі, де

суб'єкт також страждає від щонайменше одного з діабету 2 типу й ниркової недостатності або сприйнятливий до них. В іншому аспекті захворювання печінки являє собою NAFLD. В іншому аспекті захворювання печінки являє собою NASH. В іншому аспекті захворювання печінки являє собою фіброз печінки. В іншому аспекті захворювання печінки являє собою цироз.

5 У деяких варіантах здійснення в даному винаході представлений спосіб лікування захворювання печінки у суб'єкта, який потребує цього, шляхом уведення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі, де суб'єкт також страждає від діабету 2 типу або сприйнятливий до нього. В іншому аспекті захворювання печінки являє собою NAFLD. В іншому аспекті захворювання печінки являє собою NASH. В іншому аспекті захворювання печінки являє собою фіброз печінки. В іншому аспекті захворювання печінки являє собою цироз.

10 У деяких варіантах здійснення в даному винаході представлений спосіб лікування захворювання печінки у суб'єкта, який потребує цього, шляхом уведення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі, де суб'єкт також страждає від ниркової недостатності або сприйнятливий до неї. В іншому аспекті захворювання печінки являє собою NAFLD. В іншому аспекті захворювання печінки являє собою NASH. В іншому аспекті захворювання печінки являє собою фіброз печінки. В іншому аспекті захворювання печінки являє собою цироз.

15 У деяких варіантах здійснення в даному винаході представлений спосіб зниження кількості жиру в печінці у суб'єкта, який потребує цього, шляхом уведення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі. В одному аспекті суб'єкт страждає від NAFLD або сприйнятливий до неї. В іншому аспекті суб'єкт страждає від NASH або сприйнятливий до нього. В іншому аспекті суб'єкт страждає від фіброзу печінки або сприйнятливий до нього. В іншому аспекті суб'єкт страждає від цирозу або сприйнятливий до нього. В іншому аспекті суб'єкт також страждає від одного або декількох станів, вибраних із групи, що складається з ожиріння, дисліпідемії, інсулінорезистентності, діабету 2 типу й ниркової недостатності, або сприйнятливий до них.

20 У деяких варіантах здійснення в даному винаході представлений спосіб лікування або попередження неалкогольної жирової хвороби печінки (NAFLD) у суб'єкта, який потребує цього, шляхом уведення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі. В одному аспекті NAFLD являє собою 1 стадію NAFLD. В іншому аспекті NAFLD являє собою 2 стадію NAFLD. В іншому аспекті NAFLD являє собою 3 стадію NAFLD. В іншому аспекті NAFLD являє собою 4 стадію NAFLD. Див., наприклад, ["The Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases", *Hepatology*, 2018, Vol. 67, No. 1]. В іншому аспекті суб'єкт також страждає від одного або декількох станів, вибраних із групи, що складається з ожиріння, дисліпідемії, інсулінорезистентності, діабету 2 типу й ниркової недостатності, або сприйнятливий до них.

30 У деяких варіантах здійснення в даному винаході представлений спосіб лікування або попередження неалкогольного стеатогепатиту (NASH) у суб'єкта, який потребує цього, шляхом уведення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі. В одному аспекті NASH являє собою 1 стадію NASH. В іншому аспекті NASH являє собою 2 стадію NASH. В іншому аспекті NASH являє собою 3 стадію NASH. В іншому аспекті NASH являє собою 4 стадію NASH. В іншому аспекті суб'єкт також страждає від одного або декількох станів, вибраних із групи, що складається з ожиріння, дисліпідемії, інсулінорезистентності, діабету 2 типу й ниркової недостатності, або сприйнятливий до них.

45 У деяких варіантах здійснення в даному винаході представлений спосіб лікування або попередження фіброзу печінки у суб'єкта, який потребує цього, шляхом уведення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі. В одному аспекті суб'єкт страждає від 3 стадії фіброзу печінки. В іншому аспекті суб'єкт також страждає від одного або декількох станів, вибраних із групи, що складається з ожиріння, дисліпідемії, інсулінорезистентності, діабету 2 типу й ниркової недостатності, або сприйнятливий до них.

50 У деяких варіантах здійснення в даному винаході представлений спосіб лікування або попередження цирозу у суб'єкта, який потребує цього, шляхом уведення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі. В одному аспекті суб'єкт страждає від F4 стадії цирозу. В іншому аспекті суб'єкт також страждає від одного або декількох станів, вибраних із групи, що складається з ожиріння, дисліпідемії, інсулінорезистентності, діабету 2 типу й ниркової недостатності, або сприйнятливий до них.

60 У деяких варіантах здійснення в даному винаході представлений спосіб лікування або

попередження цукрового діабету 2 типу у суб'єкта, який потребує цього, шляхом уведення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі. В одному аспекті суб'єкт є суб'єктом, який страждає від діабетичної хвороби нирок. В іншому аспекті суб'єкт страждає від ниркової недостатності. В іншому аспекті введення сполуки є доповненням до режиму харчування і фізичного навантаження. В іншому аспекті введення сполуки також знижує вагу тіла й/або лікує ожиріння. В іншому аспекті суб'єкт характеризується BMI, що становить від 27 кг/м^2 до 40 кг/м^2 . В іншому аспекті суб'єкт характеризується BMI, що становить від 30 кг/м^2 до $39,9 \text{ кг/м}^2$. В іншому аспекті суб'єкт характеризується BMI, що становить щонайменше 40 кг/м^2 . В іншому аспекті суб'єкт характеризується надмірною вагою. В іншому аспекті суб'єкт характеризується ожирінням.

У деяких варіантах здійснення в даному винаході представлений спосіб покращення глікемічного контролю у суб'єкта, який потребує цього, шляхом уведення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі. В одному аспекті суб'єкт є суб'єктом, який страждає від цукрового діабету 2 типу. В іншому аспекті суб'єкт є суб'єктом, який страждає від діабетичної хвороби нирок. В іншому аспекті суб'єкт страждає від ниркової недостатності. В іншому аспекті введення сполуки є доповненням до режиму харчування і фізичного навантаження. В іншому аспекті введення сполуки також знижує вагу тіла й/або лікує ожиріння. В іншому аспекті суб'єкт характеризується BMI, що становить від 27 кг/м^2 до 40 кг/м^2 . В іншому аспекті суб'єкт характеризується BMI, що становить від 30 кг/м^2 до $39,9 \text{ кг/м}^2$. В іншому аспекті суб'єкт характеризується BMI, що становить щонайменше 40 кг/м^2 . В іншому аспекті суб'єкт характеризується надмірною вагою. В іншому аспекті суб'єкт характеризується ожирінням.

У деяких варіантах здійснення в даному винаході представлений спосіб покращення глікемічного контролю у суб'єкта із цукровим діабетом 2 типу й діабетичною хворобою нирок шляхом уведення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі. В одному аспекті введення сполуки є доповненням до режиму харчування і фізичного навантаження. В іншому аспекті введення сполуки також знижує вагу тіла й/або лікує ожиріння. В іншому аспекті суб'єкт характеризується BMI, що становить від 27 кг/м^2 до 40 кг/м^2 . В іншому аспекті суб'єкт характеризується BMI, що становить від 30 кг/м^2 до $39,9 \text{ кг/м}^2$. В іншому аспекті суб'єкт характеризується BMI, що становить щонайменше 40 кг/м^2 . В іншому аспекті суб'єкт характеризується надмірною вагою. В іншому аспекті суб'єкт характеризується ожирінням.

У деяких варіантах здійснення в даному винаході представлений спосіб покращення глікемічного контролю у суб'єкта із цукровим діабетом 2 типу й нирковою недостатністю шляхом уведення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі. В одному аспекті введення сполуки є доповненням до режиму харчування і фізичного навантаження. В іншому аспекті введення сполуки також знижує вагу тіла й/або лікує ожиріння. В іншому аспекті суб'єкт характеризується BMI, що становить від 27 кг/м^2 до 40 кг/м^2 . В іншому аспекті суб'єкт характеризується BMI, що становить від 30 кг/м^2 до $39,9 \text{ кг/м}^2$. В іншому аспекті суб'єкт характеризується BMI, що становить щонайменше 40 кг/м^2 . В іншому аспекті суб'єкт характеризується надмірною вагою. В іншому аспекті суб'єкт характеризується ожирінням.

У деяких варіантах здійснення в даному винаході представлений спосіб лікування або попередження інсулінорезистентності у суб'єкта шляхом уведення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі. В іншому аспекті суб'єкт є суб'єктом, який страждає від цукрового діабету 2 типу. В іншому аспекті суб'єкт є суб'єктом, який страждає від діабетичної хвороби нирок. В іншому аспекті суб'єкт страждає від ниркової недостатності. Інсулінорезистентність може бути вимірною, наприклад, із використанням гомеостатичної моделі оцінки інсулінорезистентності (HOMA-IR) і/або індексу MATSUDA. HOMA-IR пояснюється, наприклад, у Diabetologia 1985, 28, 412, який включений у даний документ за допомогою посилання у всій своїй повноті. Індекс MATSUDA пояснюється, наприклад, у Diabetes Care 1999, 22, 1462, який включений у даний документ за допомогою посилання у всій своїй повноті.

У деяких варіантах здійснення в даному винаході представлений спосіб лікування або попередження порушення толерантності до глюкози у суб'єкта, який потребує цього, шляхом уведення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі. В одному аспекті суб'єкт є суб'єктом, який страждає від цукрового діабету 2 типу. В іншому аспекті суб'єкт є суб'єктом, який страждає від діабетичної хвороби нирок. В іншому аспекті суб'єкт страждає від ниркової недостатності.

У деяких варіантах здійснення в даному винаході представлений спосіб лікування серцево-

судинного стану у суб'єкта, який потребує лікування, шляхом уведення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі. В одному аспекті серцево-судинний стан вибраний із групи, що складається із серцевої недостатності, кардіоміопатії, атеросклерозу, венозної тромбоемболії й фібриляції передсердь.

5 В одному аспекті серцево-судинний стан являє собою серцеву недостатність. В іншому аспекті серцево-судинний стан являє собою серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду (HFrEF). В іншому аспекті серцево-судинний стан являє собою кардіоміопатію. В іншому аспекті кардіоміопатія вибрана з групи, що складається з гіпертрофічної кардіоміопатії, дилатаційної кардіоміопатії, рестриктивної кардіоміопатії, гіпертрофічної кардіоміопатії, ішемічної

10 кардіоміопатії, дилатаційної кардіоміопатії та ідіопатичної кардіоміопатії. В іншому аспекті серцево-судинний стан являє собою атеросклероз. В іншому аспекті серцево-судинний стан являє собою венозну тромбоемболію. В іншому аспекті серцево-судинний стан являє собою фібриляцію передсердь.

У деяких варіантах здійснення в даному винаході представлений спосіб лікування ожиріння або стану, пов'язаного з ожирінням, у суб'єкта, який потребує цього, шляхом уведення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі. В одному аспекті стан, пов'язаний з ожирінням, являє собою метаболічний стан, пов'язаний з ожирінням. В іншому аспекті стан, пов'язаний з ожирінням, вибраний із групи, що складається з інсулінорезистентності, переддіабету, цукрового діабету 2 типу, порушення

20 толерантності до глюкози, підвищеного рівня глюкози натще й типів глюкагономи. В іншому аспекті стан, пов'язаний з ожирінням, являє собою дисліпідемію. В іншому аспекті стан, пов'язаний з ожирінням, являє собою серцево-судинний стан, вибраний із групи, що складається із серцевої недостатності, кардіоміопатії, атеросклерозу, венозної тромбоемболії і фібриляції передсердь. В іншому аспекті стан, пов'язаний з ожирінням, являє собою захворювання нирок.

У деяких варіантах здійснення в даному винаході представлений спосіб зниження ваги тіла у суб'єкта, який потребує цього, шляхом уведення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі. В одному аспекті суб'єкт є суб'єктом, який страждає від цукрового діабету 2 типу. В іншому аспекті суб'єкт є суб'єктом, який

30 страждає від діабетичної хвороби нирок. В іншому аспекті суб'єкт страждає від ниркової недостатності. В іншому аспекті введення сполуки є доповненням до режиму харчування і фізичного навантаження. В іншому аспекті введення сполуки також знижує вагу тіла й/або лікує ожиріння. В іншому аспекті суб'єкт характеризується BMI, що становить від 27 кг/м² до 40 кг/м². В іншому аспекті суб'єкт характеризується BMI, що становить від 30 кг/м² до 39,9 кг/м². В іншому аспекті суб'єкт характеризується BMI, що становить щонайменше 40 кг/м². В іншому аспекті суб'єкт характеризується надмірною вагою. В іншому аспекті суб'єкт характеризується ожирінням. В іншому аспекті вага суб'єкта знижується, наприклад, на щонайменше приблизно 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 % або 40 %.

У деяких варіантах здійснення в даному винаході представлений спосіб зниження вмісту жиру в організмі у суб'єкта, який потребує лікування, шляхом уведення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі. В іншому аспекті суб'єкт є суб'єктом, який страждає від цукрового діабету 2 типу. В іншому аспекті суб'єкт є суб'єктом, який страждає від діабетичної хвороби нирок. В іншому аспекті суб'єкт

45 страждає від ниркової недостатності. В іншому аспекті введення сполуки є доповненням до режиму харчування і фізичного навантаження. В іншому аспекті введення сполуки також знижує вагу тіла й/або лікує ожиріння. В іншому аспекті суб'єкт характеризується BMI, що становить від 27 кг/м² до 40 кг/м². В іншому аспекті суб'єкт характеризується BMI, що становить від 30 кг/м² до 39,9 кг/м². В іншому аспекті суб'єкт характеризується BMI, що становить щонайменше 40 кг/м². В іншому аспекті суб'єкт характеризується надмірною вагою. В іншому аспекті суб'єкт характеризується ожирінням. В іншому аспекті жир являє собою жир у печінці.

У деяких варіантах здійснення в даному винаході представлений спосіб лікування або попередження фіброзу у суб'єкта, який потребує цього, шляхом уведення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі. В одному аспекті фіброз являє собою інтерстиціальне захворювання легені. В іншому аспекті

55 фіброз являє собою інтерстиціальне захворювання легені з прогресуючим фіброзом. В іншому аспекті інтерстиціальне захворювання легені являє собою фіброз легень. В іншому аспекті інтерстиціальне захворювання легені являє собою ідіопатичний фіброз легень (IPF).

У деяких варіантах здійснення в даному винаході представлений спосіб стимулювання ремоделювання тканини у суб'єкта, який потребує цього, шляхом уведення суб'єкту

60 терапевтично ефективної кількості сполуки за даним винаходом або її фармацевтично

прийнятної солі. В одному аспекті суб'єкт переніс пошкодження серцевої тканини через інфаркт міокарда.

У деяких варіантах здійснення в даному винаході представлений спосіб стимулювання загоєння ран і/або зниження утворення спайок у суб'єкта, який потребує цього, шляхом введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі. В одному аспекті введення сполуки сприяє загоєнню ран і/або зниженню утворення спайок завдяки підвищеному фібринолізу.

У деяких варіантах здійснення в даному винаході представлений спосіб лікування або попередження келоїдного порушення у суб'єкта, який потребує цього, шляхом введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі. В одному аспекті келоїдне порушення вибрано з групи, що складається з утворення рубців, келоїдних пухлин і келоїдних рубців.

У деяких варіантах здійснення в даному винаході представлений спосіб лікування або попередження запалення у суб'єкта, який потребує цього, шляхом введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі. В одному аспекті запалення являє собою хронічне запалення. В одному аспекті хронічне запалення вибрано з групи, що складається з ревматоїдного артрити, остеоартрити й хвороби Крона. В іншому аспекті хронічне запалення являє собою ревматоїдний артрит.

У деяких варіантах здійснення в даному винаході представлений спосіб лікування раку у суб'єкта, який потребує лікування, шляхом введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі. В одному аспекті рак вибраний із групи, що складається з раку молочної залози, раку підшлункової залози, раку тонкої кишки, раку товстої кишки, раку прямої кишки, раку легені, раку голови й шиї, раку яєчників, гепатоцелюлярної карциноми, раку стравоходу, раку гіпофаринксу, раку носоглотки, раку гортані, клітин мієломи, раку сечового міхура, холангіоцелюлярної карциноми, світлоклітинної карциноми нирки, нейроендокринної пухлини, онкогенної остеомалії, саркоми, CUP (карциноми невідомого первинного походження), карциноми щитоподібної залози, десмоїдних пухлин, гліоми, астроцитоми, карциноми шийки матки й раку передміхурової залози. В іншому аспекті рак являє собою гепатоцелюлярну карциному.

Суб'єктом, який підлягає лікуванню, як правило, буде людина або ссавець, відмінний від людини, зокрема людина. Придатні суб'єкти можуть також включати домашніх або диких тварин; тварин-компаньйонів (включаючи собак, котів тощо); сільськогосподарських тварин (включаючи коней, корів та інших жуйних тварин, свиней, свійську птицю, кроликів тощо); приматів (включаючи мавп, таких як макаки-резуси, яванські макаки (також відомі як крабоїдні або довгохвости), ігрунки, тамарини, шимпанзе, макаки тощо) і гризунів (включаючи щурів, мишей, піщанок, морських свинок тощо).

У деяких варіантах здійснення в даному винаході представлені сполуки за даним винаходом або їхні фармацевтично прийнятні солі для застосування як лікарських препаратів.

Як обговорювалося вище, у деяких варіантах здійснення в даному винаході представлене застосування сполук формули I або їхніх фармацевтично прийнятних солей для лікування або попередження FAP-опосередкованого стану.

Як обговорювалося вище, у деяких варіантах здійснення в даному винаході представлене застосування сполук формули I або їхніх фармацевтично прийнятних солей для виготовлення лікарських препаратів, призначених для лікування або попередження FAP-опосередкованого стану.

IV. Комбінація видів терапії і комбінації з фіксованою дозою

Сполуки за даним винаходом можуть застосовуватися в способах, описаних вище, або як окремі фармакологічні засоби, або в комбінації з іншими фармакологічними засобами або методиками. Такі види комбінованої терапії можуть здійснюватися шляхом одночасного, послідовного або роздільного дозування окремих компонентів лікування. У таких комбінованих видах терапії (і відповідних комбінованих продуктах) застосовуються сполуки за даним винаходом у діапазоні дозувань, описаному у даній заявці, й інший(-і) фармакологічний(-і) засіб(засоби), як правило, у схваленому для нього(них) діапазоні(-ах) дозувань.

У деяких варіантах здійснення в даному винаході представлена комбінація, придатна для застосування в лікуванні стану, вибраного з раніше обговорюваних станів, де комбінація містить сполуку за даним винаходом або її фармацевтично прийнятну сіль і інгібітор натрій-глюкозного транспортного білка-2 (SGLT2). В одному аспекті інгібітор SGLT2 вибраний із групи, що складається з канагліфлозину, дапагліфлозину, емпагліфлозину, ертугліфлозину, іпрагліфлозину, лусеогліфлозину й ремогліфлозину. В іншому аспекті інгібітор SGLT2 являє собою дапагліфлозин.

У деяких варіантах здійснення в даному винаході представлена комбінація, придатна для застосування в лікуванні стану, вибраного з раніше обговорюваних станів, де комбінація містить сполуку за даним винаходом або її фармацевтично прийнятну сіль і метформін.

5 У деяких варіантах здійснення в даному винаході представлена комбінація, придатна для застосування в лікуванні стану, вибраного з раніше обговорюваних станів, де комбінація містить сполуку за даним винаходом або її фармацевтично прийнятну сіль і агоніст рецепторів глюконагоноподібного пептиду-1 (GLP1). В одному аспекті інгібітор SGLT2 вибраний із групи, що складається з ексенатиду, ліраглутиду, ліксисенатиду, албіглутиду, дулаглутиду й семаглутиду.

10 У деяких варіантах здійснення в даному винаході представлена комбінація, придатна для застосування в лікуванні стану, вибраного з раніше обговорюваних станів, де комбінація містить сполуку за даним винаходом або її фармацевтично прийнятну сіль і інгібітор дипептидилпептидази-4 (DPP4). В одному аспекті інгібітор DPP4 вибраний із групи, що складається із ситагліптину, вілдагліптину, саксагліптину, лінагліптину, гемігліптину, анагліптину, тенелігліптину, алогліптину, трелагліптину, омаригліптину, евогліптину, 15 гозогліптину й дутогліптину.

У деяких варіантах здійснення в даному винаході представлена комбінація, придатна для застосування в лікуванні стану, вибраного з раніше обговорюваних станів, де комбінація містить сполуку за даним винаходом або її фармацевтично прийнятну сіль і агоніст рецепторів, що активуються пероксисомними проліфераторами (PPAR). В одному аспекті агоніст PPAR являє собою агоніст PPAR α . В іншому аспекті агоніст PPAR являє собою агоніст PPAR γ . В іншому 20 аспекті агоніст PPAR являє собою агоніст PPAR α/γ . В іншому аспекті агоніст PPAR вибраний із групи, що складається з клофібрату, гемфіброзилу, ципрофібрату, безафібрату й фенофібрату. В іншому аспекті агоніст PPAR являє собою тіазолідиндіон. В іншому аспекті тіазолідиндіон вибраний із групи, що складається з піоглітазону, росиглітазону, лобеглітазону й ривоглітазону. 25 В іншому аспекті агоніст PPAR стимулює експресію FGF21 в печінці.

У деяких варіантах здійснення в даному винаході представлена фармацевтична композиція, що містить сполуку за даним винаходом або її фармацевтично прийнятну сіль; один або декілька фармакологічних засобів, вибраних з інгібіторів SGLT2, метформіну, агоністів GLP1, 30 інгібіторів DPP4 і агоністів PPAR; і фармацевтично прийнятний розріджувач або носій. Така комбінація може використовуватися для виготовлення лікарського препарату, призначеного для застосування в лікуванні стану, вибраного з раніше обговорюваних станів. В одному аспекті фармацевтична композиція містить інгібітор SGLT2. В іншому аспекті фармацевтична композиція містить метформін. В іншому аспекті фармацевтична композиція містить агоніст GLP1. В іншому аспекті фармацевтична композиція містить інгібітор DPP4. В іншому аспекті 35 фармацевтична композиція містить агоніст PPAR.

У деяких варіантах здійснення в даному винаході представлена комбінація, придатна для застосування в лікуванні раку, де комбінація містить сполуку за даним винаходом або її фармацевтично прийнятну сіль і інгібітор контрольних точок імунної відповіді. В одному аспекті 40 інгібітор контрольних точок імунної відповіді вибраний із групи, що складається з антитіл до PD-1, антитіл до PD-L1, антитіл до CTLA4, агоністів TLR7, агоністів CD40, антагоністів Lag-3 і агоністів OX40. В іншому аспекті інгібітор контрольних точок імунної відповіді являє собою антитіло до PD-1 (наприклад, пембролізумаб (Keytruda), ніволумаб (Opdivo), цеміплімаб (Libtayo) тощо). В іншому аспекті інгібітор контрольних точок імунної відповіді являє собою антитіло до PD-L1 (наприклад, атезолізумаб (Tecentriq), авелумаб (Bavencio), дурвалумаб (Imfinzi) тощо). В іншому аспекті інгібітор контрольних точок імунної відповіді являє собою 45 антитіло до CTLA4 (наприклад, іпілімумаб (Yervoy), тремелімумаб тощо). В іншому аспекті рак вибраний із групи, що складається з раку підшлункової залози, раку товстої кишки й раку прямої кишки.

V. Фармацевтичні композиції

50 Сполуки за даним винаходом і їхні фармацевтично прийнятні солі можуть бути введені у вигляді фармацевтичних композицій, що містять одну або декілька фармацевтично прийнятних допоміжних речовин. Відповідно, у деяких варіантах здійснення в даному винаході представлені фармацевтичні композиції, що містять сполуку за даним винаходом або її фармацевтично прийнятну сіль і щонайменше одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

55 Вибір допоміжної(-их) речовини(речовин) для включення в певну композицію буде залежати від таких факторів, як спосіб уведення та форма передбаченої композиції. Придатні фармацевтично прийнятні допоміжні речовини загальновідомі фахівцям у даній галузі техніки й описані, наприклад, у Handbook of Pharmaceutical Excipients, шосте видання, Pharmaceutical Press, під редакцією Rowe, Ray C; Sheskey, Paul J; Quinn, Marian. Фармацевтично прийнятні 60 допоміжні речовини можуть виконувати функцію, наприклад, допоміжних засобів, розріджувачів,

носіїв, стабілізаторів, ароматизаторів, барвників, наповнювачів, зв'язувальних речовин, розпушувачів, змащувальних речовин, речовин, що сприяють ковзанню, загусників і засобів для нанесення покриття. Як буде зрозуміло фахівцям у даній галузі техніки, деякі фармацевтично прийнятні допоміжні речовини можуть виконувати більше ніж одну функцію і можуть виконувати

альтернативні функції залежно від кількості допоміжної речовини, що знаходиться в композиції, і від того, які ще допоміжні речовини є присутніми в композиції.

Композиції можуть знаходитися у формі, придатній для перорального застосування (наприклад, у вигляді таблеток, пастилок, твердих або м'яких капсул, водних або масляних суспензій, емульсій, здатних до диспергування порошків або гранул, сиропів або настоек), для місцевого застосування (наприклад, у вигляді кремів, мазей, гелів або водних або масляних розчинів або суспензій), для введення шляхом інгаляції (наприклад, у вигляді тонкодисперсного порошку або рідкого аерозолу), для введення шляхом інсуфляції (наприклад, у вигляді тонкодисперсного порошку) або для парентерального введення (наприклад, у вигляді стерильного водного або масляного розчину для внутрішньовенного, підшкірного або внутрішньом'язового введення дози), або у вигляді супозиторія для ректального введення дози. Композиції можуть бути одержані за допомогою традиційних процедур із застосуванням традиційних фармацевтичних допоміжних речовин, загальновідомих у даній галузі техніки. Отже, композиції, призначені для перорального застосування, можуть містити, наприклад, один або декілька барвників, підсолоджувачів, ароматизаторів і/або консервувальних засобів.

Загальна добова доза обов'язково буде варіювати залежно від суб'єкта, який одержує лікування, конкретного шляху введення, будь-яких терапевтичних засобів, що вводяться разом, і тяжкості захворювання, що підлягає лікуванню, і може включати однократну або багатократні дози. Конкретні дозування можуть регулюватися, наприклад, залежно від стану, який підлягає лікуванню; віку, маси тіла, загального стану здоров'я, статі й раціону суб'єкта; шляхів введення; інтервалів доз; швидкості екскреції й інших лікарських засобів, що вводяться суб'єкту разом. Лікар зі звичайною кваліфікацією, якому наданий опис даної заявки, зможе визначати придатні дозування і режими введення терапевтичного засобу суб'єкту й за необхідності коректувати такі дозування і режими введення під час курсу лікування відповідно до способів, загальновідомих у галузі терапії. Сполуку за даним винаходом або її фармацевтично прийнятну сіль, як правило, будуть вводити теплокровній тварині в стандартній дозі в межах діапазону, що становить 2,5-5000 мг/м² площі поверхні тіла тварини або приблизно 0,05-100 мг/кг, і дана кількість у нормі забезпечує терапевтично ефективну дозу. Стандартна лікарська форма, така як таблетка або капсула, може містити, наприклад, від 0,1 до 500 мг, від 0,1 до 250 мг, від 0,1 до 100 мг активного інгредієнта.

У деяких варіантах здійснення в даному винаході представлені фармацевтичні композиції для застосування в терапії, що містять сполуку за даним винаходом або її фармацевтично прийнятну сіль і щонайменше одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

У деяких варіантах здійснення в даному винаході представлені фармацевтичні композиції для застосування в лікуванні FAP-опосередкованого стану, що містять сполуку за даним винаходом або її фармацевтично прийнятну сіль і щонайменше одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину. В одному аспекті FAP-опосередкований стан вибраний із групи, що складається із захворювання печінки, цукрового діабету 2 типу, серцево-судинних станів, ожиріння, станів, пов'язаних з ожирінням, фіброзу, келоїдного порушення, запалення і раку.

VI. Набори

У даному винаході додатково представлені набори, що містять стандартну лікарську форму, яка містить сполуку за даним винаходом або її фармацевтично прийнятну сіль, що міститься в пакувальному матеріалі, й етикетку або листок-вкладиш, який указує на те, що стандартна лікарська форма може використовуватися для лікування одного або декількох із раніше описаних станів.

У деяких варіантах здійснення набір містить стандартну лікарську форму, яка містить сполуку за даним винаходом або її фармацевтично прийнятну сіль, що міститься в пакувальному матеріалі, й етикетку або листок-вкладиш, який указує на те, що фармацевтична композиція може використовуватися для лікування FAP-опосередкованого стану. В іншому аспекті FAP-опосередкований стан являє собою захворювання печінки. В іншому аспекті захворювання печінки вибране з групи, що складається із жирової хвороби печінки, термінальної стадії захворювання печінки й цирозу. В іншому аспекті захворювання печінки вибране з групи, що складається з неалкогольного стеатогепатиту (NASH) і неалкогольної жирової хвороби печінки (NAFLD).

У деяких варіантах здійснення набір містить: (a) першу стандартну лікарську форму, що містить сполуку за даним винаходом або її фармацевтично прийнятну сіль; (b) другу стандартну

лікарську форму, що містить фармакологічний засіб, вибраний із групи, що складається з інгібіторів SGLT2, метформіну, агоністів GLP1, інгібіторів DPP4 і агоністів PPAR; (с) засіб-контейнер для утримання указаних першої і другої лікарських форм і (d) етикетку або листок-вкладиш, який указує на те, що перша стандартна лікарська форма й друга стандартна

лікарська форма можуть використовуватися для лікування FAP-опосередкованого стану.

VII. Способи одержання

У даному винаході додатково представлені способи одержання сполук формул (I), (II), (III-A), (III-B), (III-C), (III-D), (III-E), (IV), (IV-A), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X) і (XI) і їхніх фармацевтично прийнятних солей.

Указані нижче схеми 1-14 ілюструють шляхи синтезу сполук формули (II), де R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 і X^1 є такими, як визначено у формулі (I), R^7 являє собою алкільну групу (наприклад, метил, етил або трет-бутил), і X^2 , X^3 і X^4 являють собою групи, що відходять (наприклад, Cl, Br, I або OTf). Фахівцю у даній галузі техніки буде зрозуміло, що такі способи є ілюстративними й не включають усі можливі способи одержання сполук за даним винаходом. Замісники R^x у кожній схемі є такими, як визначено для сполук за даним винаходом, якщо не вказане інше. Відомо, що способи одержання, описані в схемах 1-14, можуть здійснюватися, починаючи з будь-якого енантіомеру або рацемічної суміші сполук формул (2), (4), (6), (8), (9), (10), (11), (12), (13) або (14) з одержанням сполук формули (II) або будь-якого стереоізомеру формули (II).

СХЕМА 1

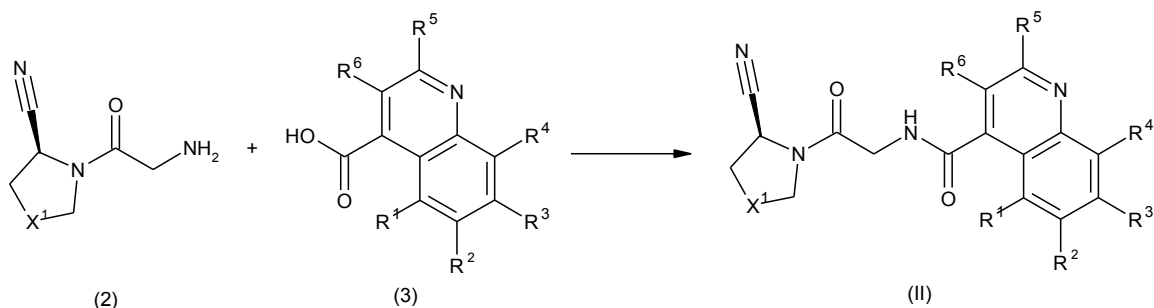


Схема 1 ілюструє шляхи синтезу певних сполук формули (II). Сполука формули (2) може бути введена в реакцію зі сполукою формули (3) з одержанням сполуки формули (II). Реакція може бути здійснена із застосуванням придатних реагентів для реакції сполучення (наприклад, HATU, HOBt/EDC або T3P) у присутності основи (як правило, органічної основи, такої як DIPEA або TEA) із застосуванням розчинника, такого як DCM, DMF, EtOAc або MeCN або їх суміші, і за температур, що знаходяться в діапазоні, як правило, від 0 °C до 60 °C.

СХЕМА 2

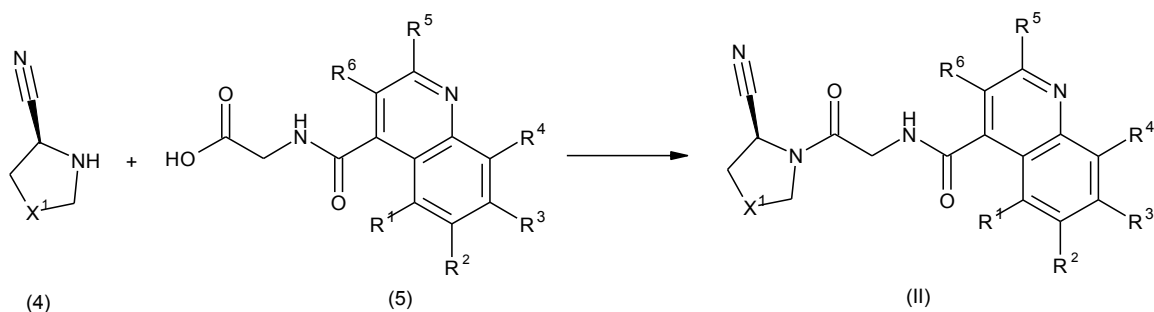


Схема 2 ілюструє додаткові шляхи синтезу певних сполук формули (II). Сполука формули (4) може бути введена в реакцію зі сполукою формули (5) з одержанням сполуки формули (II). Реакція може бути здійснена із застосуванням придатних реагентів для реакції сполучення (наприклад, HATU, HOBt/EDC або T3P) у присутності основи (як правило, органічної основи, такої як DIPEA або TEA) із застосуванням розчинника, такого як DCM, DMF, EtOAc або MeCN або їх суміші, і за температур, що знаходяться в діапазоні, як правило, від 0 °C до 60 °C.

СХЕМА 3

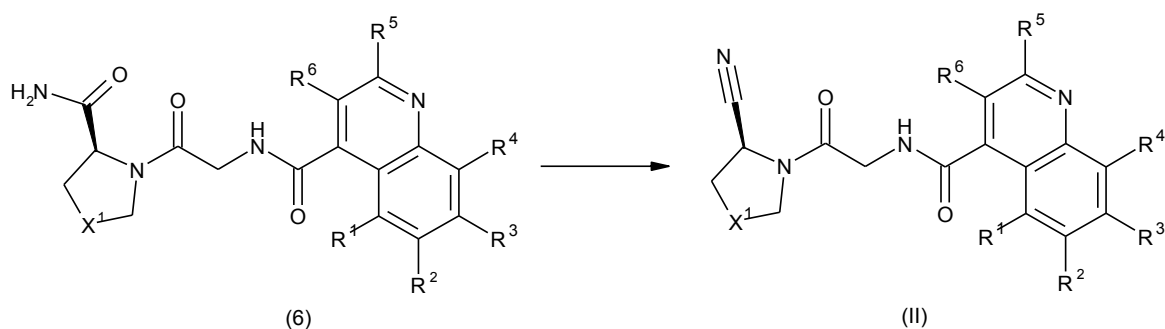


Схема 3 ілюструє додаткові шляхи синтезу певних сполук формули (II). Сполука формули (6) може бути перетворена на сполуку формули (II) за допомогою дегідратації із застосуванням придатного реагенту (як правило, TFAA або ТЗР) у розчиннику, такому як DCM, DMF, EtOAc або MeCN або їх суміші, і за температури, що знаходиться в діапазоні, як правило, від 0 °C до 120 °C.

СХЕМА 4

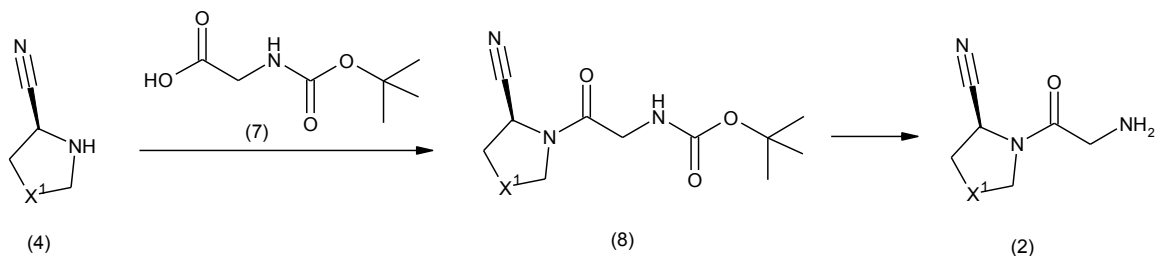


Схема 4 ілюструє шляхи синтезу певних сполук формули (2). Сполука формули (4) може бути введена в реакцію з (трет-бутоксикарбоніл)-гліцином (7) з одержанням сполуки формули (8). Реакція може бути здійснена із застосуванням придатних реагентів для реакції сполучення (наприклад, HATU, HOBT/EDC або ТЗР) у присутності основи (як правило, органічної основи, такої як DIPEA або TEA) із застосуванням розчинника, такого як DCM, DMF, EtOAc або MeCN або їх суміші, і за температур, що знаходяться в діапазоні, як правило, від 0 °C до 120 °C.

Сполука формули (2) може бути утворена шляхом здійснення реакції сполуки формули (8) із придатною кислотою (наприклад, HCl) у розчиннику, такому як 1,4-діоксан, EtOAc, MeOH або вода або їх суміші. Як альтернатива реакція може бути здійснена із застосуванням кислот, таких як TFA, в чистому вигляді або у розчиннику, такому як DCM, за температур, що знаходяться в діапазоні, як правило, від 0 °C до 60 °C.

СХЕМА 5

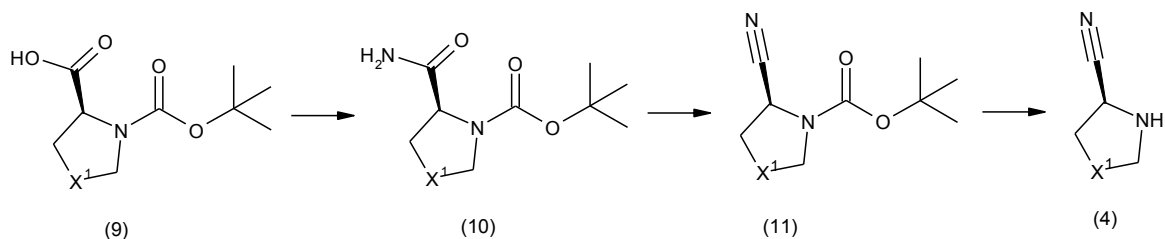


Схема 5 ілюструє шляхи синтезу певних сполук формули (4). Сполука формули (10) може бути утворена шляхом здійснення реакції сполуки формули (9) з NH₃ або в чистому вигляді, або у вигляді розчину, наприклад у воді або MeOH, або із синтетичним еквівалентом аміаку (наприклад, NH₄Cl). Реакція може бути здійснена із застосуванням придатних реагентів для реакції сполучення (наприклад, HATU, HOBT/EDC, ТЗР або Вos₂O) у присутності основи (як правило, органічної основи, такої як DIPEA або TEA) із застосуванням розчинника, такого як THF, DMF, EtOAc або MeCN або їх суміші, і за температур, що знаходяться в діапазоні, як правило, від 0 °C до 120 °C.

Сполука формули (10) може бути перетворена на сполуку формули (11) за допомогою дегідратації із застосуванням придатного реагенту (як правило, TFAA або ТЗР) у розчиннику, такому як DCM, DMF, EtOAc або MeCN або їх суміші, і за температури, що знаходиться в діапазоні, як правило, від 0 °C до 120 °C.

Сполука формули (4) може бути утворена шляхом здійснення реакції сполуки формули (11) із придатною кислотою (наприклад, HCl або TsOH) у розчиннику, такому як MeCN, 1,4-діоксан, EtOAc, MeOH або вода або їх суміші. Як альтернатива реакція може бути здійснена із застосуванням кислот, таких як TFA, в чистому вигляді або у розчиннику, такому як DCM, за температур, що знаходяться в діапазоні, як правило, від 0 °C до 60 °C.

СХЕМА 6

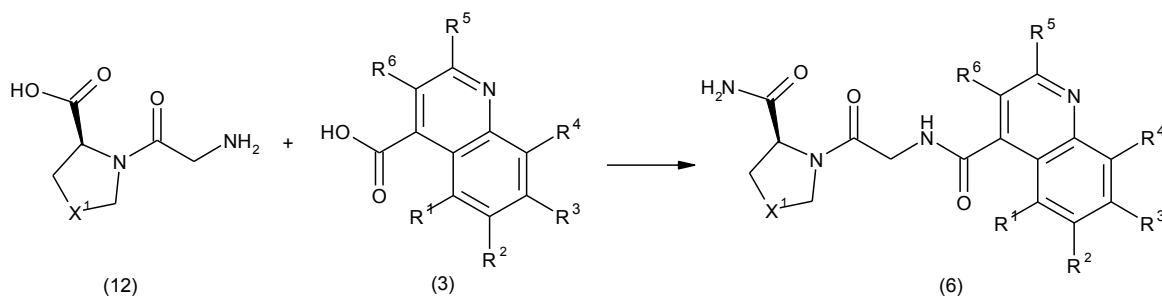


Схема 6 ілюструє шляхи синтезу певних сполук формули (6). Сполука формули (12) може бути введена в реакцію зі сполукою формули (3) з одержанням сполуки формули (6). Реакція може бути здійснена в умовах, описаних для аналогічної реакції, розкритої на схемі 1.

СХЕМА 7

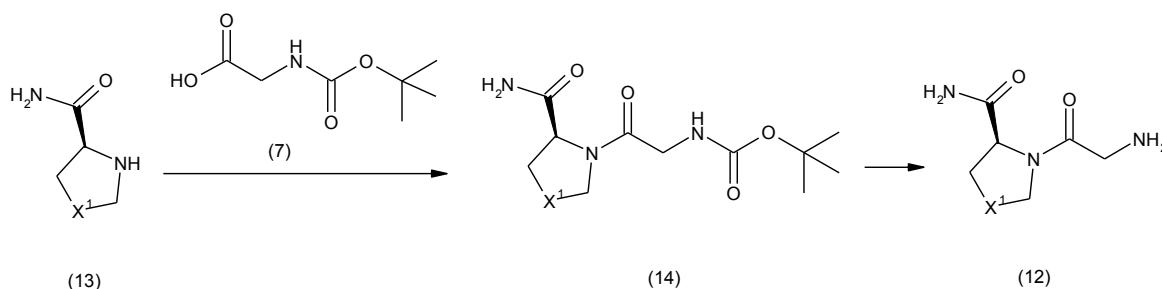


Схема 7 ілюструє шляхи синтезу певних сполук формули (12). Сполука формули (12) може бути утворена зі сполук формули (13) і (7) за допомогою сполуки формули (14). Реакції можуть бути здійснені в умовах, описаних для аналогічних реакцій, розкритих на схемі 4.

СХЕМА 8

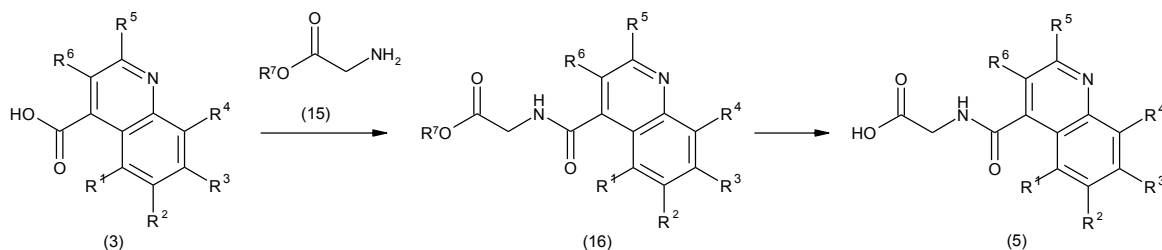


Схема 8 ілюструє шляхи синтезу певних сполук формули (5). Сполука формули (3) може бути введена в реакцію зі сполукою формули (15) з одержанням сполуки формули (16). Реакція може бути здійснена із застосуванням придатних реагентів для реакції сполучення (наприклад, HATU, HOBt/EDC або ТЗР) у присутності основи (як правило, органічної основи, такої як DIPEA або TEA) із застосуванням розчинника, такого як DCM, DMF, EtOAc або MeCN або їх суміші, і за температур, що знаходяться в діапазоні, як правило, від 0 °C до 120 °C.

Сполука формули (5) може бути утворена шляхом здійснення реакції сполуки формули (16) з основою (наприклад, NaOH або LiOH) в органічному розчиннику (наприклад, діоксані, THF або MeOH або їх сумішах) і необов'язково у присутності води. Реакція може бути здійснена в діапазоні температур від 0 °C до температури утворення флегми. Як альтернатива для сполук формули (16), де R⁷ = трет-бутил, реакція може бути здійснена з придатною кислотою (наприклад, HCl) у розчиннику, такому як 1,4-діоксан, EtOAc, MeOH або вода або їх суміші. Як альтернатива реакція може бути здійснена із застосуванням кислот, таких як TFA, в чистому вигляді або у розчиннику, такому як DCM, за температур, що знаходяться в діапазоні, як правило, від 0 °C до 60 °C.

СХЕМА 9

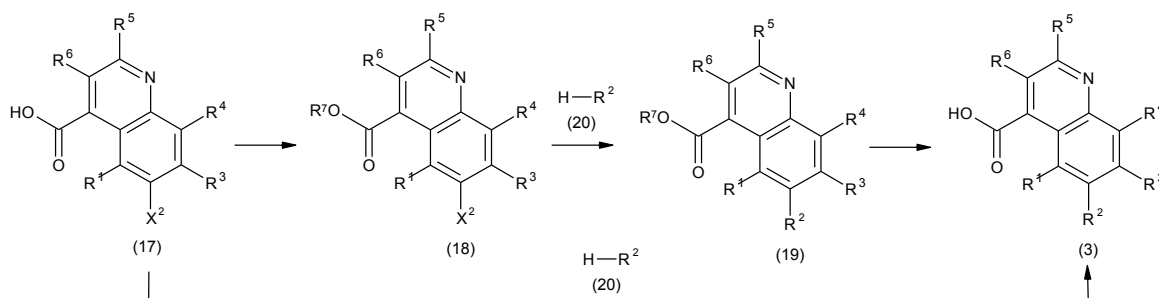


Схема 9 ілюструє шляхи синтезу певних сполук формули (3). Сполука формули (18) може бути утворена шляхом здійснення реакції сполуки формули (17) зі спиртом (наприклад, MeOH або EtOH) у присутності кислоти (наприклад, HCl або H₂SO₄) в придатному розчиннику або із застосуванням спирту як розчинника. Як альтернатива проходженню реакції можуть сприяти реагенти, такі як SOCl₂, в придатному розчиннику або із застосуванням спирту (наприклад, MeOH або EtOH) як розчинника. Як альтернатива сполука формули (18) може бути введена в реакцію зі спиртом (наприклад, MeOH або EtOH), посиленням реагентами для реакції сполучення (наприклад, EDC або TBTU), у присутності основи (такої як DIPEA, TEA або DMAP) із застосуванням розчинника, такого як DCM, DMF, EtOAc або MeCN або їх суміші, і за температур, що знаходяться в діапазоні, як правило, від 0 °C до 120 °C.

Сполука формули (19), де R² є таким, як визначено у формулі (I), і де точка приєднання до хіноліну проходить через атом азоту, може бути утворена шляхом здійснення реакції сполуки формули (18) з аміном H-R² (20), де R² є таким, як визначено у формулі (I). Реакція може бути каталізована з придатним Pd-реагентом, наприклад Pd₂(dba)₃, з придатним фосфіновим лігандом (наприклад, XPhos, CPhos, SPhos, RuPhos, DavePhos або XantPhos) у присутності основи (такої як Cs₂CO₃) в придатному розчиннику (такому як 1,4-діоксан) необов'язково у присутності води за температур, що знаходяться в діапазоні від кімнатної температури до температури утворення флегми.

Сполука формули (19), де R² є таким, як визначено у формулі (I), і де точка приєднання до хіноліну проходить через атом азоту, може бути утворена шляхом здійснення реакції сполуки формули (18) з аміном H-R² (20), де R² є таким, як визначено у формулі (I). Реакція може бути каталізована за допомогою придатного Cu-реагенту (наприклад, CuI або Cu₂O) у присутності основи (такої як K₂CO₃ або Cs₂CO₃) в придатному розчиннику (такому як DMF) за температур, що знаходяться в діапазоні від кімнатної температури до 160 °C.

Сполука формули (3) може бути утворена шляхом здійснення реакції сполуки формули (19) з основою (наприклад, NaOH або LiOH) в органічному розчиннику (наприклад, 1,4-діоксані, THF або MeOH або їх сумішах) і необов'язково у присутності води. Реакція може бути здійснена в діапазоні температур від 0 °C до температури утворення флегми. Як альтернатива для сполук формули (19), де R⁷ = трет-бутил, реакція може бути здійснена з придатною кислотою (наприклад, HCl) у розчиннику, такому як 1,4-діоксан, EtOAc, MeOH або вода або їх суміші. Як альтернатива для сполук формули (19), де R⁷ = трет-бутил, реакція може бути здійснена із застосуванням кислот, таких як TFA, в чистому вигляді або у розчиннику, такому як DCM, за температур, що знаходяться в діапазоні, як правило, від 0 °C до 60 °C.

Як альтернатива сполука формули (3), де R² є таким, як визначено у формулі (I), і де точка приєднання до хіноліну проходить через атом азоту, може бути утворена безпосередньо зі сполуки формули (17) за допомогою реакції з аміном H-R² (20), де R² є таким, як визначено у формулі (I). Реакція може бути здійснена в умовах, описаних для аналогічних реакцій, розкритих вище на схемі 9.

СХЕМА 10

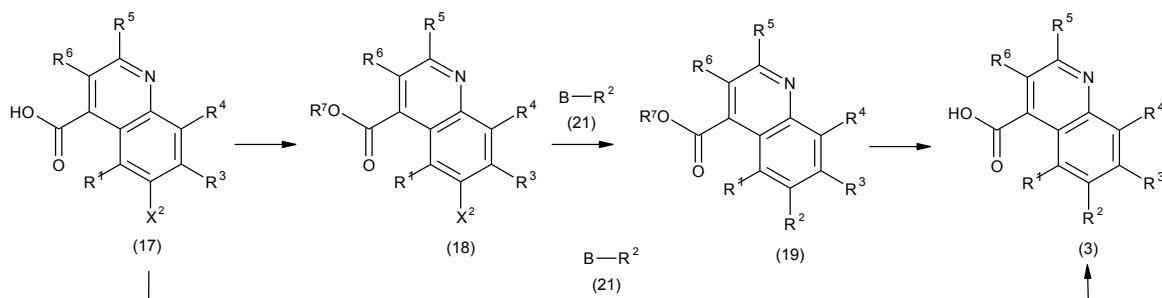


Схема 10 ілюструє шляхи синтезу певних сполук формули (3). Сполука формули (19), де R^2 є таким, як визначено у формулі (I), і де точка приєднання до хіноліну проходить через атом вуглецю, може бути утворена шляхом здійснення реакції сполуки формули (18) зі сполукою $B-R^2$ (21), де B являє собою боронову кислоту, боронат естеру або трифторборатну сіль і де R^2 є таким, як визначено у формулі (I). Реакція може бути каталізована з придатним Pd-реагентом (наприклад, $Pd(dppf)Cl_2$) у присутності основи (такої як Na_2CO_3 або K_2CO_3) в придатному розчиннику (такому як 1,4-діоксан) необов'язково у присутності води за температур, що знаходяться в діапазоні від кімнатної температури до температури утворення флегми.

Сполука формули (3) може бути утворена шляхом здійснення реакції сполуки формули (19) в умовах, описаних для аналогічних реакцій, розкритих на схемі 9. Як альтернатива сполука формули (3), де R^2 є таким, як визначено у формулі (I), і де точка приєднання до хіноліну проходить через атом вуглецю, може бути утворена безпосередньо зі сполуки формули (17) за допомогою реакції зі сполукою $B-R^2$ (21), де B являє собою боронову кислоту, боронатний естер або трифторборатну сіль і де R^2 є таким, як визначено у формулі (I). Реакція може бути здійснена в умовах, описаних для аналогічної реакції, розкритої вище на схемі 10.

СХЕМА 11

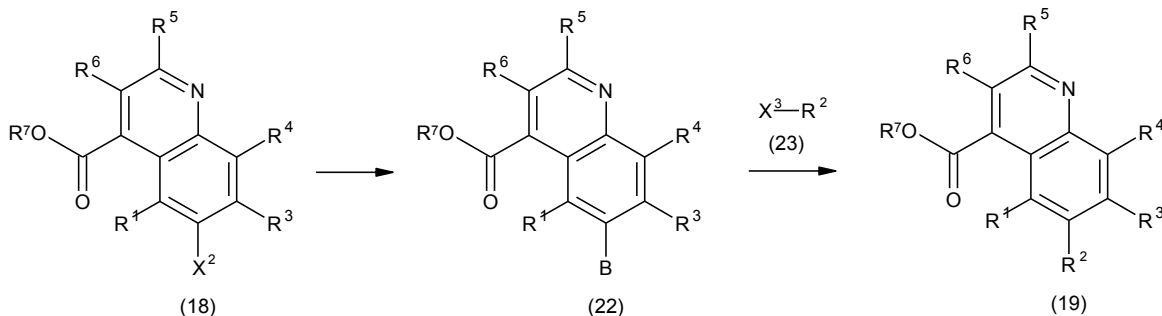


Схема 11 ілюструє шляхи синтезу певних сполук формули (19). Сполука формули (22), де B являє собою боронову кислоту, боронатний естер або трифторборатну сіль, може бути утворена шляхом здійснення реакції сполуки формули (18) із біс-бороновими сполуками (наприклад, $B_2(OH)_4$ (гіподиборна кислота) або B_2pin_2 (4,4',4'',5,5',5'',5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолан))). Реакція може бути каталізована з придатним Pd-реагентом (наприклад, $Pd(dppf)Cl_2$) у присутності основи (такої як Na_2CO_3 або K_2CO_3) в придатному розчиннику (такому як етанол або 1,4-діоксан) необов'язково у присутності води за температур, що знаходяться в діапазоні від кімнатної температури до температури утворення флегми.

Сполука формули (19), де R^2 є таким, як визначено у формулі (I), і де точка приєднання до хіноліну проходить через атом вуглецю, може бути утворена шляхом здійснення реакції сполуки формули (22) з арилгалогенідом або арилпсевдогалогенідом формули (23), де R^2 є таким, як визначено у формулі (I), і X^3 приєднаний до R^2 за допомогою атома вуглецю. Реакція може бути каталізована з придатним Pd-реагентом (наприклад, $Pd(dppf)Cl_2$) у присутності основи (такої як Na_2CO_3 або K_2CO_3) в придатному розчиннику (такому як 1,4-діоксан) необов'язково у присутності води за температур, що знаходяться в діапазоні від кімнатної температури до температури утворення флегми.

СХЕМА 12

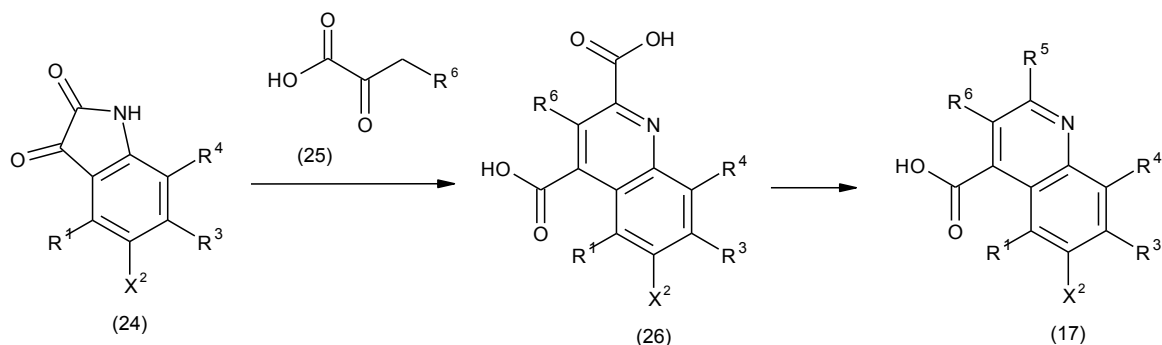


Схема 12 ілюструє шляхи синтезу певних сполук формули (17). Сполука формули (26) може бути утворена шляхом здійснення реакції сполуки формули (24) з 2-кетокарбоною кислотою формули (25) або з її сіллю (наприклад, натрієвою сіллю) у присутності основи (наприклад, NaOH) у воді за температури утворення флегми або за підвищених температур, що знаходяться в діапазоні, як правило, від 100 °C до 160 °C, у герметично закритій посудині або в герметично закритій пробірці в мікрохвильовому реакторі. Сполука формули (17) може бути утворена шляхом нагрівання сполуки формули (26) або в чистому вигляді, або в придатному розчиннику (наприклад, воді) за підвищених температур, що знаходяться в діапазоні, як правило, від 150 °C до 250 °C, у герметично закритій посудині або в герметично закритій пробірці в мікрохвильовому реакторі.

СХЕМА 13

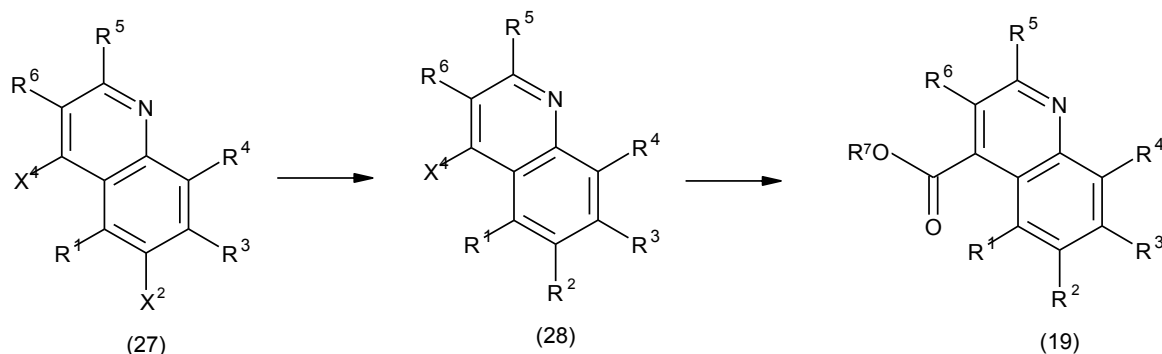


Схема 13 ілюструє шляхи синтезу певних сполук формули (19). Сполука формули (28), де R² є таким, як визначено у формулі (I), і де точка приєднання до хіноліну проходить через атом азоту або атом вуглецю, може бути утворена зі сполуки формули (27) із застосуванням методики синтезу, що здійснюється в умовах, описаних для аналогічних реакцій, розкритих на схемі 9, 10 і 11.

Сполука формули (19) може бути утворена шляхом здійснення реакції сполуки формули (28) із монооксидом вуглецю (1–10 атм), як правило, за тиску 10 атм, за температури, що знаходиться в діапазоні, як правило, від 80 °C до 120 °C, у герметично закритій посудині. Реакція може бути каталізована з придатним Pd-реагентом (наприклад, Pd(dppf)Cl₂) у присутності основи (наприклад, TEA), у присутності придатного спирту (такого як MeOH або EtOH) у придатному розчиннику або із застосуванням спирту як розчинника.

СХЕМА 14

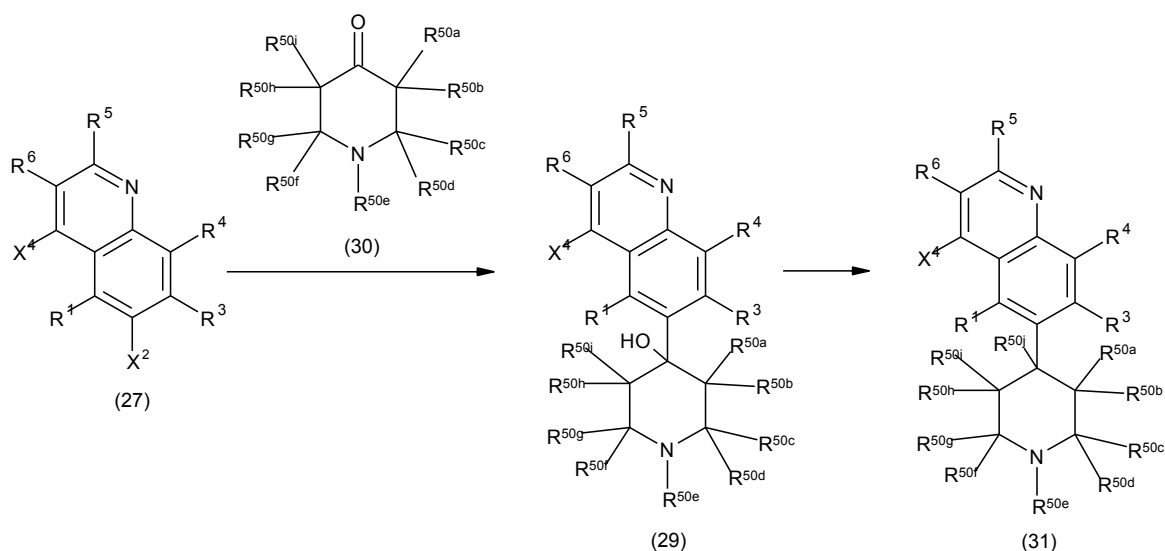


Схема 14 ілюструє шляхи синтезу певних сполук формули (31). Сполука формули (29), в якій R⁵⁰ є таким, як визначено у формулі (VIII), може бути утворена зі сполуки формули (27) за допомогою обміну метал-галоген із застосуванням металоорганічного реагенту (наприклад, BuLi) з подальшою реакцією з електрофілом, таким як кетон формули (30). Реакція може бути здійснена у розчиннику, такому як THF, за температури, що знаходиться в діапазоні, як правило, від -78 °C до кімнатної температури.

Сполука формули (31), в якій R^{50j} являє собою фтор, може бути утворена шляхом здійснення реакції сполуки формули (29) із фторуючим засобом (наприклад, DAST) у розчиннику, такому як DCM, за температури, що знаходиться в діапазоні, як правило, від -20 °C до температури утворення флегми.

Сполука формули (31) може бути перетворена на сполуку формули (VIII) із застосуванням методики синтезу, аналогічної тій, яка розкрита на схемі 13, 10 і 1.

Варто розуміти, що: (i) органічні реакції, описані в даному винаході, проводять згідно з лабораторною практикою, відомою фахівцю у даній галузі техніки; (ii) деякі з реакцій, описаних у даному винаході, можуть бути необов'язково проведені в порядках, відмінних від викладених у даному документі; (iii) хіральні ізомери сполук у даному винаході можуть бути розділені на будь-якій стадії способу синтезу із застосуванням хіральних засобів розділення, описаних у літературі й відомих фахівцю у даній галузі техніки, або із застосуванням способів хіральної хроматографії, описаних у літературі й відомих фахівцю в даній галузі техніки, або як описано далі в прикладах; (iv) додаткові й/або інші захисні групи необов'язково можуть бути необхідні на деяких зі стадій, описаних вище, і (v), відповідно, необов'язково може бути здійснена стадія видалення захисної групи із застосуванням способу, описаного в літературі й відомого фахівцю в даній галузі техніки. Введення і видалення захисних груп для функціональних груп описані в ["Protective Groups in Organic Synthesis" 3rd Ed, T.W. Greene і P.G.M. Wutz, Wiley-Interscience (1999)], публікація якого включена в даний документ за допомогою посилання.

VIII. Приклади

Наступні описи експериментів, процедур, прикладів і проміжних сполук призначені для ілюстрації варіантів здійснення винаходу і жодним чином не призначені для обмеження. Інші сполуки даного винаходу можуть бути одержані із застосуванням способів, проілюстрованих у таких прикладах, або окремо, або в комбінації з методиками, загальновідомими в рівні техніки.

A. Загальні умови

Якщо не зазначено інше:

(i) операції проводили за кімнатної температури (к. т.), тобто в діапазоні від 17 до 25 °C, і в атмосфері інертного газу, такого як N₂, якщо не вказано інше;

(ii) якщо в описі реакцій посилаються на застосування мікрохвильового реактора, то використовували один із наступних мікрохвильових реакторів: [Biotage Initiator, Personal Chemistry Emrys Optimizer, Personal Chemistry Smith Creator або CEM Explorer];

(iii) зазвичай за ходом реакцій спостерігали за допомогою тонкошарової хроматографії (TLC) і/або аналітичної високоефективної рідинної хроматографії (HPLC або UPLC), яку зазвичай поєднують із мас-спектрометрією (LCMS);

(iv) за необхідності органічні розчини висушували над безводним MgSO₄ або Na₂SO₄ або із застосуванням фазорозділювача ISOLUTE® і процедури обробки проводили із застосуванням

традиційних методик фазового розділення;

(v) випарювання здійснювали або ротаційним випарюванням *in vacuo*, або в Genevac HT-4 / EZ-2 або Biotage V10;

(vi) якщо не вказане інше, колонкову флеш-хроматографію проводили на силікагелі для прямої фази із застосуванням або силікагелю Merck (№ 9385), або попередньо упакованих картриджів, таких як картриджі Biotage® SNAP (силікагель 40–63 мкм, 4–330 г), картриджі Biotage® Sfar Silica HC D (20 мкм, 10–100 г), картриджі Interchim puriFlash™ (25 мкм, 4–120 г), картриджі Interchim puriFlash™ (50 мкм, 25–330 г), картриджі Grace™ GraceResolv™ Silica Flash (4–120 г) або картриджі Agela Flash Colum Silica-CS (80–330 г), або на силікагелі для оберненої фази із застосуванням Agela Technologies C-18, сферичні картриджі (20–35 мкм, 100A, 80–330 г), вручну або автоматично із застосуванням системи Grace Reveleris® X2 Flash або подібної системи;

(vii) обернено-фазову препаративну HPLC і обернено-фазову препаративну SFC проводили із застосуванням стандартних приладів для HPLC і SFC відповідно, оснащених приладом для збирання фракцій, що ініціюється або MS і/або UV, із застосуванням або ізократичної, або градієнтної рухомої фази, як описано в експериментальному розділі, й одного з наступних способів, як описано нижче.

Способи препаративної HPLC: PrepMethod A: сполуку очищали за допомогою препаративної HPLC на колонці YMC-Actus Triart C18 ExRS (5 мкм, внутр. діам. 150×30 мм) із застосуванням градієнта MeCN у H₂O/NH₄HCO₃ (10 mM) як рухомої фази; PrepMethod B: сполуку очищали за допомогою препаративної HPLC на колонці XBridge™ C18 OBD (5 мкм, внутр. діам. 150×30 мм) із застосуванням градієнта MeCN у буферній системі H₂O/NH₄HCO₃ (10 mM)/NH₃ (0,1 %, водн.) як рухомої фази; PrepMethod C: сполуку очищали за допомогою препаративної HPLC на колонці XSelect CSH OBD (5 мкм, внутр. діам. 150×30 мм) із застосуванням градієнта MeCN в H₂O/FA (0,1 %) як рухомої фази; PrepMethod D: сполуку очищали за допомогою препаративної HPLC на колонці XSelect CSH C18 OBD (5 мкм, внутр. діам. 250×19 мм) із застосуванням градієнта MeCN в H₂O/FA (0,1 %) як рухомої фази; PrepMethod E: сполуку очищали за допомогою препаративної HPLC на колонці Kromasil C8 (10 мкм, внутр. діам. 250×20 мм) із застосуванням градієнта MeCN у H₂O/MeCN/FA (95/5/0,2) як рухомої фази; PrepMethod F: сполуку очищали за допомогою препаративної HPLC на колонці Waters™ Sunfire™ C18 OBD (5 мкм, внутр. діам. 150×30 мм) із застосуванням градієнта MeCN у H₂O/FA (0,1 %) як рухомої фази; PrepMethod G: сполуку очищали за допомогою препаративної HPLC на колонці Kromasil C8 (10 мкм, внутр. діам. 250×50 мм) із застосуванням градієнта MeCN у H₂O/MeCN/FA (95/5/0,2) як рухомої фази; PrepMethod H: сполуку очищали за допомогою препаративної HPLC на колонці XBridge™ C18 (10 мкм, внутр. діам. 250×50 мм) із застосуванням градієнта MeCN у H₂O/MeCN/NH₃ (95/5/0,2) як рухомої фази; PrepMethod I: сполуку очищали за допомогою препаративної HPLC на колонці XBridge™ C18 OBD (5 мкм, внутр. діам. 250×19 мм) із застосуванням градієнта MeCN у H₂O/NH₄HCO₃ (10 mM) як рухомої фази; PrepMethod N: сполуку очищали за допомогою препаративної HPLC на колонці XBridge™ C18 (10 мкм, внутр. діам. 250×19 мм) із застосуванням градієнта MeCN у H₂O/MeCN/NH₃ (95/5/0,2) як рухомої фази; PrepMethod O: сполуку очищали за допомогою препаративної HPLC на колонці XBridge™ C18 (5 мкм, внутр. діам. 250×19 мм) із застосуванням градієнта MeOH у H₂O/NH₄HCO₃ (10 mM) як рухомої фази; PrepMethod P: сполуку очищали за допомогою препаративної HPLC на колонці XBridge™ Shield C18 (5 мкм, внутр. діам. 150×30 мм) із застосуванням градієнта MeCN у H₂O/FA (0,1 %) як рухомої фази; PrepMethod Q: сполуку очищали за допомогою препаративної HPLC на колонці Xbridge™ C18 ODB (5 мкм, внутр. діам. 150×19 мм) із застосуванням градієнта MeCN у буферній системі H₂O/NH₃ (0,2 %, pH 10) як рухомої фази; PrepMethod R: сполуку очищали за допомогою препаративної HPLC на колонці XBridge™ C18 OBD (5 мкм, внутр. діам. 150×30 мм) із застосуванням градієнта MeCN у H₂O/ /NH₄HCO₃ (10 mM) як рухомої фази; PrepMethod T: сполуку очищали за допомогою препаративної HPLC на колонці XBridge™ Shield C18 (5 мкм, внутр. діам. 150×30 мм) із застосуванням градієнта MeCN у буферній системі H₂O/NH₄CO₃ (10 mM)/NH₃ (0,1 %, водн.) як рухомої фази; PrepMethod U: сполуку очищали за допомогою препаративної HPLC на колонці Xselect CSH F-Phenyl OBD (5 мкм, внутр. діам. 250×19 мм) із застосуванням градієнта MeCN у H₂O/FA (0,1 %) як рухомої фази; PrepMethod V: сполуку очищали за допомогою препаративної HPLC на колонці Waters™ Sunfire™ C18 OBD (5 мкм, внутр. діам. 150×30 мм) із застосуванням градієнта MeCN у H₂O/FA (0,1 M) як рухомої фази; PrepMethod X: сполуку очищали за допомогою препаративної HPLC на колонці Xselect CSH OBD (5 мкм, внутр. діам. 150×30 мм) із застосуванням градієнта MeCN у H₂O/FA (0,1 %) як рухомої фази;

60 способи препаративної SFC: PrepMethod SFC-A: сполуку очищали за допомогою

препаративної SFC на колонці Phenomenex Luna® HILIC (5 мкм, внутр. діам. 250×30 мм) із застосуванням EtOH/FA (20 мМ) у CO₂ як рухомої фази; PrepMethod SFC-B: сполуку очищали за допомогою препаративної SFC на DAICEL DCapak® P4VP (5 мкм, внутр. діам. 250×20 мм) із застосуванням MeOH/2M NH₃ у MeOH (99,5/0,5) в CO₂ як рухомої фази; PrepMethod SFC-C: сполуку очищали за допомогою препаративної SFC на Waters™ BEH (5 мкм, внутр. діам. 250×30 мм) із застосуванням MeOH/H₂O (NH₃, 50 мМ) (97/3) у CO₂ як рухомої фази; PrepMethod SFC-D: сполуку очищали за допомогою препаративної SFC на Waters™ BEH (5 мкм, внутр. діам. 30×250 мм) із застосуванням EtOH/FA (20 мМ) у CO₂ як рухомої фази; PrepMethod SFC-E: сполуку очищали за допомогою препаративної SFC на Waters™ BEH (5 мкм, внутр. діам. 250×30 мм) із застосуванням MeOH/NH₃ (20 мМ) у CO₂ як рухомої фази; PrepMethod SFC-G: сполуку очищали за допомогою препаративної SFC на Waters™ BEH (3,5 мкм, внутр. діам. 100×3 мм) із застосуванням MeOH/NH₃ (20 мМ) у CO₂ як рухомої фази; PrepMethod SFC-H: сполуку очищали за допомогою препаративної SFC на колонці Phenomenex Luna® HILIC (5 мкм, внутр. діам. 250×30 мм) із застосуванням MeOH/NH₃ (20 мМ) у CO₂ як рухомої фази.

Відповідні фракції збирали, об'єднували та ліофілізували за одержанням очищеної сполуки або відповідні фракції збирали, об'єднували та концентрували за зниженого тиску, екстрагували за допомогою DCM або EtOAc й органічну фазу висушували або над Na₂SO₄, або із застосуванням фазорозділювача і потім концентрували за зниженого тиску з одержанням очищеної сполуки;

(viii) хіральну препаративну хроматографію проводили із застосуванням HPLC або SFC на стандартних приладах для HPLC або SFC відповідно та із застосуванням або ізократичного прогону, або прогону градієнта з рухомою фазою, як описано в експериментальній частині;

(x) значення виходу, якщо вони наведені, необов'язково є максимально досяжними та за необхідності реакції повторювали, якщо необхідно було одержати більшу кількість продукту реакції;

(xi) якщо певні сполуки одержували у вигляді солі приєднання кислоти, наприклад моногідрохлоридної солі або дигідрохлоридної солі, то стехіометричний склад солі був оснований на кількості та природі основних груп у сполуці, при цьому, як правило, точний стехіометричний склад солі зазвичай не визначали, наприклад, за допомогою даних елементного аналізу;

(xii) загалом структури кінцевих продуктів формули (I) підтверджували за допомогою ядерного магнітного резонансу (ЯМР) та/або методик мас-спектрометрії; значення хімічного зсуву протонного ЯМР вимірювали за допомогою дельта-шкали із застосуванням спектрометрів Bruker Avance III 300, 400, 500 і 600, що працюють на частотах ¹H 300, 400, 500 і 600 МГц відповідно. Експерименти зазвичай записували при 25 °С. Хімічні зсуви наведені в ppm із використанням розчинника як внутрішнього стандарту. Протони на гетероатомах, такі як протони NH і OH, наводять лише тоді, коли їх виявляють за допомогою ЯМР, і, таким чином, вони можуть бути пропущені. У деяких випадках протони можуть бути замасковані або частково замасковані піками розчинника й, отже, будуть або відсутні та не наводяться, або наводяться у вигляді мультиплетів, що перекриваються з піком розчинника. Застосовували такі скорочення (та їхні похідні, наприклад dd, дублет дублетів тощо): s, синглет; d, дублет; t, триплет; q, квартет; m, мультиплет; br, широкий; qn, квінтет; p, пентет. У деяких випадках структури кінцевих продуктів формули (I) можуть проявлятися у вигляді ротамерів у спектрі ЯМР, у цих випадках наведені тільки піки основного ротамера. Мас-спектральні дані електророзпилення одержували із застосуванням Waters Acquity UPLC, з'єданого з одноквадрупольним мас-спектрометром Waters або аналогічним обладнанням, з одержанням даних як про позитивні, так і негативні іони, і зазвичай наведені тільки іони, які стосуються вихідної структури; мас-спектральні дані електророзпилення з високою роздільною здатністю одержували із застосуванням мас-спектрометра Waters XEVO qToF або аналогічного обладнання, з'єданого з Waters Acquity UPLC, з одержанням даних про позитивні й негативні іони, і зазвичай наведені тільки іони, які стосуються вихідної структури;

(xiii) проміжні сполуки необов'язково були повністю очищеними, але їхні структури та чистоту оцінювали за допомогою TLC, аналітичної HPLC/UPLC, та/або ЯМР-аналізу, та/або мас-спектроскопії;

(xiv) якщо не вказано інше, сполуки, що містять асиметричний атом вуглецю та/або сірки, не розділяли;

(xv) загалом приклади та проміжні сполуки названі із застосуванням ChemDraw Professional, версія 19.0.0.22 від PerkinElmer. ChemDraw Professional, версія 19.0.0.22, створює назви хімічних структур із застосуванням правил Кана-Інгольда-Прелога (CIP) для стереохімії та максимально точно дотримується правил IUPAC під час створення назв хімічних речовин.

Стереоізомери відрізняються один від одного стереодескрипторами, вказаними в назвах і присвоєними відповідно до правил CIP.

ChemDraw необов'язково використовує мітки в графічному поданні стереоцентрів, такі як 'i' та 'або', для опису конфігурації стереохімічних центрів, присутніх у структурі. Загалом хімічні структури прикладів і проміжних сполук, що містять мітку 'i' у стереоцентрі, означають, що конфігурація такого прикладу або проміжної сполуки в цьому стереоцентрі являє собою суміш і (R), і (S); і мітка 'або' означає, що конфігурація такого прикладу або проміжної сполуки в цьому стереоцентрі являє собою або (S), або (R). Абсолютні, невказані стереоцентри 'i' і 'або' можуть бути присутніми в одній структурі.

Як правило, для структур прикладів і проміжних сполук, де всі стереоцентри позначені як 'i', структура іменується з префіксом "rac-". Для структур прикладів і проміжних сполук, де всі стереоцентри позначені як 'або', структура іменується з префіксом "rel-".

Загалом приклади та проміжні сполуки названі з використанням дескрипторів (RS) і (SR) для позначення загальних центрів 'i' для хімічних структур із декількома хіральними центрами, де тільки деякі з них позначені як 'i'. Дескриптори (R*) і (S*) застосовують для позначення загальних центрів 'або' для хімічних структур із декількома хіральними центрами, де тільки деякі позначені як 'або'.

Загалом дескриптори (r) і (s) застосовують для опису абсолютної конфігурації будь-яких псевдоасиметричних центрів у структурах прикладів і проміжних сполук.

Загалом мітка "ізомер 1" відповідає першому ізомеру, що елюється, й "ізомер 2" відповідає другому ізомеру, що елюється, на даній хіральній колонці HPLC та елюєнті, і застосовують відмінності двох ізомерів, що містять один або декілька стереоцентрів з абсолютно невідомою конфігурацією;

(xvi) коли реакції стосуються дегазації або продування, це може бути здійснено, наприклад, за допомогою продування розчинника реакції постійним потоком азоту протягом відповідного періоду часу (наприклад, від 5 до 10 хв.);

(xvii) додатково до вказаних вище застосовували наступні скорочення:

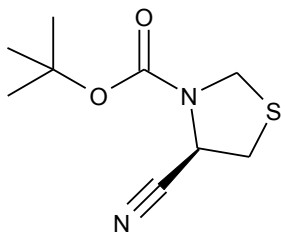
α2AP	α2-антиплазмін	MeI	йодметан
Ala	аланін	MeOH	метанол
AMC	7-аміно-4-метилкумарин	хв.	хвилина(-и)
водн.	водний	мл	мілілітр
атм	атмосфера	MS	мас-спектрометрія
BMI	індекс маси тіла	MTBE	трет-бутилметиловий етер
Boc ₂ O	ди-трет-бутилдикарбонат	MW	молекулярна маса
BSA	бичачий сироватковий альбумін	маса/заряд	мас-спектрометричний(-і) пік(и)
n-BuLi	н-бутиллітій	NAFLD	неалкогольна жирова хвороба печінки
трет-BuOH	2-метилпропан-2-ол	NASH	неалкогольний стеатогепатит
C	градуси Цельсія	NBS	N-бромсукцинімід
Chaps	(3-((3-холамідопропіл)диметиламонію)-1-пропансульфонат)	NCS	N-хлорсукцинімід
CL _{int}	власний кліренс	NHS	N-гідроксисукцинімід
конц.	концентрація	Ni	нікель
m-CPBA	3-хлорпероксибензойна кислота	NiBr ₂ O(CH ₂ CH ₂ OCH ₃) ₂	комплекс броміду нікелю(II) і 2-метоксиетилового етеру
CPhos	2'-(дициклогексилфосфаніл)-N ₂ ,N ₂ ,N ₆ ,N ₆ -тетраметил-[1,1'-біфеніл]-2,6-діамін	NMP	N-метил-2-піролідон
CPME	циклопентилметиловий етер	ЯМР	ядерний магнітний резонанс
CR	концентрація-відповідь	Н. д.	не дійсно
Да	дальтон	OTf	трифторметансульфонат
DAST	трифторид діетиламіносірки	P _{app}	уявний коефіцієнт проникності
DavePhos	2'-(дициклогексилфосфаніл)-N,N-диметил-[1,1'-біфеніл]-2-амін	PBS	фосфатно-сольовий буферний розчин
DCM	дихлорметан	ПЛР	полімеразна ланцюгова реакція
DEA	діетиламін	каталізатор на основі Pd [CAS:	метансульфонато(2-біс(3,5-ди(трифторметил)фенілфосфіно)-

		1810068-35-9]	3,6-диметокси-2',6'-біс(диметиламіно)-1,1'-біфеніл)(2'-метиламіно-1,1'-біфеніл-2-іл)паладій(II)
DIPEA	N-етил-N-ізопропілпропан-2-амін	Pd(dba) ₂	біс(добензиліденацетон)паладій
DMAP	4-диметиламінопіридин	Pd ₂ (dba) ₃	(трис(добензиліденацетон)-дипаладій(0)
DMF	N, N-диметилформамід	Pd(dppf)Cl ₂ -DCM	комплекс дихлорметану з [1,1'-біс(дифенілфосфіно)-фероцен]-дихлорпаладієм(II) (1:1)
DMPU	N,N'-диметилпропіленсечовина	Pd(dtbpf)Cl ₂	дихлорид 1,1'-біс(ди-трет-бутилфосфіно)-фероценпаладію
DMSO	диметилсульфоксид	Pd(OAc) ₂	ацетат паладію(II)
DPP4	дипептидилпептидаза-4	PK	фармакокінетика
dppf	1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен	PPAR	рецептор, що активується пероксисомним проліфератором
EDC	гідрохлорид 3-(етилімінометиленаміно)-N, N-диметилпропан-1-аміну	PREP	пролілендопептидаза
EDTA	етилендіамінтетраоцтова кислота	Pro	пролін
%ee	енантіомерний надлишок	rHep	гепатоцити щура
EPhos Pd G4	CAS № 2132978-44-8	об./хв.	обертів за хвилину
ESI	іонізація електророзпиленням	к. т.	кімнатна температура
EtOAc	етилацетат	RU	одиниця відповіді
EtOH	етанол	RuPhos	дициклогексил(2',6'-діізопропокси-[1,1'-біфеніл]-2-іл)фосфан
Et ₂ Zn	діетилцинк	RuPhos Pd G2	хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',6'-діізопропокси-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладій(II) [CAS № 1375325-68-0]
FA	мурашина кислота	RuPhos Pd G3	дициклогексил(2',6'-діізопропокси-[1,1'-біфеніл]-2-іл)фосфан(2'-аміно-[1,1'-біфеніл]-2-іл)((метилсульфоніл)окси)паладій [CAS № 1445085-77-7]
FAC	кінцева концентрація для аналізу	RuPhos Pd G4	дициклогексил(2',6'-діізопропокси-[1,1'-біфеніл]-2-іл)фосфан(2'-(метиламіно)-[1,1'-біфеніл]-2-іл)((метилсульфоніл)окси)паладій [CAS № 1599466-85-9]
FAP	білок активації пролілендопептидази фібробластів	насих.	насичений
FGF21	фактор росту фібробластів 21	SD	стандартне відхилення
г	грам	SFC	надкритична флюїдна хроматографія
GLP1	рецептор глюкагоноподібного пептиду-1	SGLT2	натрій-глюкозний транспортний білок 2
gly	гліцин	SPhos	дициклогексил(2',6'-диметокси-[1,1'-біфеніл]-2-іл)фосфан
год.	година(-и)	SPhos Pd G3	(2-дициклогексилфосфіно-2',6'-диметоксибіфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II) метансульфонат [CAS № 1445085-82-4]
HATU	гексафторфосфат (1-	TBTU	2-(1H-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-

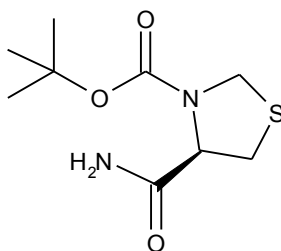
	[біс(диметиламіно)-метиле́н]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5- <i>b</i>]піридиній-3-оксиду		тетраметиламінію тетрафторборат
hDPP7	дипептидилпептидаза людини VII	TCEP	гідрохлорид трис(2-карбоксиетил)фосфіну
hDPP8	дипептидилпептидаза людини VIII	TEA	триетиламін
hDPP9	дипептидилпептидаза людини IX	TFA	трифтороцтова кислота
HEPES	(4-(2-гідроксиетил)-1-піперазинетансульфонова кислота)	TFAA	ангідрид трифтороцтової кислоти
hFAP	білок активації пролілендопептидази фібробластів людини	THF	тетрагідрофуран
HFIP	1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол	TLC	тонкошарова хроматографія
HIS	гістидин	T3P	ангідрид пропанфосфонової кислоти
HLM	мікросоми печінки людини	трифосген	біс(трихлорметил)карбонат
HOBT	гідрат 1-гідроксибензотриазолу	Трис HCl	гідрохлорид трис(гідроксиметил)амінометану
HOMA-IR	гомеостатична модель оцінки інсулінорезистентності	Тритон X-100	трет-октилфеноксиполіетоксиетанол
HPLC	високоєфективна рідинна хроматографія	TsOH	п-толуолсульфонова кислота
HRMS	мас-спектрометрія високої роздільної здатності	мкл	мікролітр
IC ₅₀	напівмаксимальна інгібувальна концентрація	UPLC	ультрависокоєфективна рідинна хроматографія
внутр. діам.	внутрішній діаметр	UV	ультрафіолет
IPA	пропан-2-ол	об./об.	об'єм/об'єм
KOtBu	калію трет-бутоксид	XantPhos	(9,9-диметил-9Н-ксантен-4,5-дііл)біс(дифенілфосфан)
LC	рідинна хроматографія	XantPhos Pd G4	[CAS № 1621274-19-8]
M	молярний	XPhos	дициклогексил(2',4',6'-триізопропіл-[1,1'-біфеніл]-2-іл)фосфан
MeCN	ацетонітрил	XPhos-Pd-G2	хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладій(II), передкаталізатор X-Phos хлорид амінобіфенілпаладію [CAS № 1310584-14-5]
		XPhos Pd G3	метансульфонат (2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II) [CAS № 1445085-55-1]

В. Проміжні сполуки

Проміжна сполука 1. трет-Бутил-(R)-4-ціанотіазолідин-3-карбоксилат



Стадія а) трет-Бутил-(R)-4-карбамоїлтіазолідин-3-карбоксилат



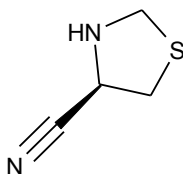
5

Вос₂O (18,6 мл, 80,2 ммоль) додавали до перемішаного розчину (R)-3-(трет-бутоксикарбоніл)тіазолідин-4-карбонової кислоти (17,0 г, 72,9 ммоль) і піридину (7,07 мл, 87,5 ммоль) в EtOAc (170 мл) і реакційну суміш перемішували за к. т. протягом 3 год. Потім розчин NH₃ (водн., 25 %, 6 мл) додавали по краплях і суміш перемішували за к. т. протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc, фази розділяли та органічну фазу промивали насич. розчином NaCl, висушували, фільтрували через шар силікагелю, промивали за допомогою EtOAc і випарювали з одержанням неочищеної вказаної в заголовку сполуки (16,9 г, 100 %) у вигляді безбарвного масла, яке застосовували безпосередньо на наступній стадії.

Стадія б) трет-Бутил-(R)-4-ціанотіазолідин-3-карбоксилат

TFAA (12,4 мл, 87,5 ммоль) у вигляді розчину в EtOAc (20 мл) додавали в розчин неочищеного трет-бутил(R)-4-карбамоїлтіазолідин-3-карбоксилату (16,9 г, 72,9 ммоль) і піридину (14,7 мл, 182 ммоль) в EtOAc (150 мл) за к. т. Суміш перемішували за к. т. протягом 4 год. і потім розбавляли за допомогою EtOAc, промивали за допомогою водн. розчину HCl (1 M) і насич. розчину NaHCO₃. Органічну фазу висушували, фільтрували через шар силікагелю, промивали за допомогою EtOAc і випарювали з одержанням світло-жовтого масла, яке тверднуло після відстоювання. Неочищений твердий матеріал суспендували в суміші гептан:EtOAc (4:1, 50 мл) і перемішували за к. т. протягом ночі. Тверді речовини відфільтровували, промивали сумішшю гептан:EtOAc (4:1) і висушували з одержанням вказаної в заголовку сполуки (12,0 г, 83 %) у вигляді безбарвної твердої речовини; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5,20 – 4,79 (m, 1H), 4,60 – 4,53 (m, 1H), 4,53 – 4,36 (m, 1H), 3,40-3,18 (m, 2H), 1,51 (s, 9H).

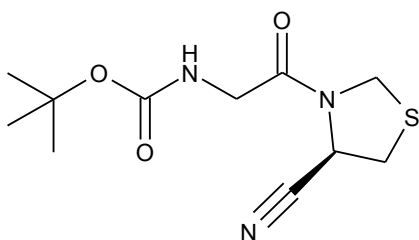
Проміжна сполука 2. Гідрохлорид (R)-тіазолідин-4-карбонітрилу



30

Розчин водн. HCl (12 M, 11 мл) у MeOH (140 мл) повільно додавали в розчин трет-бутил(R)-4-ціанотіазолідин-3-карбоксилату, проміжної сполуки 1 (6,0 г, 28 ммоль), у MeOH (140 мл) за к. т. Прозорий безбарвний розчин перемішували за к. т. протягом 2 год. Розчинники випарювали з одержанням вказаної в заголовку сполуки (4,22 г, 100 %) у вигляді безбарвної твердої речовини; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 4,90 (dd, 1H), 4,35 – 4,24 (m, 2H), 3,37 – 3,24 (m, 2H).

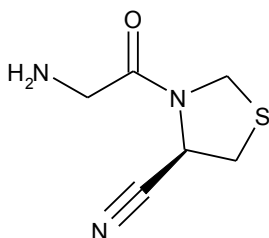
Проміжна сполука 3. трет-Бутил-(R)-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)карбамат



DIPEA (19,6 мл, 112 ммоль) додавали в суспензію гідрохлориду (R)-тіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 2 (4,22 г, 28 ммоль), (трет-бутоксикарбоніл)гліцину (6,13 г, 35,0 ммоль) і ТЗР (41,6 мл, 70,0 ммоль, 50 % розчин в EtOAc) в EtOAc (120 мл). Суміш нагрівали при 60 °С протягом 4 год. Суміш розбавляли за допомогою EtOAc і послідовно промивали водою, водн. розчином HCl (1 M) і насич. розчином NaHCO₃. Органічну фазу висушували, фільтрували й випарювали. Залишок фільтрували через шар силікагелю, промивали сумішшю гептан:EtOAc (1:1) і випарювали з одержанням масла, яке розтирали із сумішшю гептан:DCM з одержанням

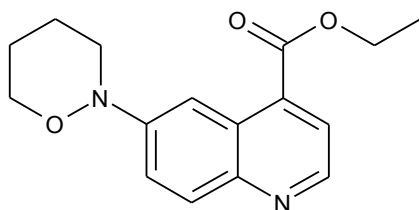
указаної в заголовку сполуки (7,60 г, 100 %) у вигляді практично безбарвної твердої речовини; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5,36 – 5,25 (m, 2H), 4,59 – 4,52 (m, 2H), 4,14 – 3,90 (m, 2H), 3,29 (d, 2H), 1,45 (s, 9H).

Проміжна сполука 4. Гідрохлорид (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу



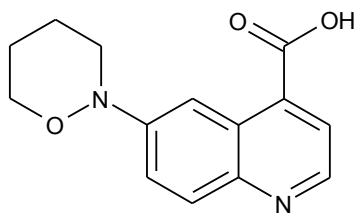
Розчин водн. HCl (12 M, 5,6 мл) у MeOH (140 мл) повільно додавали в розчин трет-бутил(R)-2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетилкарбамату, проміжної сполуки 3 (7,60 г, 28,0 ммоль), у MeOH (140 мл), потім розчин перемішували за к. т. протягом ночі. Розчинники випарювали з одержанням указаної в заголовку сполуки (5,80 г, 100 %) у вигляді безбарвної твердої речовини; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 5,34 (t, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,62 (d, 1H), 4,11 – 3,94 (m, 2H), 3,41 – 3,36 (m, 2H).

Проміжна сполука 5. Етил-6-(1,2-оксазинан-2-іл)хінолін-4-карбоксилат



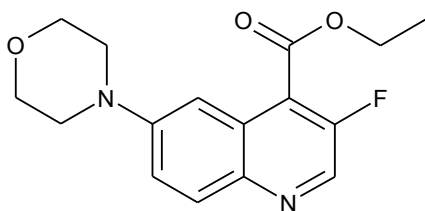
Гідрохлорид 1,2-оксазинану (37 мг, 0,30 ммоль) додавали в суміш етил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (56 мг, 0,20 ммоль), Cs₂CO₃ (195 мг, 0,60 ммоль), Pd₂dba₃ (9,0 мг, 10 мкмоль) і XPhos (9,5 мг, 0,02 ммоль) у діоксані (1 мл). Колбу герметично закривали, продували за допомогою N₂ (газ) і суміш нагрівали при 90 °С протягом ночі. Суміш розбавляли за допомогою EtOAc і промивали водою. Органічну фазу висушували, фільтрували й випарювали. Залишок очищали за допомогою прямофазової флеш-хроматографії на силікагелі (градієнт: 20–50 % EtOAc у гептані) з одержанням указаної в заголовку сполуки (50 мг, 87 %) у вигляді жовтого масла, яке тверднуло після відстоювання; MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 287,2.

Проміжна сполука 6. 6-(1,2-Оксазинан-2-іл)хінолін-4-карбонова кислота



Водн. розчин NaOH (1 М, 0,52 мл) додавали в розчин етил-6-(1,2-оксазинан-2-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 5 (50 мг, 0,17 ммоль), у MeOH (2 мл) і воді (1 мл). Суміш перемішували за к. т. протягом 3 год., потім нейтралізували за допомогою водн. розчину HCl (1 М) і випарювали з одержанням указаної в заголовку сполуки (45 мг, 100 %) у вигляді жовто-червоної напівтвердої речовини; MS маса/заряд (ESI) $[M+H]^+$ 259,1.

Проміжна сполука 7. Етил-3-фтор-6-морфолінохінолін-4-карбоксилат



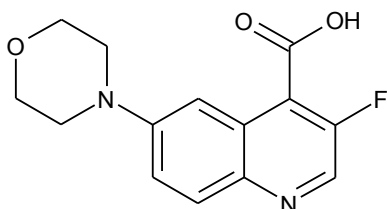
10

Морфолін (70 мг, 0,80 ммоль) додавали в суміш етил-6-хлор-3-фторхінолін-4-карбоксилату (101 мг, 0,4 ммоль), Cs_2CO_3 (0,391 г, 1,20 ммоль), Pd_2dba_3 (18 мг, 0,02 ммоль) і XPhos (19 мг, 0,04 ммоль) у діоксані (2 мл). Колбу герметично закривали, продували за допомогою N_2 (газ) і суміш нагрівали при 90 °C протягом 1 год. Суміш розбавляли за допомогою EtOAc і промивали водою. Органічну фазу висушували, фільтрували й випарювали з одержанням указаної в заголовку сполуки (122 мг, 100 %) у вигляді жовтої напівтвердої речовини; MS маса/заряд (ESI) $[M+H]^+$ 305,2.

15

Проміжна сполука 8. 3-Фтор-6-морфолінохінолін-4-карбонова кислота

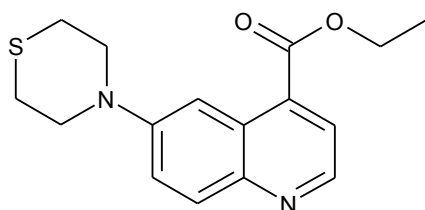
20



25

Водн. розчин NaOH (1 М, 1,25 мл) додавали в розчин етил-3-фтор-6-морфолінохінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 7 (190 мг, 0,62 ммоль), у MeOH (6 мл) і воді (3 мл). Суміш перемішували за к. т. протягом 3 год. Суміш нейтралізували за допомогою водн. розчину HCl (1 М) і випарювали з одержанням указаної в заголовку сполуки (172 мг, 100 %) у вигляді червоно-жовтої напівтвердої речовини; MS маса/заряд (ESI) $[M+H]^+$ 277,3.

Проміжна сполука 9. Етил-6-тіоморфолінохінолін-4-карбоксилат



30

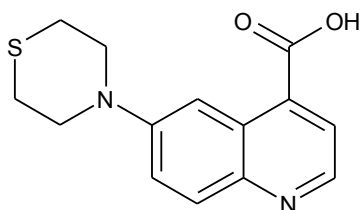
Тіоморфолін (41 мг, 0,40 ммоль) додавали в суміш етил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (56 мг, 0,2 ммоль), Cs_2CO_3 (0,130 г, 0,40 ммоль), Pd_2dba_3 (9,2 мг, 0,01 ммоль) і XPhos (9,5 мг, 0,02 ммоль) у діоксані (1 мл). Колбу герметично закривали, продували за допомогою N_2 (газ) і суміш нагрівали при 90 °C протягом ночі. Суміш розбавляли за допомогою EtOAc, промивали водою (3×). Органічну фазу висушували, фільтрували й випарювали. Залишок очищали за допомогою

35

прямофазової флеш-хроматографії на силікагелі (градієнт: 20–50 % EtOAc в гептані) з одержанням указаної в заголовку сполуки (55 мг, 91 %) у вигляді жовтого масла; MS маса/заряд (ESI) $[M+H]^+$ 303,2.

Проміжна сполука 10. 6-Тіоморфолінохінолін-4-карбонова кислота

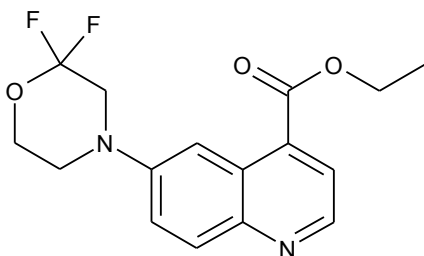
5



LiOH (22 мг, 0,91 ммоль) додавали в розчин етил-6-тіоморфолінохінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 9 (55 мг, 0,18 ммоль), у MeOH (1 мл) і воді (1 мл). Суміш перемішували за к. т. протягом ночі і потім нейтралізували за допомогою водн. розчину HCl (1 M). Розчинники випарювали за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки (50 мг, 100 %) у вигляді жовто-червоної напівтвердої речовини; MS маса/заряд (ESI) $[M+H]^+$ 275,1.

10

Проміжна сполука 11. Етил-6-(2,2-дифторморфоліно)хінолін-4-карбоксилат



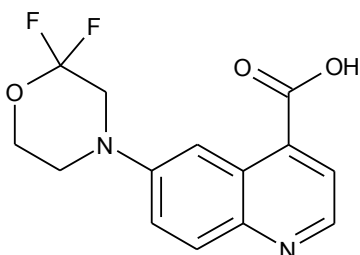
15

Гідрохлорид 2,2-дифторморфоліну (72 мг, 0,45 ммоль) додавали в суміш етил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (84 мг, 0,30 ммоль), Cs₂CO₃ (0,293 г, 0,90 ммоль), Pd₂dba₃ (14 мг, 0,02 ммоль) і XPhos (14 мг, 0,03 ммоль) у діоксані (1,5 мл). Колбу герметично закривали, продували за допомогою N₂ (газ) і суміш нагрівали при 90 °C протягом ночі. Суміш розбавляли за допомогою EtOAc і промивали водою. Органічну фазу висушували, фільтрували й випарювали. Залишок очищали за допомогою прямофазової флеш-хроматографії на силікагелі (гептан:EtOAc, 1:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (85 мг, 88 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) $[M+H]^+$ 323,4.

20

25

Проміжна сполука 12. 6-(2,2-Дифторморфоліно)хінолін-4-карбонова кислота

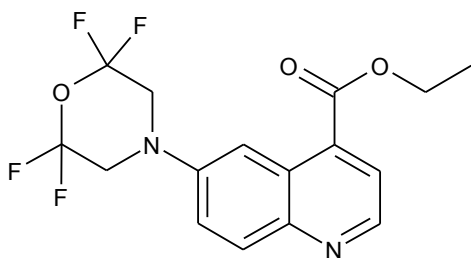


Водн. розчин NaOH (1 M, 0,5 мл) додавали в розчин етил-6-(2,2-дифторморфоліно)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 11 (80 мг, 0,25 ммоль), у MeOH (2,5 мл) і воді (1 мл). Суміш перемішували за к. т. протягом ночі і потім нейтралізували за допомогою водн. розчину HCl (1 M). Розчинники випарювали за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки (73 мг, 100 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) $[M+H]^+$ 295,3.

30

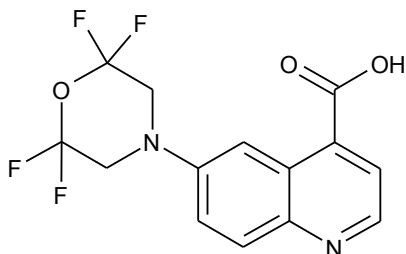
Проміжна сполука 13. Етил-6-(2,2,6,6-тетрафторморфоліно)хінолін-4-карбоксилат

35



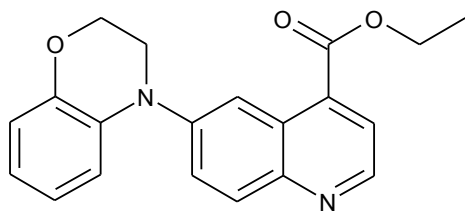
2,2,6,6-Тетрафторморфолін (64 мг, 0,40 ммоль) додавали в суміш етил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (56 мг, 0,2 ммоль), Cs₂CO₃ (0,195 г, 0,60 ммоль), Pd₂dba₃ (9,2 мг, 0,01 ммоль) і XPhos (9,5 мг, 0,02 ммоль) у діоксані (1 мл). Колбу герметично закривали, продували за допомогою N₂ (газ) і суміш нагрівали при 90 °С протягом ночі. Суміш розбавляли за допомогою EtOAc і промивали водою. Органічну фазу висушували, фільтрували й випарювали. Залишок очищали за допомогою прямофазової флеш-хроматографії на силікагелі (градієнт: 20–50 % EtOAc у гептані) з одержанням указаної в заголовку сполуки (60 мг, 84 %) у вигляді практично безбарвної твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 359,2.

Проміжна сполука 14. 6-(2,2,6,6-Тетрафторморфоліно)хінолін-4-карбонова кислота



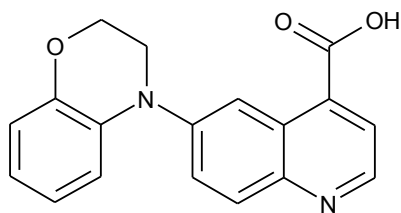
Водн. розчин NaOH (1 М, 0,5 мл, 0,50 ммоль) додавали в розчин етил-6-(2,2,6,6-тетрафторморфоліно)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 13 (60 мг, 0,17 ммоль), у MeOH (2 мл) і воді (1 мл). Суміш перемішували за к. т. протягом 3 год. і потім нейтралізували за допомогою водн. розчину HCl (1 М). Розчинники випарювали за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки (55 мг, 99 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 331,1.

Проміжна сполука 15. Етил-6-(2,3-дигідро-4Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-4-іл)хінолін-4-карбоксилат



3,4-Дигідро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин (54 мг, 0,40 ммоль) додавали в суміш етил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (56 мг, 0,2 ммоль), Cs₂CO₃ (0,130 г, 0,40 ммоль) і RuPhos Pd G2 (16 мг, 0,02 ммоль) у діоксані (1 мл). Колбу герметично закривали, продували за допомогою N₂ (газ) і суміш нагрівали при 90 °С протягом ночі. Суміш розбавляли за допомогою EtOAc і промивали водою. Органічну фазу висушували, фільтрували й випарювали. Залишок очищали за допомогою прямофазової флеш-хроматографії на силікагелі (градієнт: 20–50 % EtOAc в гептані) з одержанням указаної в заголовку сполуки (53 мг, 79 %) у вигляді жовтої напівтвердої речовини; MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 335,2.

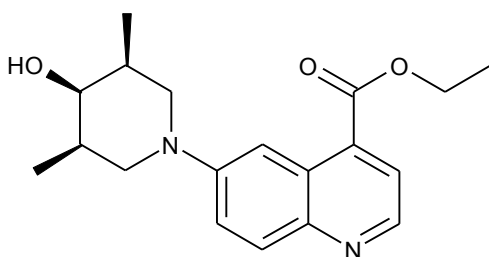
Проміжна сполука 16. 6-(2,3-Дигідро-4Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-4-іл)хінолін-4-карбонова кислота



Водн. розчин NaOH (1 М, 0,5 мл) додавали в розчин етил-6-(2,3-дигідро-4Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-4-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 15 (53 мг, 0,16 ммоль), у МеОН (1 мл) і воді (0,5 мл). Суміш перемішували за к. т. протягом ночі і потім нейтралізували за допомогою водн. розчину HCl (1 М). Розчинники випарювали за зниженого тиску з одержанням

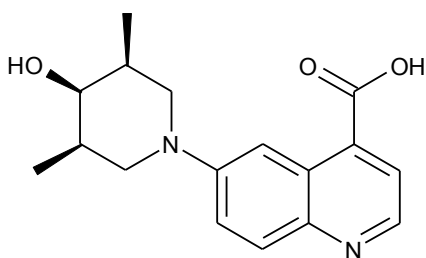
указаної в заголовку сполуки (49 мг, 100 %) у вигляді жовто-червоної напівтвердої речовини; MS маса/заряд (ESI) $[M+H]^+$ 307,2.

Проміжна сполука 17. Етил-6-((3*S*,4*s*,5*R*)-4-гідрокси-3,5-диметилпіперидин-1-іл)хінолін-4-



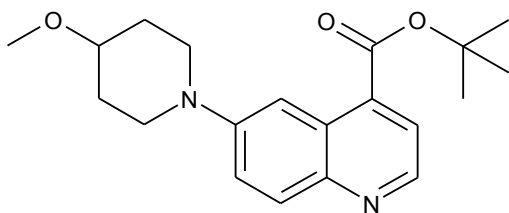
Гідрохлорид (3*R*,4*s*,5*S*)-3,5-диметилпіперидин-4-олу (50 мг, 0,30 ммоль) додавали в суміш етил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (56 мг, 0,2 ммоль), Cs₂CO₃ (0,195 г, 0,60 ммоль), Pd₂(dba)₃ (9 мг, 0,01 ммоль) і XPhos (9,5 мг, 0,02 ммоль) в 1,4-діоксані (1 мл). Колбу герметично закривали, продували за допомогою N₂ (газ) і нагрівали при 90 °C протягом ночі. Суміш розбавляли за допомогою EtOAc і промивали водою. Органічну фазу висушували, фільтрували й випарювали. Залишок очищали за допомогою прямофазової флеш-хроматографії на силікагелі (градієнт: 20–50 % EtOAc в гептані) з одержанням указаної в заголовку сполуки (20 мг, 30 %) у вигляді жовтої напівтвердої речовини; MS маса/заряд (ESI) $[M+H]^+$ 329,2.

Проміжна сполука 18. 6-((3*S*,4*s*,5*R*)-4-Гідрокси-3,5-диметилпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



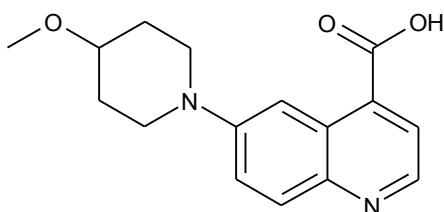
Водн. розчин NaOH (1 М, 0,18 мл) додавали в розчин етил-6-((3*S*,4*s*,5*R*)-4-гідрокси-3,5-диметилпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 17 (20 мг, 0,06 ммоль), у МеОН (1 мл) і воді (0,5 мл). Суміш перемішували за к. т. протягом ночі. Суміш нейтралізували за допомогою водн. розчину HCl (1 М) і випарювали з одержанням указаної в заголовку сполуки (18 мг, 98 %) у вигляді жовто-червоної напівтвердої речовини; MS маса/заряд (ESI) $[M+H]^+$ 301,2.

Проміжна сполука 19. трет-Бутил-6-(4-метоксипіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат



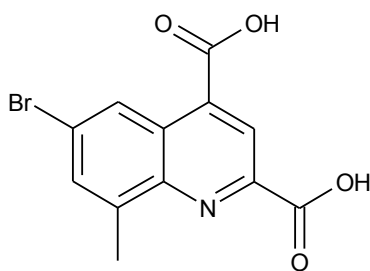
4-Метоксипіперидин (179 мг, 1,56 ммоль) додавали в трет-бутил-6-бромхінолін-4-карбоксилат (WO 2019/154886) (400 мг, 1,30 ммоль), Cs₂CO₃ (846 мг, 2,60 ммоль), XPhos (124 мг, 0,26 ммоль) і Pd₂(dba)₃ (119 мг, 0,13 ммоль) в 1,4-діоксані (15 мл) при 15 °С в атмосфері N₂ (газ). Одержану суміш перемішували при 100 °С протягом 3 год. Реакційну суміш концентрували і залишок розчиняли в EtOAc (125 мл) та послідовно промивали водою (75 мл) і насич. сольовим розчином (75 мл). Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (петролейний етер:EtOAc, 3:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (300 мг, 68 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 343,1.

Проміжна сполука 20. 6-(4-Метоксипіперидин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



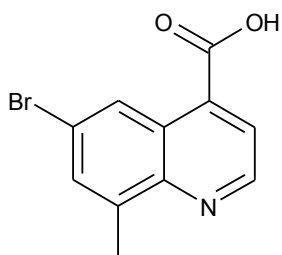
HCl (0,025 мл, 4 М в 1,4-діоксані) додавали в трет-бутил-6-(4-метоксипіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат, проміжну сполуку 19 (280 мг, 0,82 ммоль), в 1,4-діоксані (15 мл) при 20 °С в атмосфері повітря. Одержану суміш перемішували при 20 °С протягом 20 год. Осад збирали за допомогою фільтрування, промивали 1,4-діоксаном (100 мл) і висушували під вакуумом з одержанням указаної в заголовку сполуки (200 мг, 85 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 287,1.

Проміжна сполука 21. 6-Бром-8-метилхінолін-2,4-дикарбонова кислота



5-Бром-7-метиліндолін-2,3-діон (500 мг, 2,08 ммоль) додавали в розчин 2-оксипропаноату натрію (275 мг, 2,50 ммоль) у водн. розчині NaOH (20 %, 10 мл) у пробірці для мікрохвильової обробки. Пробірку герметично закривали, і нагрівали при 110 °С протягом 1 год. у мікрохвильовому реакторі, і потім охолоджували до к. т. Реакційну суміш підкисляли до pH 2 за допомогою водн. розчину HCl (2 М). Осад збирали за допомогою фільтрування, промивали водою (100 мл) і висушували під вакуумом з одержанням указаної в заголовку сполуки (550 мг, 85 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 309,9.

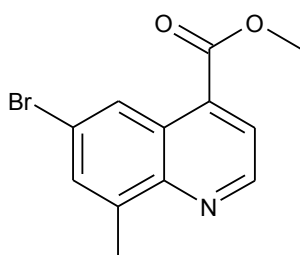
Проміжна сполука 22. 6-Бром-8-метилхінолін-4-карбонова кислота



6-Бром-8-метилхінолін-2,4-дикарбонову кислоту, проміжну сполуку 21 (430 мг, 1,39 ммоль), розчиняли у воді (15 мл) у сталевому реакторі. Реактор герметично закривали, і нагрівали при 190 °С протягом 6 год. у масляній бані, і потім охолоджували до к. т. Осад збирали за допомогою фільтрування, промивали водою (100 мл) і висушували під вакуумом з одержанням

указаної в заголовку сполуки (233 мг, 63 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) $[M+H]^+$ 265,9.

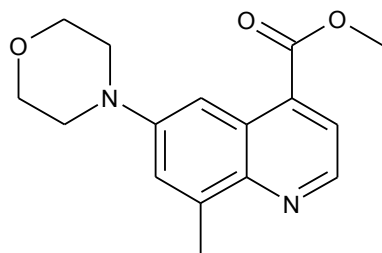
Проміжна сполука 23. Метил-6-бром-8-метилхінолін-4-карбоксилат



SOCl_2 (0,082 мл, 1,13 ммоль) повільно додавали до 6-бром-8-метилхінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 22 (300 мг, 1,13 ммоль), у MeOH (10 мл) при 15 °С в атмосфері повітря. Одержану суміш перемішували при 60 °С протягом 16 год. Реакційну суміш концентрували, залишок розчиняли в DCM (100 мл) і послідовно промивали водою (50 мл) і насич. сольовим розчином (50 мл). Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної TLC (DCM:MeOH, 40:1) з одержанням

указаної в заголовку сполуки (250 мг, 79 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) $[M+H]^+$ 279,9.

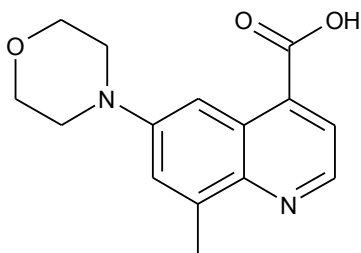
Проміжна сполука 24. Метил-8-метил-6-морфолінохінолін-4-карбоксилат



Морфолін (311 мг, 3,57 ммоль) додавали в суміш метил-6-бром-8-метилхінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 23 (200 мг, 0,71 ммоль), Cs_2CO_3 (465 мг, 1,43 ммоль), каталізатора на основі Pd [CAS: 1810068-35-9] (82 мг, 0,07 ммоль) в 1,4-діоксані (15 мл) при 20 °С в атмосфері N_2 (газ). Одержану суміш нагрівали при 100 °С протягом 5 год. Реакційну суміш концентрували, і розбавляли за допомогою EtOAc (100 мл), і послідовно промивали водою (50 мл) і насич. сольовим розчином (50 мл). Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й випарювали. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (петролейний етер:EtOAc, 5:1) з одержанням

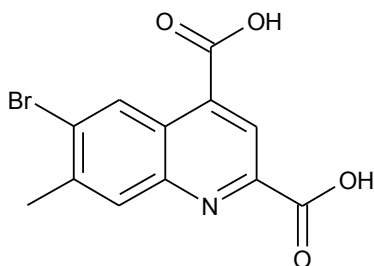
указаної в заголовку сполуки (190 мг, 93 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) $[M+H]^+$ 287,0.

Проміжна сполука 25. 8-Метил-6-морфолінохінолін-4-карбонова кислота



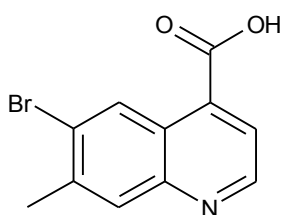
Розчин NaOH (126 мг, 3,14 ммоль) у воді (3 мл) додавали до перемішаного розчину метил-8-метил-6-морфолінохінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 24 (180 мг, 0,63 ммоль), у MeOH (9 мл) при 20 °С. Одержану суміш перемішували при 20 °С протягом 2 год. Реакційну суміш підкисляли до pH 5 за допомогою водн. розчину HCl (2 М). Реакційну суміш концентрували, і розбавляли за допомогою EtOAc (125 мл), і послідовно промивали водою (50 мл) і насич. сольовим розчином (50 мл). Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали з одержанням указаної в заголовку сполуки (150 мг, 88 %) у вигляді червоної твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 273,0.

Проміжна сполука 26. 6-Бром-7-метилхінолін-2,4-дикарбонова кислота



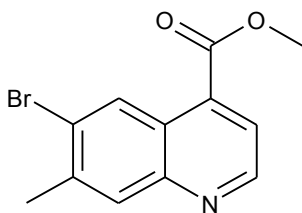
5-Бром-6-метиліндолін-2,3-діон (800 мг, 3,33 ммоль) додавали в 2-оксопропаноат натрію (440 мг, 4,00 ммоль) у водн. розчині NaOH (20 %, 15 мл) у пробірці для мікрохвильової обробки. Пробірку герметично закривали, і нагрівали при 110 °С протягом 1 год. у мікрохвильовому реакторі, і потім охолоджували до к. т. Реакційну суміш підкисляли до pH 2 за допомогою водн. розчину HCl (2 М). Осад збирали за допомогою фільтрування, промивали водою (50 мл) і висушували під вакуумом з одержанням указаної в заголовку сполуки (540 мг, 52 %) у вигляді коричневої твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 309,9.

Проміжна сполука 27. 6-Бром-7-метилхінолін-4-карбонова кислота



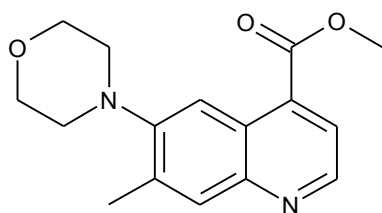
6-Бром-7-метилхінолін-2,4-дикарбонову кислоту, проміжну сполуку 26 (400 мг, 1,29 ммоль), розчиняли у воді (10 мл) у сталевому реакторі. Реактор герметично закривали, і нагрівали при 190 °С протягом 6 год. у масляній бані, і потім охолоджували до к. т. Осад збирали за допомогою фільтрування, промивали водою (125 мл) і висушували під вакуумом з одержанням указаної в заголовку сполуки (200 мг, 58 %) у вигляді темної твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 265,9.

Проміжна сполука 28. Метил-6-бром-7-метилхінолін-4-карбоксилат



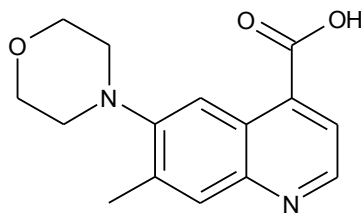
SOCl₂ (0,34 мл, 4,7 ммоль) повільно додавали до 6-бром-7-метилхінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 27 (250 мг, 0,94 ммоль), у MeOH (10 мл) при 15 °С в атмосфері повітря. Одержану суміш нагрівали при 60 °С протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували, залишок розбавляли за допомогою DCM (75 мл) і послідовно промивали водою (20 мл) і насич. сольовим розчином (20 мл). Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (DCM:MeOH, 40:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (215 мг, 82 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 279,9.

Проміжна сполука 29. Метил-7-метил-6-морфолінохінолін-4-карбоксилат



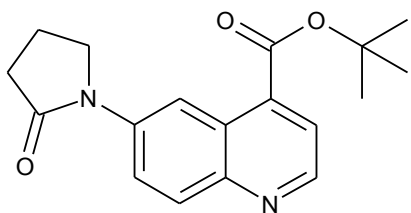
Морфолін (112 мг, 1,29 ммоль) додавали в метил-6-бром-7-метилхінолін-4-карбоксилат, проміжну сполуку 28 (180 мг, 0,64 ммоль), каталізатор на основі Pd [CAS: 1810068-35-9] (73 мг, 0,06 ммоль) і Cs₂CO₃ (419 мг, 1,29 ммоль) в 1,4-діоксані (10 мл) при 15 °С в атмосфері N₂ (газ). Одержану суміш нагрівали при 100 °С протягом 16 год. Реакційну суміш фільтрували через фільтрувальний папір і фільтрат концентрували. Залишок розбавляли за допомогою EtOAc (100 мл) і послідовно промивали насич. сольовим розчином (25 мл) і водою (25 мл). Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (петролейний етер:EtOAc, 5:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (138 мг, 75 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 287,0.

Проміжна сполука 30. 7-Метил-6-морфолінохінолін-4-карбонова кислота



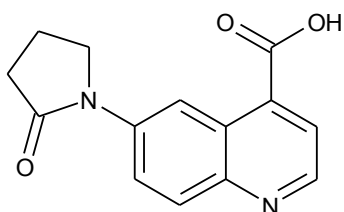
NaOH (112 мг, 2,79 ммоль) у воді (3 мл) додавали до перемішаного розчину метил-7-метил-6-морфолінохінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 29 (160 мг, 0,56 ммоль), у MeOH (9 мл) при 16 °С в атмосфері N₂ (газ). Одержану суміш перемішували при 20 °С протягом 2 год. Реакційну суміш доводили до pH 5 за допомогою водн. розчину HCl (2 M). Реакційну суміш концентрували і залишок розчиняли в EtOAc (50 мл) та послідовно промивали насич. сольовим розчином (25 мл) і водою (25 мл). Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали з одержанням указаної в заголовку сполуки (120 мг, 79 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 273,0.

Проміжна сполука 31. трет-Бутил-6-(2-оксопіролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат



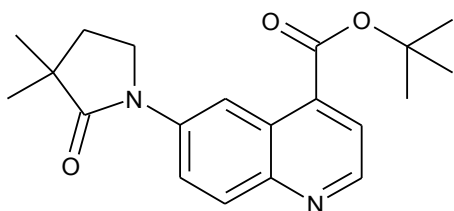
Піролідин-2-он (57 мг, 0,67 ммоль) додавали в трет-бутил-6-бромхінолін-4-карбоксилат (160 мг, 0,52 ммоль), Cs₂CO₃ (254 мг, 0,78 ммоль) і XPhos Pd G3 (44 мг, 0,05 ммоль) в 1,4-діоксані (5 мл) при 15 °С. Одержану суспензію перемішували при 100 °С протягом 2 год. в атмосфері N₂ (газ). Реакційну суміш фільтрували через Celite®. Фільтрат концентрували за зниженого тиску і залишок очищали за допомогою препаративної TLC (EtOAc:петролейний етер, 2:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (160 мг, 99 %) у вигляді бежевого масла, яке тверднуло після відстоювання; MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 313,15.

Проміжна сполука 32. 6-(2-Оксопіролідин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



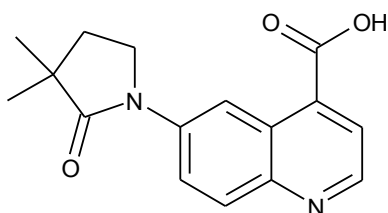
TFA (5 мл, 65 ммоль) додавали до перемішаного розчину трет-бутил-6-(2-оксопіролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 31 (140 мг, 0,45 ммоль), у DCM (5 мл) при 27 °С. Одержаний розчин перемішували при 27 °С протягом 7 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки (115 мг, 100 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 257,0.

Проміжна сполука 33. трет-Бутил-6-(3,3-диметил-2-оксопіролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат



3,3-Диметилпіролідин-2-он (132 мг, 1,17 ммоль) додавали в суміш трет-бутил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (300 мг, 0,97 ммоль), Cs₂CO₃ (634 мг, 1,95 ммоль), Pd₂(dba)₃ (89 мг, 0,10 ммоль) і XPhos (93 мг, 0,19 ммоль) в 1,4-діоксані (15 мл) при 20 °С в атмосфері N₂ (газ). Одержану суміш нагрівали при 100 °С протягом 3 год. Реакційну суміш концентрували, розбавляли за допомогою EtOAc (100 мл) і послідовно промивали водою (25 мл) і насич. сольовим розчином (25 мл). Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (петролейний етер:EtOAc, 5:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (220 мг, 66 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 341,0.

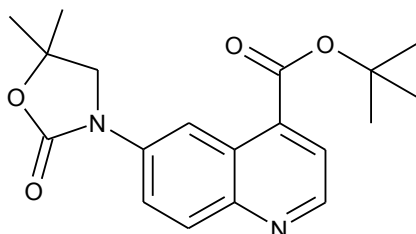
Проміжна сполука 34. 6-(3,3-Диметил-2-оксопіролідин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



TFA (2 мл, 26 ммоль) додавали в трет-бутил-6-(3,3-диметил-2-оксопіролідин-1-іл)хінолін-4-

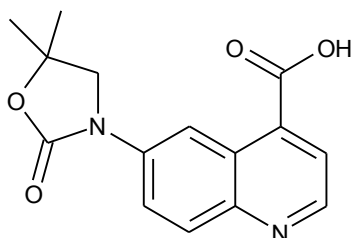
карбоксилат, проміжну сполуку 33 (200 мг, 0,59 ммоль), у DCM (10 мл) при 20 °С в атмосфері повітря. Одержану суміш перемішували при 20 °С протягом 3 год. Реакційну суміш концентрували, повторно розчиняли в DCM (50 мл) і промивали водою (15 мл). Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали з одержанням неочищеного продукту. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (DCM:MeOH, 10:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (120 мг, 72 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 285,0.

Проміжна сполука 35. трет-Бутил-6-(5,5-диметил-2-оксооксазолідин-3-іл)хінолін-4-карбоксилат



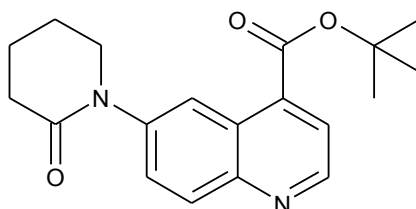
5,5-Диметил-2-оксооксазолідин-2-он (134 мг, 1,17 ммоль) додавали в суміш трет-бутил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (300 мг, 0,97 ммоль), Cs₂CO₃ (634 мг, 1,95 ммоль), Pd₂(dba)₃ (89 мг, 0,10 ммоль) і XPhos (93 мг, 0,19 ммоль) в 1,4-діоксані (10 мл) при 20 °С в атмосфері N₂ (газ). Одержану суміш перемішували при 100 °С протягом 3 год. Реакційну суміш концентрували, і повторно розчиняли в EtOAc (100 мл), і послідовно промивали водою (20 мл) і насич. сольовим розчином (20 мл). Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали з одержанням неочищеного продукту. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (EtOAc:петролейний етер, 1:5) з одержанням указаної в заголовку сполуки (240 мг, 72 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 343,1.

Проміжна сполука 36. 6-(5,5-Диметил-2-оксооксазолідин-3-іл)хінолін-4-карбонова кислота



HCl (4 М в 1,4-діоксані) (10 мл) додавали в трет-бутил-6-(5,5-диметил-2-оксооксазолідин-3-іл)хінолін-4-карбоксилат, проміжну сполуку 35 (220 мг, 0,64 ммоль), при 20 °С в атмосфері повітря. Одержану суміш перемішували при 40 °С протягом 6 год. Реакційну суміш концентрували, залишок розчиняли в EtOAc (50 мл) і промивали водою (20 мл). Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали з одержанням указаної в заголовку сполуки (150 мг, 82 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 287,0.

Проміжна сполука 37. трет-Бутил-6-(2-оксопіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат

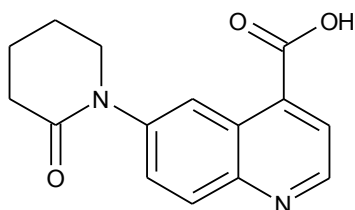


Піперидин-2-он (575 мг, 5,80 ммоль) додавали в трет-бутил-6-бромхінолін-4-карбоксилат (500 мг, 1,45 ммоль), Cs₂CO₃ (945 мг, 2,90 ммоль), Pd₂(dba)₃ (13 мг, 0,01 ммоль) і XPhos (14 мг, 0,03 ммоль) в 1,4-діоксані (20 мл) при 15 °С. Одержану суспензію перемішували при 100 °С протягом 15 год. в атмосфері N₂ (газ). Реакційну суміш фільтрували через Celite®. Розчинник

видаляли за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (петролейний етер:EtOAc, 4:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (132 мг, 28 %) у вигляді коричневої твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) $[M+H]^+$ 327,2.

Проміжна сполука 38. 6-(2-Оксопіперидин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота

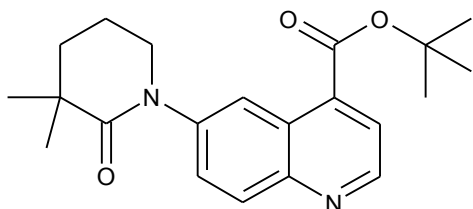
5



TFA (0,11 мл, 1,5 ммоль) додавали в розчин трет-бутил-6-(2-оксопіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 37 (120 мг, 0,37 ммоль), у DCM (2 мл). Одержаний розчин перемішували при 25 °C протягом 6 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки (130 мг) у вигляді коричневої твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) $[M+H]^+$ 271,15.

10

Проміжна сполука 39. трет-Бутил-6-(3,3-диметил-2-оксопіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат



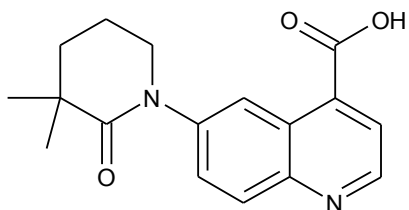
15

3,3-Диметилпіперидин-2-он (825 мг, 6,49 ммоль) додавали в суміш трет-бутил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (500 мг, 1,62 ммоль), Cs₂CO₃ (793 мг, 2,43 ммоль), Pd₂(dba)₃ (15 мг, 0,02 ммоль) і XPhos (15 мг, 0,03 ммоль) в 1,4-діоксані (15 мл) в атмосфері N₂ (газ). Одержану суспензію перемішували при 100 °C протягом 24 год. Реакційну суміш фільтрували через силікагель. Розчинник видаляли за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (петролейний етер:EtOAc, 2:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (80 мг, 14 %) у вигляді коричневої твердої речовини. MS маса/заряд (ESI) $[M+H]^+$ 355,2.

20

Проміжна сполука 40. 6-(3,3-Диметил-2-оксопіперидин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота

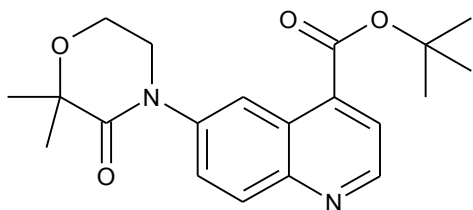
25



TFA (0,061 мл, 0,79 ммоль) додавали в розчин трет-бутил-6-(3,3-диметил-2-оксопіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 39 (70 мг, 0,20 ммоль), у DCM (2 мл). Одержаний розчин перемішували при 25 °C протягом 6 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки (60 мг, 100 %) у вигляді коричневої твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) $[M+H]^+$ 299,15.

30

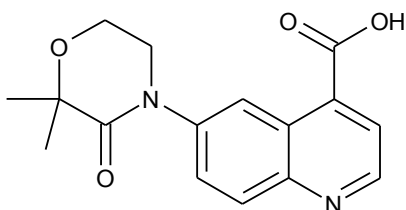
Проміжна сполука 41. трет-Бутил-6-(2,2-диметил-3-оксоморфоліно)хінолін-4-карбоксилат



35

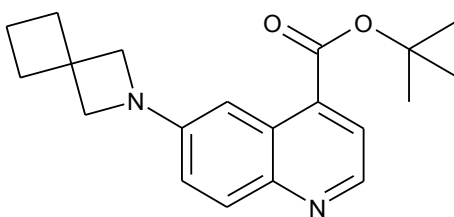
2,2-Диметилморфолін-3-он (122 мг, 0,94 ммоль) додавали в суміш трет-бутил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (291 мг, 0,94 ммоль), Cs₂CO₃ (616 мг, 1,89 ммоль), Pd₂(dba)₃ (86 мг, 0,09 ммоль) і CPhos (82 мг, 0,19 ммоль) в 1,4-діоксані (1 мл) при 25 °С. Одержану суспензію перемішували при 100 °С протягом 2 год. Реакційну суміш екстрагували за допомогою DCM (3×100 мл). Органічні фази об'єднували й промивали насич. сольовим розчином (2×60 мл). Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й концентрували за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (петролейний етер:EtOAc, 1:2) з одержанням указаної в заголовку сполуки (299 мг, 89 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 357,2.

Проміжна сполука 42. 6-(2,2-Диметил-3-оксоморфоліно)хінолін-4-карбонова кислота



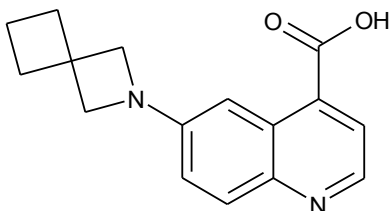
HCl (4 M в 1,4-діоксані, 10 мл) додавали в трет-бутил-6-(5,5-диметил-2-оксооксазолідин-3-іл)хінолін-4-карбоксилат, проміжну сполуку 41 (289 мг, 0,84 ммоль), при 20 °С в атмосфері повітря. Одержану суміш перемішували при 40 °С протягом 12 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки (315 мг) у вигляді бежевої твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 301,1.

Проміжна сполука 43. трет-Бутил-6-(2-азаспіро[3.3]гептан-2-іл)хінолін-4-карбоксилат



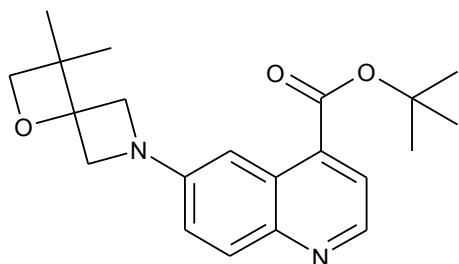
Гідрохлорид 2-азаспіро[3.3]гептану (347 мг, 2,60 ммоль) додавали в трет-бутил-6-бромхінолін-4-карбоксилат (400 мг, 1,30 ммоль), Cs₂CO₃ (1,69 г, 5,19 ммоль), Pd₂(dba)₃ (119 мг, 0,13 ммоль) і XPhos (124 мг, 0,26 ммоль) в 1,4-діоксані (10 мл) при 10 °С. Одержану суспензію перемішували при 100 °С протягом 3 год. в атмосфері N₂ (газ). Розчинник видаляли за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (петролейний етер:EtOAc, 2:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (150 мг, 36 %) у вигляді жовтої твердої речовини. MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 325,3.

Проміжна сполука 44. 6-(2-Азаспіро[3.3]гептан-2-іл)хінолін-4-карбонова кислота



TFA (53 мг, 0,46 ммоль) додавали в розчин трет-бутил-6-(2-азаспіро[3.3]гептан-2-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 43 (150 мг, 0,46 ммоль), в 1,4-діоксані (3 мл) і перемішували при 25 °С протягом ночі. Розчинник видаляли за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки; MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 269,1.

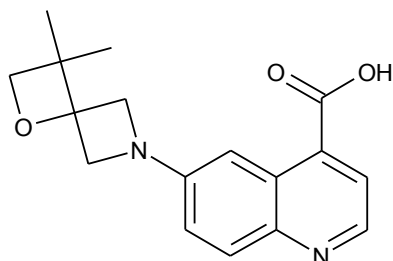
Проміжна сполука 45. трет-Бутил-6-(3,3-диметил-1-окса-6-азаспіро[3.3]гептан-6-іл)хінолін-4-карбоксилат



Гідрохлорид 3,3-диметил-1-окса-6-азаспіро[3.3]гептану (223 мг, 1,36 ммоль) додавали в трет-бутил-6-бромхінолін-4-карбоксилат (280 мг, 0,91 ммоль), Cs₂CO₃ (888 мг, 2,73 ммоль) і каталізатор на основі Pd [CAS: 1810068-35-9] (52 мг, 0,05 ммоль) в 1,4-діоксані (15 мл) при 25 °С. Одержану суспензію перемішували при 100 °С протягом 4 год. в атмосфері N₂ (газ). Тверду речовину відфільтровували. Фільтрат концентрували за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (петролейний етер:EtOAc, 2:1) з одержанням

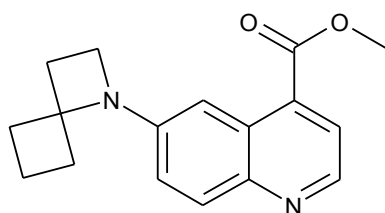
указаної в заголовку сполуки (200 мг, 62 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 355,2.

Проміжна сполука 46. 6-(3,3-Диметил-1-окса-6-азаспіро[3.3]гептан-6-іл)хінолін-4-карбонова кислота



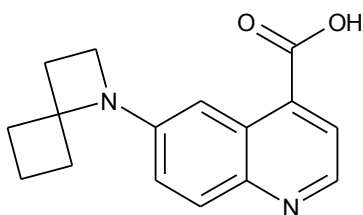
TFA (3 мл) додавали в розчин трет-бутил-6-(3,3-диметил-1-окса-6-азаспіро[3.3]гептан-6-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 45 (200 мг, 0,56 ммоль), у DCM (6 мл). Реакційну суміш перемішували за к. т. протягом 15 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску і залишок висушували під вакуумом з одержанням указаної в заголовку сполуки (168 мг, 100 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 299,2.

Проміжна сполука 47. Метил-6-(1-азаспіро[3.3]гептан-1-іл)хінолін-4-карбоксилат



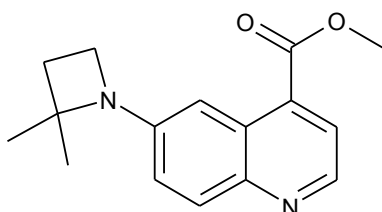
Гідрохлорид 1-азаспіро[3.3]гептану (301 мг, 2,25 ммоль) додавали в суміш метил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (300 мг, 1,13 ммоль), Pd₂(dba)₃ (103 мг, 0,11 ммоль), XPhos (161 мг, 0,34 ммоль) і Cs₂CO₃ (1,10 г, 3,38 ммоль) в 1,4-діоксані (15 мл) в атмосфері N₂ (газ). Реакційну суміш перемішували при 100 °С протягом 15 год. Тверду речовину відфільтровували. Фільтрат концентрували за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (петролейний етер:EtOAc, 1:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (250 мг, 79 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 283,2.

Проміжна сполука 48. 6-(1-Азаспіро[3.3]гептан-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



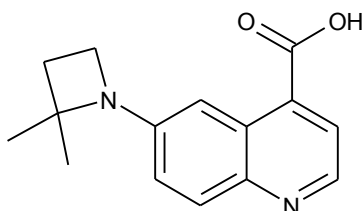
LiOH (106 мг, 4,43 ммоль) додавали в розчин метил-6-(1-азаспіро[3.3]гептан-1-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 47 (250 мг, 0,89 ммоль), у MeOH (10 мл) і воді (2 мл). Реакційну суміш перемішували за к. т. протягом 5 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску. Залишок розбавляли водою і доводили pH до 6 за допомогою лимонної кислоти. Реакційну суміш екстрагували за допомогою EtOAc і органічні фази промивали водою. Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали з одержанням указаної в заголовку сполуки (215 мг, 90 %) у вигляді оранжевої твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 269,2.

Проміжна сполука 49. Метил-6-(2,2-диметилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат



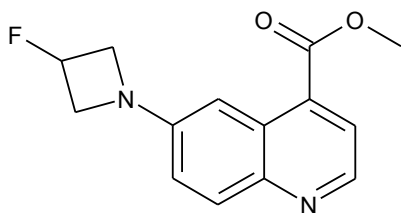
Гідрохлорид 2,2-диметилазетидину (147 мг, 1,21 ммоль) додавали в суміш метил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (215 мг, 0,81 ммоль), Cs₂CO₃ (1,05 г, 3,23 ммоль) і RuPhos Pd G3 (68 мг, 0,08 ммоль) в 1,4-діоксані (5 мл) при 5 °С. Одержану суспензію перемішували при 100 °С протягом 2 год. в атмосфері N₂ (газ). Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc (10 мл) і фільтрували через Celite®. Фільтрувальний шар промивали за допомогою EtOAc і фільтрат концентрували за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (петролейний етер:EtOAc, 1:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (196 мг, 90 %) у вигляді коричневої смоли; MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 271,2.

Проміжна сполука 50. 6-(2,2-Диметилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



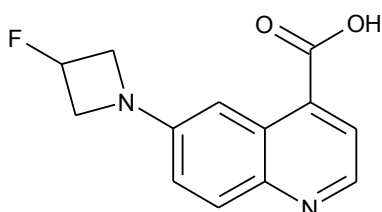
NaOH (96 мг, 2,4 ммоль) у воді (2 мл) повільно додавали до перемішаного розчину метил-6-(2,2-диметилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 49 (130 мг, 0,48 ммоль), у MeOH (6 мл), охолодженого до 0 °С. Одержаний розчин перемішували при 10 °С протягом 2 год. Реакційну суміш розбавляли водою (20 мл) і підкисляли за допомогою водн. розчину HCl (1 М). Суміш екстрагували за допомогою EtOAc (5×75 мл). Органічні шари об'єднували й промивали водою (4×25 мл). Водні шари об'єднували й екстрагували за допомогою EtOAc (4×25 мл). Усі органічні шари об'єднували, висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали з одержанням указаної в заголовку сполуки (120 мг, 97 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 257,2.

Проміжна сполука 51. Метил-6-(3-фторазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат



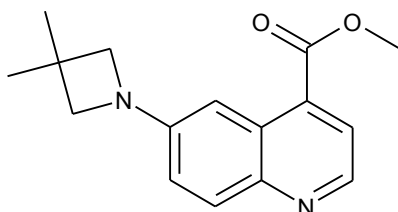
Гідрохлорид 3-фторазетидину (252 мг, 2,25 ммоль) додавали в суміш метил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (300 мг, 1,13 ммоль), Cs₂CO₃ (1,10 мг, 3,38 ммоль), Pd₂(dba)₃ (103 мг, 0,11 ммоль) і XPhos (161 мг, 0,34 ммоль) в 1,4-діоксані (20 мл), перемішували при 100 °С протягом 2 год. Осад збирали шляхом фільтрування, промивали за допомогою MeOH і висушували під вакуумом. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (петролейний етер:EtOAc, 1:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (180 мг, 61 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 261,0.

Проміжна сполука 52. 6-(3-Фторазетидин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



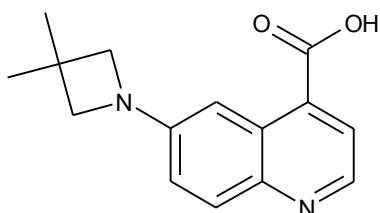
LiOH (83 мг, 3,5 ммоль) додавали в розчин метил-6-(3-фторазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 51 (180 мг, 0,69 ммоль), у MeOH (10 мл) і воді (2 мл). Реакційну суміш перемішували за к. т. протягом 2 год. Реакційну суміш доводили до pH 5 за допомогою водн. розчину HCl (1 М). Реакційну суміш розбавляли водою й екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали з одержанням указаної в заголовку сполуки (150 мг, 88 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 247,1.

Проміжна сполука 53. Метил-6-(3,3-диметилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат



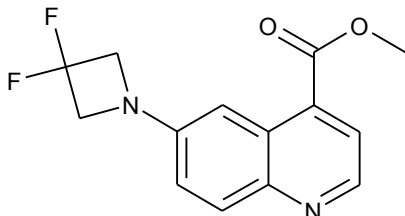
Гідрохлорид 3,3-диметилазетидину (274 мг, 2,25 ммоль) додавали в суміш метил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (300 мг, 1,13 ммоль), Cs₂CO₃ (1,10 мг, 3,38 ммоль), Pd₂(dba)₃ (103 мг, 0,11 ммоль) і XPhos (161 мг, 0,34 ммоль) в 1,4-діоксані (20 мл). Суміш перемішували при 100 °С протягом 4 год. в атмосфері N₂ (газ). Осад збирали шляхом фільтрування, промивали за допомогою MeOH і висушували під вакуумом з одержанням неочищеного продукту, який очищали за допомогою препаративної TLC (петролейний етер:EtOAc, 1:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (200 мг, 66 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 271,10.

Проміжна сполука 54. 6-(3,3-Диметилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



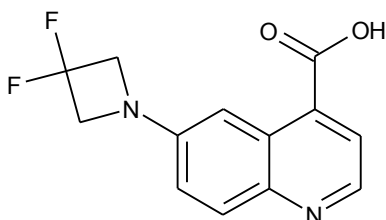
LiOH (89 мг, 3,7 ммоль) додавали в розчин метил-6-(3,3-диметилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 53 (200 мг, 0,74 ммоль), у MeOH (10 мл) і воді (2 мл). Реакційну суміш перемішували за к. т. протягом 2 год. і потім доводили pH до 5 за допомогою водн. розчину HCl (1 M). Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc і промивали водою. Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали з одержанням указаної в заголовку сполуки (180 мг, 95 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 257,2.

Проміжна сполука 55. Метил-6-(3,3-дифторазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат



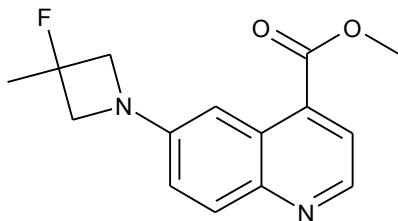
Гідрохлорид 3,3-дифторазетидину (294 мг, 2,27 ммоль) додавали в суміш метил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (302 мг, 1,13 ммоль), Cs₂CO₃ (1,11 г, 3,40 ммоль), Pd₂(dba)₃ (104 мг, 0,11 ммоль) і XPhos (108 мг, 0,23 ммоль) в 1,4-діоксані (3 мл) при 10 °C. Одержану суспензію перемішували при 100 °C протягом 2 год. в атмосфері N₂ (газ). Реакційну суміш розбавляли водою (50 мл) і екстрагували за допомогою EtOAc (3×50 мл). Органічні фази об'єднували й промивали насич. сольовим розчином (150 мл). Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (петролейний етер:EtOAc, 1:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (313 мг, 99 %) у вигляді коричневої твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 279,2.

Проміжна сполука 56. 6-(3,3-Дифторазетидин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



NaOH (224 мг, 5,61 ммоль) додавали в метил-6-(3,3-дифторазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат, проміжну сполуку 55 (312 мг, 1,12 ммоль), у MeOH (3 мл) і воді (1 мл) при 10 °C. Одержаний розчин перемішували при 10 °C протягом 1 год. в атмосфері N₂ (газ). Розчинник видаляли за зниженого тиску. Реакційну суміш розбавляли водою (50 мл), доводили pH до 5 за допомогою водн. розчину HCl (1 M) і екстрагували за допомогою EtOAc (6×50 мл). Об'єднані органічні фази висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod F (градієнт: 0–50 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (127 мг, 43 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 265,2.

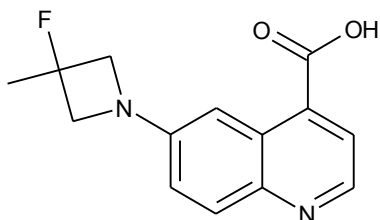
Проміжна сполука 57. Метил-6-(3-фтор-3-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат



Гідрохлорид 3-фтор-3-метилазетидину (176 мг, 1,40 ммоль) додавали в суміш метил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (212 мг, 0,70 ммоль), Cs₂CO₃ (685 мг, 2,10 ммоль), Pd₂(dba)₃ (64 мг, 0,07 ммоль) і XPhos (67 мг, 0,14 ммоль) в 1,4-діоксані (3 мл) при 10 °C. Одержану суспензію

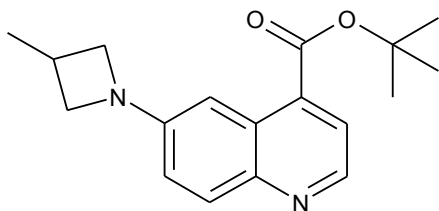
перемішували при 100 °С протягом 2 год. в атмосфері N₂ (газ). Реакційну суміш розбавляли за допомогою DCM. Розчинники видаляли за зниженого тиску. Залишок суспендували у воді (5 мл) і екстрагували за допомогою EtOAc (3×20 мл). Органічні шари об'єднували й промивали сольовим розчином (20 мл). Органічну фазу висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (петролейний етер:EtOAc, 1:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (153 мг, 80 %) у вигляді коричневої смоли; MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 275,0.

Проміжна сполука 58. 6-(3-Фтор-3-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



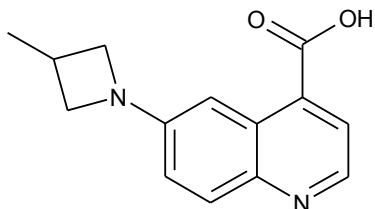
NaOH (112 мг, 2,79 ммоль) додавали в метил-6-(3-фтор-3-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат, проміжну сполуку 57 (153 мг, 0,56 ммоль), у MeOH (3 мл) і воді (1 мл) при 5 °С. Одержаний розчин перемішували при 5 °С протягом 1 год. в атмосфері N₂ (газ). Розчинник видаляли за зниженого тиску. Реакційну суміш розбавляли водою і доводили рН до 5 за допомогою водн. розчину HCl (1 М). Суміш розбавляли водою (10 мл) і екстрагували за допомогою EtOAc (25 мл). Об'єднані органічні шари висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod F (градієнт: 0–50 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (88 мг, 61 %) у вигляді оранжевої твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 261,2.

Проміжна сполука 59. трет-Бутил-6-(3-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат



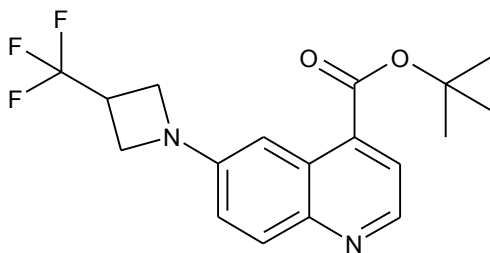
3-Метилазетидин (102 мг, 1,43 ммоль) додавали в суміш трет-бутил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (400 мг, 1,30 ммоль), Cs₂CO₃ (1,06 г, 3,24 ммоль), Pd₂(dba)₃ (119 мг, 0,13 ммоль) і DavePhos (102 мг, 0,26 ммоль) в 1,4-діоксані (2 мл). Одержану суміш нагрівали при 100 °С протягом 3 год. в атмосфері N₂ (газ). Реакційну суміш фільтрували через Celite® і фільтрат концентрували за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (петролейний етер:EtOAc, 3:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (350 мг, 90 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 299,3.

Проміжна сполука 60. 6-(3-Метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



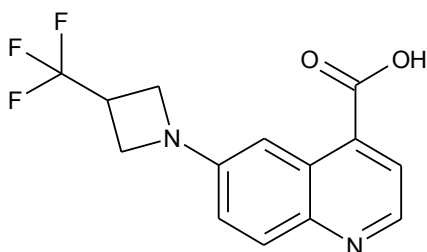
TFA (4,5 мл) додавали в трет-бутил-6-(3-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат, проміжну сполуку 59 (300 мг, 1,01 ммоль), у DCM (9 мл). Одержану суміш перемішували при 40 °С протягом 3 год. Розчинники видаляли за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки (200 мг, 82 %) у вигляді фіолетової твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 243,2.

Проміжна сполука 61. трет-Бутил-6-(3-(трифторметил)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат



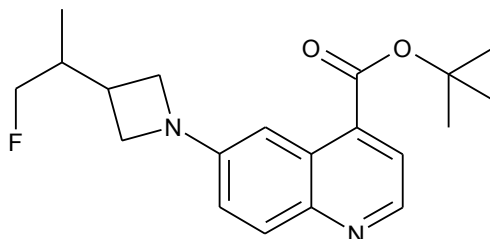
3-(Трифторметил)азетидин (112 мг, 0,89 ммоль) додавали в суміш трет-бутил-6-
 5 бромхінолін-4-карбоксилату (250 мг, 0,81 ммоль), Cs₂CO₃ (661 мг, 2,03 ммоль), XPhos (77 мг, 0,16 ммоль) і Pd₂(dba)₃ (74 мг, 0,08 ммоль) в 1,4-діоксані (2 мл). Одержану суміш нагрівали при 100 °С протягом 3 год. в атмосфері N₂ (газ). Реакційну суміш фільтрували через Celite® і фільтрат концентрували за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (петролейний етер:EtOAc, 1:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (180 мг, 63 %) у
 10 вигляді жовтого масла; MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 253,2.

Проміжна сполука 62. 6-(3-(Трифторметил)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



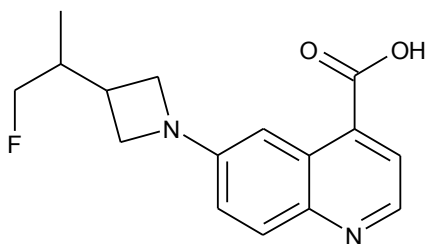
15 TFA (42 мг, 0,37 ммоль) додавали в трет-бутил-6-(3-(трифторметил)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат, проміжну сполуку 61 (130 мг, 0,37 ммоль), у DCM (1,5 мл). Одержану суміш нагрівали при 60 °С протягом 5 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки (100 мг, 91 %) у вигляді фіолетової твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 297,1.

20 Проміжна сполука 63. трет-Бутил-6-(3-(фторметил)-3-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат



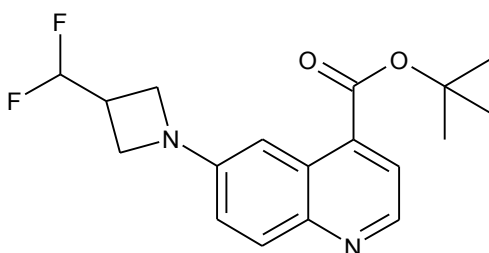
25 KOtBu (336 мг, 3,00 ммоль) додавали в трет-бутил-6-бромхінолін-4-карбоксилат (308 мг, 1,00 ммоль), 3-(фторметил)-3-метилазетидин (206 мг, 2,00 ммоль), Pd(OAc)₂ (150 мг, 0,67 ммоль) і XantPhos (300 мг, 0,52 ммоль) в 1,4-діоксані (3 мл) при 10 °С. Одержану суспензію перемішували при 100 °С протягом 2 год. в атмосфері N₂ (газ). Реакційну суміш розбавляли за допомогою DCM. Розчинник видаляли за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою
 30 препаративної TLC (петролейний етер: EtOAc, 1:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (147 мг, 44 %) у вигляді коричневої смоли; MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 331,3.

Проміжна сполука 64. 6-(3-(Фторметил)-3-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



5 TFA (3 мл) додавали в трет-бутил-6-(3-(фторметил)-3-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат, проміжну сполуку 63 (147 мг, 0,44 ммоль), у DCM (3 мл) при 10 °С. Одержаний розчин перемішували при 10 °С протягом ночі в атмосфері N₂ (газ). Розчинник видаляли за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки (298 мг) у вигляді червоної смоли; MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 275,05.

Проміжна сполука 65. трет-Бутил-6-(3-(дифторметил)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат

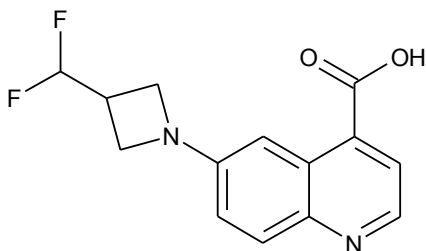


10

15 Pd₂(dba)₃ (149 мг, 0,16 ммоль) додавали в 3-(дифторметил)азетидин (191 мг, 1,78 ммоль), трет-бутил-6-бромхінолін-4-карбоксилат (500 мг, 1,62 ммоль), Cs₂CO₃ (1,06 г, 3,24 ммоль) і XPhos (155 мг, 0,32 ммоль) в 1,4-діоксані (10 мл) при 25 °С в атмосфері N₂ (газ). Одержану суміш перемішували при 100 °С протягом 5 год. Реакційну суміш концентрували, і залишок розчиняли в EtOAc (125 мл), і послідовно промивали насич. сольовим розчином (75 мл) і водою (75 мл). Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (петролейний етер:EtOAc, 3:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (380 мг, 70 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 335,05.

20

Проміжна сполука 66. 6-(3-(Дифторметил)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



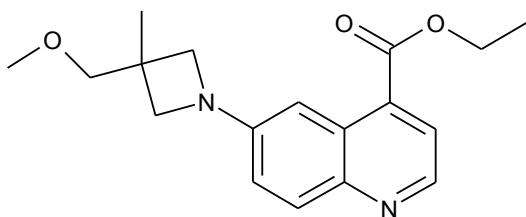
25

TFA (0,17 мл, 2,2 ммоль) додавали в трет-бутил-6-(3-(дифторметил)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат, проміжну сполуку 65 (250 мг, 0,75 ммоль), у DCM (5 мл) при 20 °С в атмосфері повітря. Одержану суміш перемішували при 25 °С протягом 16 год. Реакційну суміш концентрували, і розбавляли за допомогою DCM (100 мл), і послідовно промивали за допомогою насич. розчину NaHCO₃ (25 мл), насич. сольового розчину (25 мл) і води (25 мл).

30

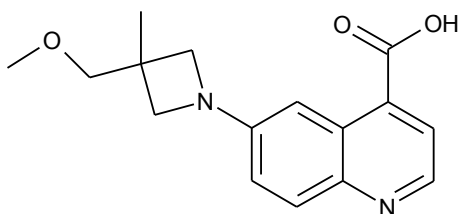
Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (DCM:MeOH, 5:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (150 мг, 72 %) у вигляді жовтої твердої речовини. MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 279,2.

Проміжна сполука 67. Етил-6-(3-(метоксиметил)-3-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат



Гідрохлорид 3-(метоксиметил)-3-метилазетидину (108 мг, 0,71 ммоль) додавали в суміш етил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (100 мг, 0,36 ммоль), Cs_2CO_3 (465 мг, 1,43 ммоль), XPhos (34 мг, 0,07 ммоль) і $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (33 мг, 0,04 ммоль) в 1,4-діоксані (2 мл). Флакон герметично закривали, продували за допомогою N_2 (газ) і реакційну суміш нагрівали при 100 °С протягом 2 год. Після охолодження до к. т. додавали воду (10 мл) і DCM (10 мл), суміш перемішували, фільтрували через фазорозділювач. Фазорозділювач ополіскували за допомогою більшої кількості DCM і випарювали. Залишок очищали за допомогою прямофазової флеш-хроматографії на силікагелі (градієнт: 5–50 % EtOAc в гептані) з одержанням указаної в заголовку сполуки (87 мг, 78 %); MS маса/заряд (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 315,3.

Проміжна сполука 68. 6-(3-(Метоксиметил)-3-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота

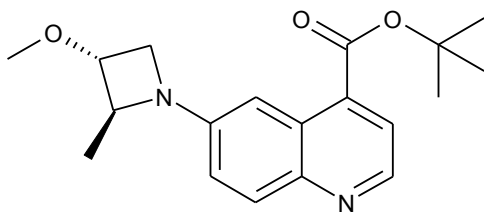


15

Водн. розчин NaOH (1 М, 0,51 мл) додавали в етил-6-(3-(метоксиметил)-3-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат, проміжну сполуку 67 (80 мг, 0,25 ммоль), у MeOH (2 мл). Реакційну суміш перемішували при 50 °С протягом 20 хв., потім охолоджували до к. т. Додавали водн. розчин HCl (3,8 М, 0,17 мл), суміш перемішували, потім випарювали з одержанням указаної в заголовку сполуки (73 мг, 100 %); MS маса/заряд (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 287,3.

20

Проміжна сполука 69. трет-Бутил-6-((2S, 3R)-3-метокси-2-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат



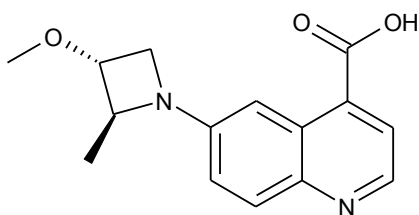
25

Оксалат (2S, 3R)-3-метокси-2-метилазетидину (285 мг, 1,95 ммоль) додавали в суміш трет-бутил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (300 мг, 0,97 ммоль), Cs_2CO_3 (1,27 мг, 3,89 ммоль) і каталізатора на основі Pd [CAS: 1810068-35-9] (55 мг, 0,05 ммоль) в 1,4-діоксані (20 мл) при 25 °С. Одержану суспензію нагрівали при 100 °С протягом 48 год. в атмосфері N_2 (газ). Тверду речовину відфільтровували і фільтрат концентрували за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (петролейний етер:EtOAc, 2:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (200 мг, 63 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 329,2.

30

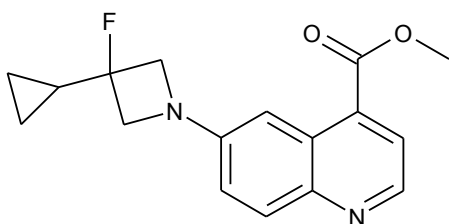
Проміжна сполука 70. 6-((2S,3R)-3-Метокси-2-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота

35



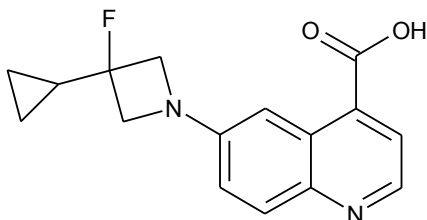
TFA (3 мл) додавали в розчин трет-бутил-6-((2S,3R)-3-метокси-2-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 69 (200 мг, 0,61 ммоль), у DCM (6 мл). Розчин перемішували за к. т. протягом 4 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску з одержанням неочищеної вказаної в заголовку сполуки (166 мг, 100 %); MS маса/заряд (ESI) $[M+H]^+$ 273,2.

Проміжна сполука 71. Метил-6-(3-циклопропіл-3-фторазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат



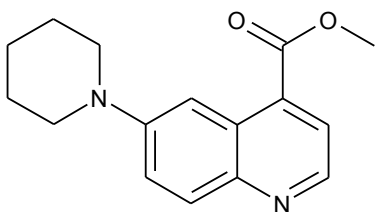
3-Циклопропіл-3-фторазетидин (143 мг, 1,24 ммоль) додавали в суміш метил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (300 мг, 1,13 ммоль), Cs_2CO_3 (21 мг, 0,06 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (103 мг, 0,11 ммоль) і XPhos (107 мг, 0,23 ммоль) в 1,4-діоксані (2 мл) при 20 °C в атмосфері N_2 (газ). Суміш нагрівали при 100 °C протягом 5 год. Реакційну суміш концентрували та залишок розбавляли за допомогою EtOAc (75 мл) і послідовно промивали за допомогою насич. розчину NH_4Cl (25 мл), сольового розчину (25 мл) і води (25 мл). Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й випарювали. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (петролейний етер:EtOAc, 3:1) з одержанням вказаної в заголовку сполуки (180 мг, 53 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) $[M+H]^+$ 301,1.

Проміжна сполука 72. 6-(3-Циклопропіл-3-фторазетидин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



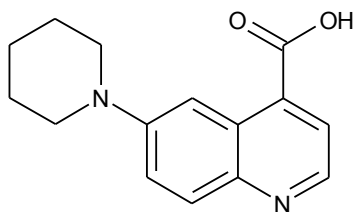
Розчин NaOH (113 мг, 2,83 ммоль) у воді (4 мл) додавали до перемішаного розчину метил-6-(3-циклопропіл-3-фторазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 71 (170 мг, 0,57 ммоль), у MeOH (12 мл) при 20 °C. Одержану суміш перемішували при 25 °C протягом 2 год. Реакційну суміш доводили до pH 5 за допомогою водн. розчину HCl (2 M). Реакційну суміш концентрували та залишок повторно розчиняли в DCM (50 мл) і послідовно промивали сольовим розчином (25 мл) і водою (25 мл). Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й випарювали з одержанням вказаної в заголовку сполуки (130 мг, 80 %) у вигляді червоної твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) $[M+H]^+$ 287,0.

Проміжна сполука 73. Метил-6-(піперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат



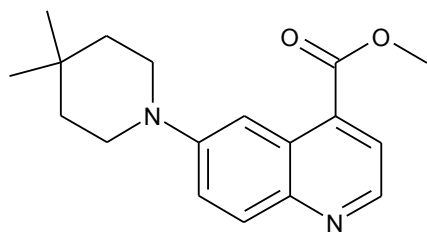
Піперидин (0,061 мл, 0,62 ммоль) додавали в суміш метил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (150 мг, 0,56 ммоль), Cs₂CO₃ (367 мг, 1,13 ммоль), DavePhos (44 мг, 0,11 ммоль) і Pd₂(dba)₃ (52 мг, 0,06 ммоль) в 1,4-діоксані (2 мл) при 16 °С. Одержану суспензію нагрівали при 100 °С протягом 2 год. в атмосфері N₂ (газ). Реакційну суміш розбавляли за допомогою DCM (5 мл). Органічний шар фільтрували і розчинники випарювали за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної TLC (DCM:MeOH, 30:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (109 мг, 71 %) у вигляді жовтого масла; MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 271,2.

Проміжна сполука 74. 6-(Піперидин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



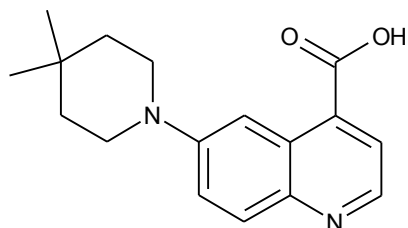
Розчин NaOH (81 мг, 2,0 ммоль) у воді (1 мл) повільно додавали до перемішаного розчину метил-6-(піперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 73 (109 мг, 0,40 ммоль), у MeOH (4 мл), охолодженого до 0 °С. Одержаний розчин перемішували при 16 °С протягом 1 год. Реакційну суміш розбавляли водою (20 мл), доводили рН до 5 за допомогою водн. розчину HCl (2 М) і екстрагували за допомогою EtOAc (4×50 мл). Органічні шари об'єднували й промивали водою (4×25 мл), висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали з одержанням указаної в заголовку сполуки (90 мг, 87 %) у вигляді жовтого масла; MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 257,1.

Проміжна сполука 75. Метил-6-(4,4-диметилпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат



Гідрохлорид 4,4-диметилпіперидину (93 мг, 0,62 ммоль) додавали в суміш метил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (150 мг, 0,56 ммоль), Cs₂CO₃ (551 мг, 1,69 ммоль), Pd₂(dba)₃ (52 мг, 0,06 ммоль) і XPhos (54 мг, 0,11 ммоль) в 1,4-діоксані (3 мл) при 15 °С. Одержану суспензію нагрівали при 100 °С протягом 4 год. в атмосфері N₂ (газ). Реакційну суміш розбавляли за допомогою DCM (5 мл) і фільтрували. Фільтрат висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали з одержанням неочищеного продукту. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (DCM:MeOH, 20:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (140 мг, 83 %) у вигляді жовтого масла; MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 299,1.

Проміжна сполука 76. 6-(4,4-Диметилпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота

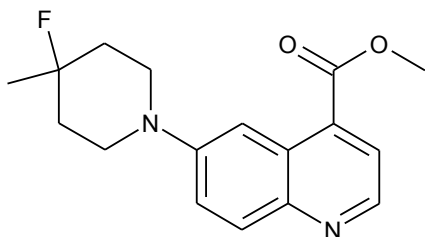


Розчин NaOH (94 мг, 2,4 ммоль) у воді (1 мл) повільно додавали до перемішаного розчину метил-6-(4,4-диметилпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 75 (140 мг, 0,47 ммоль), у MeOH (4 мл), охолодженого до 0 °С. Одержаний розчин перемішували при 15 °С протягом 1 год. Реакційну суміш розбавляли водою (20 мл), доводили рН до 5 за допомогою водн. розчину HCl (2 М) і екстрагували за допомогою EtOAc (4×50 мл). Органічні шари

об'єднували й промивали водою (4×30 мл). Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й випарювали з одержанням указаної в заголовку сполуки (101 мг, 76 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 285,3.

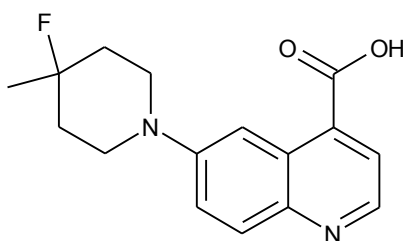
Проміжна сполука 77. Метил-6-(4-фтор-4-метилпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат

5



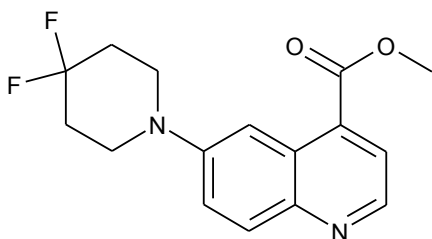
Гідрохлорид 4-фтор-4-метилпіперидину (76 мг, 0,50 ммоль) додавали в суміш метил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (120 мг, 0,45 ммоль), Cs_2CO_3 (441 мг, 1,35 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (41 мг, 0,05 ммоль) і DavePhos (36 мг, 0,09 ммоль) в 1,4-діоксані (2 мл) при 15 °С. Одержану суспензію нагрівали при 100 °С протягом 2 год. в атмосфері N_2 (газ). Реакційну суміш розбавляли за допомогою DCM (2 мл), фільтрували й випарювали за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (DCM:MeOH, 20:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (102 мг, 75 %) у вигляді жовтого масла; MS маса/заряд (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 303,1.

Проміжна сполука 78. 6-(4-Фтор-4-метилпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



Розчин NaOH (67 мг, 1,7 ммоль) у воді (1 мл) додавали до перемішаного розчину метил-6-(4-фтор-4-метилпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 77 (101 мг, 0,33 ммоль), у MeOH (4 мл) при 18 °С. Одержаний розчин перемішували при 18 °С протягом 1 год. Реакційну суміш розбавляли водою (20 мл) і доводили рН до 4 за допомогою водн. розчину HCl (2 М). Суміш екстрагували за допомогою EtOAc (4×50 мл). Органічні шари об'єднували й промивали водою (4×25 мл). Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й випарювали з одержанням указаної в заголовку сполуки (65 мг, 68 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 289,2.

Проміжна сполука 79. Метил-6-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат

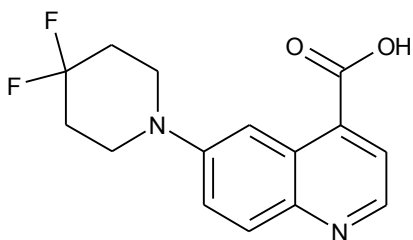


30

4,4-Дифторпіперидин (89 мг, 0,73 ммоль) додавали в суміш метил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (150 мг, 0,56 ммоль), Cs_2CO_3 (551 мг, 1,69 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (52 мг, 0,06 ммоль) і XPhos (54 мг, 0,11 ммоль) в 1,4-діоксані (15 мл) при 20 °С. Одержану суміш перемішували при 100 °С протягом 15 год. в атмосфері N_2 (газ). Розчинники випарювали за зниженого тиску і залишок очищали за допомогою препаративної TLC (петролейний етер:EtOAc, 5:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (160 мг, 93 %) у вигляді блідо-жовтого масла; MS маса/заряд (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 307,2.

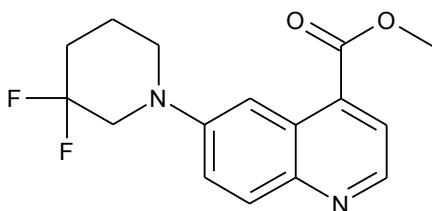
35

Проміжна сполука 80. 6-(4,4-Дифторпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



Водн. розчин NaOH (1 М, 3 мл) додавали в метил-6-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат, проміжну сполуку 79 (150 мг, 0,49 ммоль), у MeOH (10 мл) при 20 °С. Одержану суміш перемішували при 20 °С протягом 3 год. Реакційну суміш доводили до pH 5 за допомогою водн. розчину HCl (1 М). Розчинники випарювали з одержанням указаної в заголовку сполуки (140 мг, 98 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 293,2.

Проміжна сполука 81. Метил-6-(3,3-дифторпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат

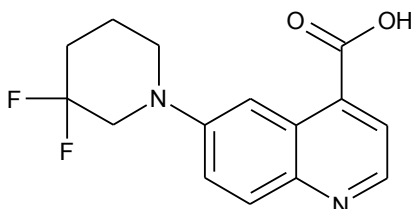


10

Гідрохлорид 3,3-дифторпіперидину (98 мг, 0,62 ммоль) додавали в суміш метил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (150 мг, 0,56 ммоль), Cs₂CO₃ (551 мг, 1,69 ммоль), Pd₂(dba)₃ (52 мг, 0,06 ммоль) і XPhos (54 мг, 0,11 ммоль) в 1,4-діоксані (3 мл) при 15 °С. Одержану суспензію нагрівали при 100 °С протягом 2 год. в атмосфері N₂ (газ). Реакційну суміш розбавляли за допомогою DCM (5 мл) і фільтрували. Фільтрат висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної TLC (DCM:MeOH, 20:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (162 мг, 94 %) у вигляді жовтої смоли; MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 307,1.

20

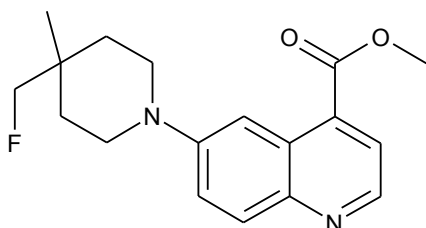
Проміжна сполука 82. 6-(3,3-Дифторпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



Розчин NaOH (104 мг, 2,61 ммоль) у воді (1 мл) додавали по краплях до перемішуваного розчину метил-6-(3,3-дифторпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 81 (160 мг, 0,52 ммоль), у MeOH (4 мл), охолодженого до 0 °С. Одержаний розчин перемішували при 15 °С протягом 1 год. Реакційну суміш розбавляли водою (20 мл) і доводили pH до 4 за допомогою водн. розчину HCl (2 М). Суміш екстрагували за допомогою EtOAc (4×50 мл). Органічні шари об'єднували й промивали водою (4×25 мл). Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали з одержанням указаної в заголовку сполуки (143 мг, 94 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 293,1.

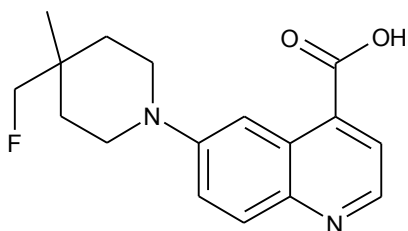
30

Проміжна сполука 83. Метил-6-(4-(фторметил)-4-метилпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат



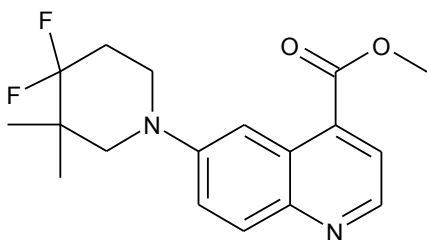
Гідрохлорид 4-(фторметил)-4-метилпіперидину (162 мг, 0,97 ммоль) додавали в суміш метил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (266 мг, 0,88 ммоль), Cs_2CO_3 (859 мг, 2,64 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (81 мг, 0,09 ммоль) і DavePhos (69 мг, 0,18 ммоль) в 1,4-діоксані (5 мл) при 11 °С. Одержану суспензію нагрівали при 100 °С протягом 2 год. в атмосфері N_2 (газ). Реакційну суміш розбавляли за допомогою DCM (3 мл) і фільтрували. Фільтрат концентрували за зниженого тиску і залишок очищали за допомогою препаративної TLC (петролейний етер:EtOAc, 1:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (170 мг, 61 %) у вигляді жовтого масла; MS маса/заряд (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 317,3.

Проміжна сполука 84. 6-(4-(Фторметил)-4-метилпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



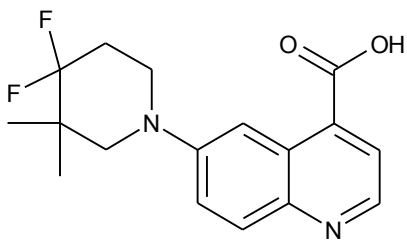
Розчин NaOH (107 мг, 2,69 ммоль) у воді (1 мл) повільно додавали до перемішаного розчину метил-6-(4-(фторметил)-4-метилпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 83 (170 мг, 0,54 ммоль), у MeOH (3 мл), охолодженого до 0 °С. Одержаний розчин перемішували при 10 °С протягом 1 год. Реакційну суміш розбавляли водою (20 мл), доводили pH до 5 за допомогою водн. розчину HCl (2 M) і екстрагували за допомогою EtOAc (4×50 мл). Органічні шари об'єднували й промивали водою (4×25 мл). Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й випарювали з одержанням указаної в заголовку сполуки (129 мг, 79 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 303,2.

Проміжна сполука 85. Метил-6-(4,4-дифтор-3,3-диметилпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат



Гідрохлорид 4,4-дифтор-3,3-диметилпіперидину (230 мг, 1,24 ммоль) додавали в суміш метил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (300 мг, 1,13 ммоль), Cs_2CO_3 (1,10 г, 3,38 ммоль), XPhos (107 мг, 0,23 ммоль) і $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (103 мг, 0,11 ммоль) в 1,4-діоксані (10 мл) при 11 °С. Одержану суспензію нагрівали при 100 °С протягом 5 год. в атмосфері N_2 (газ). Реакційну суміш фільтрували. Фільтрат концентрували, і повторно розчиняли в EtOAc (75 мл), і послідовно промивали сольовим розчином (25 мл) і водою (20 мл). Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й випарювали. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (EtOAc:петролейний етер, 1:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (310 мг, 82 %) у вигляді жовтого масла; MS маса/заряд (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 335,1.

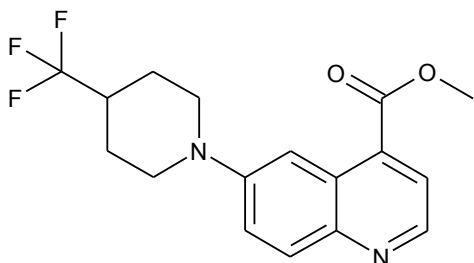
Проміжна сполука 86. 6-(4,4-Дифтор-3,3-диметилпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



Розчин NaOH (179 мг, 4,49 ммоль) у воді (4 мл) додавали до перемішаного розчину

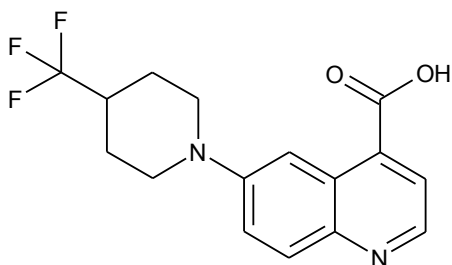
метил-(4,4-дифтор-3,3-диметилпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 85 (300 мг, 0,90 ммоль), у MeOH (12 мл) при 20 °С. Одержану суміш перемішували при 20 °С протягом 3 год. Реакційну суміш доводили до pH 5 за допомогою водн. розчину HCl (2 М). Розчинники випарювали за зниженого тиску, залишок розчиняли в EtOAc (100 мл) і промивали сольовим розчином (25 мл). Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали з одержанням указаної в заголовку сполуки (250 мг, 87 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 321,1.

Проміжна сполука 87. Метил-6-(4-(трифторметил)піперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат



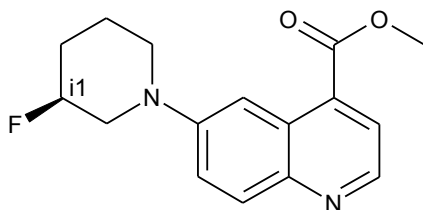
4-(Трифторметил)піперидин (169 мг, 1,10 ммоль) додавали в суміш метил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (303 мг, 1,00 ммоль), Cs₂CO₃ (0,98 г, 3,00 ммоль), Pd₂(dba)₃ (92 мг, 0,10 ммоль) і DavePhos (79 мг, 0,20 ммоль) в 1,4-діоксані (1 мл) при 10 °С. Одержану суспензію нагрівали при 100 °С протягом 2 год. в атмосфері N₂ (газ). Реакційну суміш розбавляли за допомогою DCM (3 мл) і фільтрували. Фільтрат концентрували за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (EtOAc:петролейний етер, 1:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (243 мг, 72 %) у вигляді жовтого масла, яке тверднуло після відстоювання; MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 339,1.

Проміжна сполука 88. 6-(4-(Трифторметил)піперидин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



Розчин NaOH (142 мг, 3,55 ммоль) у воді (1 мл) повільно додавали до перемішуваного розчину метил-6-(4-(трифторметил)піперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 87 (240 мг, 0,71 ммоль), у MeOH (4 мл), охолодженого до 0 °С. Одержаний розчин перемішували при 12 °С протягом 1 год. Реакційну суміш розбавляли водою (20 мл) і доводили pH до 5 за допомогою водн. розчину HCl (2 М). Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (4×50 мл). Органічні шари об'єднували й промивали водою (4×25 мл). Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали з одержанням указаної в заголовку сполуки (190 мг, 83 %) у вигляді коричневої твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 325,0.

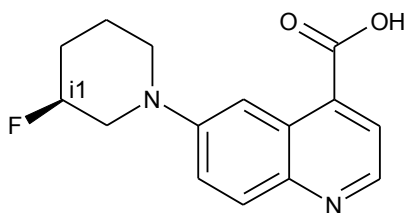
Проміжна сполука 89. гас-Метил-(R)-6-(3-фторпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат



3-Фторпіперидин (64 мг, 0,62 ммоль) додавали в розчин метил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (150 мг, 0,56 ммоль), Cs₂CO₃ (367 мг, 1,13 ммоль), DavePhos (44 мг, 0,11 ммоль) і Pd₂(dba)₃ (52 мг, 0,06 ммоль) в 1,4-діоксані (20 мл) при 16 °С. Одержану суспензію

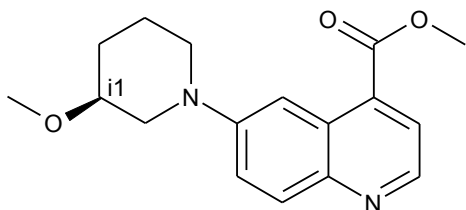
перемішували при 100 °С протягом 2 год. в атмосфері N₂ (газ). Розчинник видаляли за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (петролейний етер:EtOAc, 1:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (140 мг, 86 %) у вигляді жовтої смоли; MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 289,0.

5 Проміжна сполука 90. рас-(R)-6-(3-Фторпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



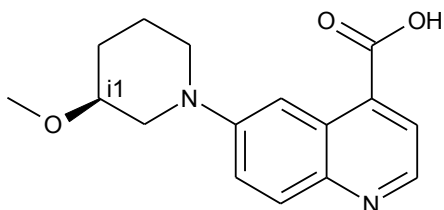
10 NaOH (78 мг, 1,9 ммоль) у воді (3,5 мл) додавали до перемішуваного розчину метил-6-(3-фторпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 89 (140 мг, 0,49 ммоль), у MeOH (14 мл) при 0 °С і потім перемішували протягом 1 год. за к. т. Реакційну суміш розбавляли водою (15 мл), доводили рН до 5 за допомогою водн. розчину HCl (2 М) і екстрагували за допомогою EtOAc (3×25 мл). Об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином (15 мл), органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали з одержанням указаної в заголовку сполуки (120 мг, 90 %) у вигляді оранжевої твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 275,2.

15 Проміжна сполука 91. рас-Метил-(R)-6-(3-метоксипіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат



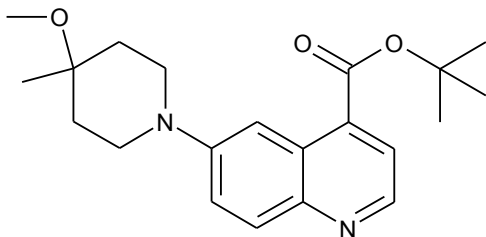
20 3-Метоксипіперидин (71 мг, 0,62 ммоль) додавали в суміш метил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (150 мг, 0,56 ммоль), Cs₂CO₃ (367 мг, 1,13 ммоль), DavePhos (44 мг, 0,11 ммоль) і Pd₂(dba)₃ (52 мг, 0,06 ммоль) в 1,4-діоксані (20 мл) при 16 °С. Одержану суспензію нагрівали при 100 °С протягом 2 год. в атмосфері N₂ (газ). Розчинник видаляли за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (петролейний етер:EtOAc, 1:2) з одержанням указаної в заголовку сполуки (150 мг, 89 %) у вигляді жовтої смоли; MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 301,1.

25 Проміжна сполука 92. рас-(R)-6-(3-Метоксипіперидин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



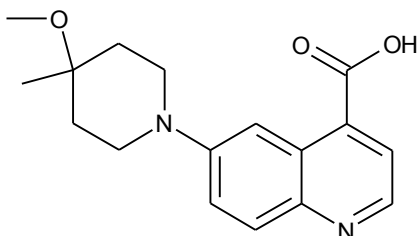
30 Розчин NaOH (104 мг, 2,59 ммоль) у воді (3 мл) повільно додавали до перемішуваного розчину метил-6-(піперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 91 (140 мг, 0,52 ммоль), у MeOH (12 мл), охолодженого до 0 °С. Одержаний розчин перемішували при 16 °С протягом 1 год. Реакційну суміш розбавляли водою (20 мл), і доводили рН до 5 за допомогою водн. розчину HCl (2 М), і екстрагували за допомогою EtOAc (4×50 мл). Об'єднані органічні шари висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою обернено-фазової флеш-хроматографії на колонці C18 (градієнт: 0–50 % MeCN у воді) з одержанням указаної в заголовку сполуки (133 мг, 100 %) у вигляді жовтої смоли.

40 Проміжна сполука 93. трет-Бутил-6-(4-метокси-4-метилпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат



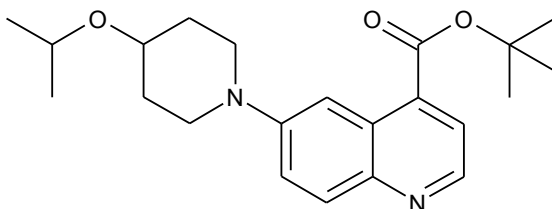
Гідрохлорид 4-метокси-4-метилпіперидину (105 мг, 0,63 ммоль) додавали в суміш трет-бутил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (150 мг, 0,49 ммоль), Cs₂CO₃ (206 мг, 0,63 ммоль), XPhos (46 мг, 0,10 ммоль) і Pd₂(dba)₃ (45 мг, 0,05 ммоль) в 1,4-діоксані (5 мл) при 25 °С. Одержану суспензію нагрівали при 100 °С протягом 2 год. в атмосфері N₂ (газ). Реакційну суміш фільтрували, фільтрат концентрували за зниженого тиску й очищали за допомогою препаративної TLC (EtOAc:петролейний етер, 3:2) з одержанням указаної в заголовку сполуки (140 мг, 81 %) у вигляді жовтого масла, яке тверднуло після відстоювання; MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 357,2.

Проміжна сполука 94. 6-(4-Метокси-4-метилпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



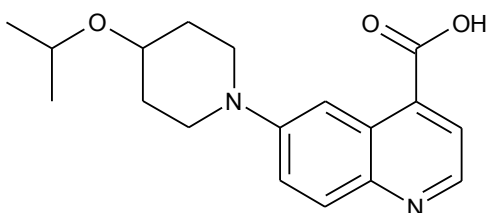
HCl в 1,4-діоксані (4 М, 5 мл) повільно додавали до перемішаного розчину трет-бутил-6-(4-метокси-4-метилпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 93 (110 мг, 0,31 ммоль), в 1,4-діоксані (5 мл) при 25 °С. Одержаний розчин перемішували при 50 °С протягом 15 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки (90 мг, 97 %) у вигляді червоної твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 301,2.

Проміжна сполука 95. трет-Бутил-6-(4-ізопропоксипіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат



Гідрохлорид 4-ізопропоксипіперидину (117 мг, 0,65 ммоль) додавали в суміш трет-бутил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (200 мг, 0,65 ммоль), Cs₂CO₃ (634 мг, 1,95 ммоль), Pd₂(dba)₃ (59 мг, 0,06 ммоль) і XPhos (91 мг, 0,19 ммоль) в 1,4-діоксані (10 мл) в атмосфері N₂ (газ). Реакційну суміш нагрівали при 80 °С протягом 20 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску. Залишок розбавляли за допомогою EtOAc і промивали водою. Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (петролейний етер:EtOAc, 5:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (180 мг, 75 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 371,1.

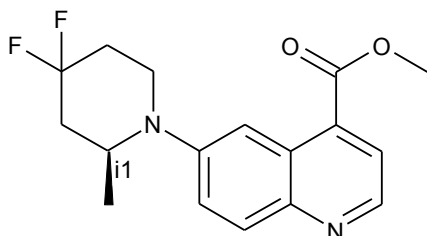
Проміжна сполука 96. 6-(4-Ізопропоксипіперидин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



TFA (3 мл) додавали в розчин трет-бутил-6-(4-ізопропоксипіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 95 (120 мг, 0,32 ммоль), у DCM (6 мл). Реакційну суміш перемішували за к. т. протягом 2 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску з одержанням

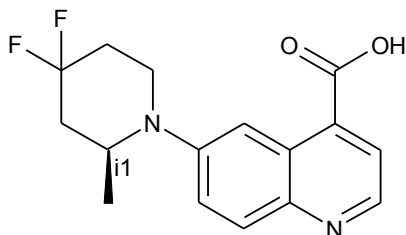
указаної в заголовку сполуки (100 мг, 98 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) $[M+H]^+$ 315,05.

Проміжна сполука 97. *rac*-Метил-(R)-6-(4,4-дифтор-2-метилпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат



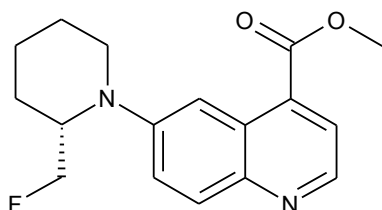
Гідрохлорид 4,4-дифтор-2-метилпіперидину (387 мг, 2,25 ммоль) додавали в суміш метил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (300 мг, 1,13 ммоль), Cs_2CO_3 (1,10 г, 3,38 ммоль) і каталізатора на основі Pd [CAS: 1810068-35-9] (64 мг, 0,06 ммоль) в 1,4-діоксані (20 мл) при 25 °C. Одержану суспензію нагрівали при 85 °C протягом 18 год. в атмосфері N_2 (газ). Реакційну суміш фільтрували і фільтрат концентрували за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (петролейний етер:EtOAc, 1:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (170 мг, 47 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) $[M+H]^+$ 321,2.

Проміжна сполука 98. *rac*-(R)-6-(4,4-Дифтор-2-метилпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



LiOH (64 мг, 2,65 ммоль) додавали в розчин метил-6-(4,4-дифтор-2-метилпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 97 (170 мг, 0,53 ммоль), у MeOH (10 мл) і воді (2 мл). Реакційну суміш перемішували за к. т. протягом 2 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску. Реакційну суміш розбавляли водою, pH доводили до 6 за допомогою водн. розчину HCl (2 M) і випарювали за зниженого тиску. Залишок розчиняли в EtOAc і промивали водою. Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й випарювали з одержанням указаної в заголовку сполуки (150 мг, 92 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) $[M+H]^+$ 307,1.

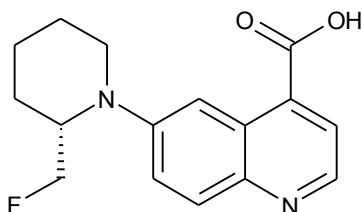
Проміжна сполука 99. Метил-(S)-6-(2-(фторметил)піперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат



Гідробромід (S)-2-(фторметил)піперидину (447 мг, 2,25 ммоль) додавали в суміш метил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (300 мг, 1,13 ммоль), Cs_2CO_3 (1,10 г, 3,38 ммоль) і каталізатора на основі Pd [CAS: 1810068-35-9] (64 мг, 0,06 ммоль) в 1,4-діоксані (20 мл) при 25 °C. Одержану суспензію нагрівали при 100 °C протягом 18 год. в атмосфері N_2 (газ). Реакційну суміш фільтрували і фільтрат концентрували за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою

препаративної TLC (петролейний етер:EtOAc, 1:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (110 мг, 32 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) $[M+H]^+$ 303,2.

Проміжна сполука 100. (S)-6-(2-(Фторметил)піперидин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



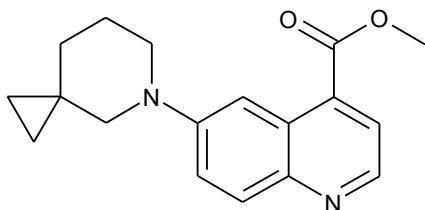
5

LiOH (44 мг, 1,82 ммоль) додавали в розчин метил-(S)-6-(2-(фторметил)піперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 99 (110 мг, 0,36 ммоль), у MeOH (5 мл) і воді (1 мл). Реакційну суміш перемішували за к. т. протягом 2 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску. Залишок розбавляли водою, і доводили pH до 6 за допомогою водн. розчину HCl (2 M), і випарювали за зниженого тиску. Залишок розчиняли в EtOAc і промивали водою. Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й випарювали з одержанням указаної в заголовку сполуки (90 мг, 86 %); MS маса/заряд (ESI) $[M+H]^+$ 289,2.

10

Проміжна сполука 101. Метил-6-(5-азаспіро[2.5]октан-5-іл)хінолін-4-карбоксилат

15

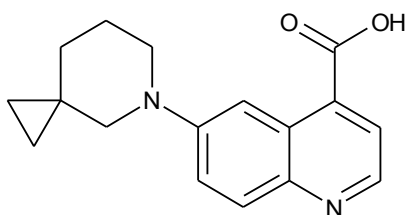


Гідрохлорид 5-азаспіро[2.5]октану (325 мг, 2,20 ммоль) додавали в суміш метил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (605 мг, 2,00 ммоль), Cs_2CO_3 (2,60 г, 8,00 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (183 мг, 0,20 ммоль) і DavePhos (157 мг, 0,40 ммоль) в 1,4-діоксані (5 мл) при 10 °C. Одержану суспензію нагрівали при 100 °C протягом ночі в атмосфері N_2 (газ). Реакційну суміш розбавляли за допомогою DCM (3 мл) і фільтрували. Розчинник видаляли за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (петролейний етер:EtOAc, 1:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (273 мг, 46 %) у вигляді жовтого масла, яке тверднуло після відстоювання; MS маса/заряд (ESI) $[M+H]^+$ 297,05.

20

25

Проміжна сполука 102. 6-(5-Азаспіро[2.5]октан-5-іл)хінолін-4-карбонова кислота

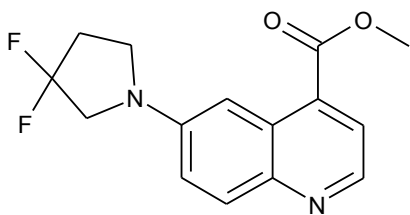


30

Розчин NaOH (151 мг, 3,78 ммоль) у воді (2 мл) повільно додавали до перемішуваного розчину метил-6-(5-азаспіро[2.5]октан-5-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 101 (270 мг, 0,76 ммоль), у MeOH (6 мл), охолодженого до 0 °C. Одержаний розчин перемішували при 10 °C протягом 1 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску. Залишок розчиняли водою (5 мл) і доводили pH до 4 за допомогою водн. розчину HCl (2 M). Розчинник видаляли за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod P (градієнт: 0–50 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (115 мг, 54 %) у вигляді оранжевої твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) $[M+H]^+$ 283,1.

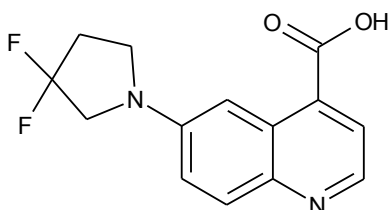
35

Проміжна сполука 103. Метил-6-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)хінолін-4-карбоксилат



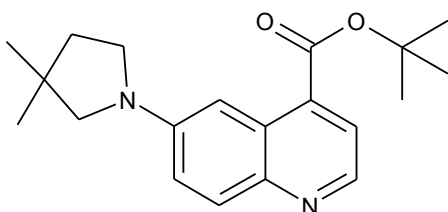
Гідрохлорид 3,3-дифторпіролідину (324 мг, 2,25 ммоль) додавали в суміш метил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (300 мг, 1,13 ммоль), Cs₂CO₃ (1,10 г, 3,38 ммоль), Pd₂(dba)₃ (52 мг, 0,06 ммоль) і XPhos (161 мг, 0,34 ммоль) в 1,4-діоксані (20 мл). Реакційну суміш нагрівали при 100 °С протягом 4 год. Осад збирали за допомогою фільтрування, промивали за допомогою MeOH і висушували під вакуумом з одержанням неочищеного продукту, який очищали за допомогою препаративної TLC (петролейний етер:EtOAc, 1:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (180 мг, 55 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 293,0.

Проміжна сполука 104. 6-(3,3-Дифторпіролідин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



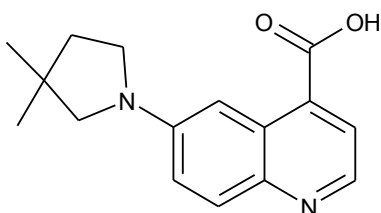
LiOH (74 мг, 3,1 ммоль) додавали в розчин метил-6-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 103 (180 мг, 0,62 ммоль), у MeOH (10 мл) і воді (2 мл). Суміш перемішували за к. т. протягом 2 год. Реакційну суміш доводили до pH 5 за допомогою водн. розчину HCl (2 M). Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc і промивали водою. Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали з одержанням указаної в заголовку сполуки (150 мг, 88 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 279,1.

Проміжна сполука 105. трет-Бутил-6-(3,3-диметилпіролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат



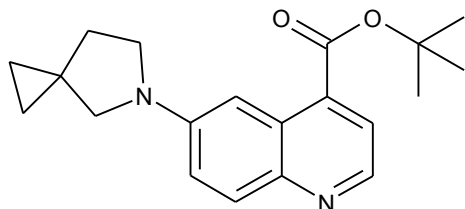
Гідрохлорид 3,3-диметилпіролідину (149 мг, 1,10 ммоль) додавали в суміш трет-бутил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (308 мг, 1,00 ммоль), Cs₂CO₃ (977 мг, 3,00 ммоль), Pd₂(dba)₃ (92 мг, 0,10 ммоль) і XPhos (95 мг, 0,20 ммоль) в 1,4-діоксані (5 мл) при 8 °С. Одержану суспензію нагрівали при 100 °С протягом 2 год. в атмосфері N₂ (газ). Реакційну суміш розбавляли за допомогою DCM (3 мл). Реакційну суміш фільтрували і фільтрат концентрували за зниженого тиску. Залишок очищали препаративною TLC (EtOAc:петролейний етер, 1:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (285 мг, 87 %) у вигляді коричневої твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 327,3.

Проміжна сполука 106. 6-(3,3-Диметилпіролідин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



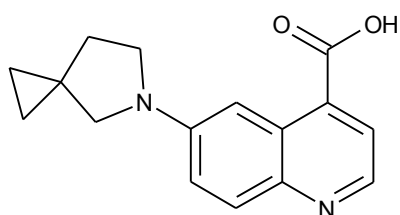
TFA (2,5 мл, 32 ммоль) додавали до перемішаного розчину трет-бутил-6-(3,3-диметилпіролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 105 (265 мг, 0,81 ммоль), у DCM (5 мл) при 8 °С. Одержаний розчин перемішували при 8 °С протягом ночі. Розчинник видаляли за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки (343 мг) у вигляді темно-червоної смоли; MS маса/заряд (ESI) $[M+H]^+$ 271,1.

Проміжна сполука 107. трет-Бутил-6-(5-азаспіро[2.4]гептан-5-іл)хінолін-4-карбоксилат



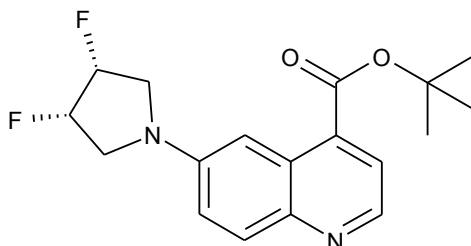
Гідрохлорид 5-азаспіро[2.4]гептану (147 мг, 1,10 ммоль) додавали в суміш трет-бутил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (308 мг, 1,00 ммоль), Cs_2CO_3 (977 мг, 3,00 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (92 мг, 0,10 ммоль) і XPhos (95 мг, 0,20 ммоль) в 1,4-діоксані (5 мл) при 8 °С. Одержану суспензію нагрівали при 100 °С протягом 2 год. в атмосфері N_2 (газ). Реакційну суміш розбавляли за допомогою DCM (3 мл) і фільтрували, а фільтрат концентрували за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (EtOAc:петролейний етер, 1:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (243 мг, 75 %) у вигляді коричневого масла, яке тверднуло після відстоювання; MS маса/заряд (ESI) $[M+H]^+$ 325,2.

Проміжна сполука 108. 6-(5-Азаспіро[2.4]гептан-5-іл)хінолін-4-карбонова кислота



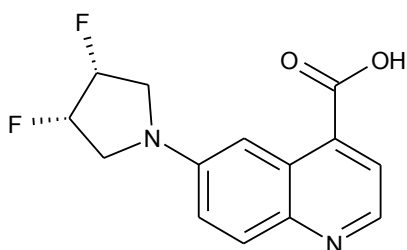
TFA (5,0 мл, 65 ммоль) додавали до перемішаного розчину трет-бутил-6-(5-азаспіро[2.4]гептан-5-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 107 (240 мг, 0,74 ммоль), у DCM (5 мл) при 8 °С. Одержаний розчин перемішували при 8 °С протягом ночі. Розчинник видаляли за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки (423 мг) у вигляді темно-червоної твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) $[M+H]^+$ 269,1.

Проміжна сполука 109. трет-Бутил-6-((3R, 4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат



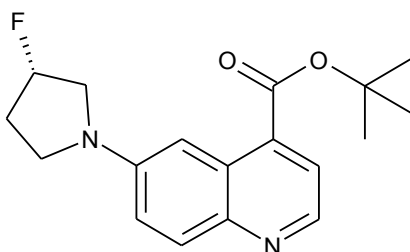
Гідрохлорид (3R,4S)-3,4-дифторпіролідину (158 мг, 1,10 ммоль) додавали в суміш трет-бутил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (308 мг, 1,00 ммоль), Cs_2CO_3 (977 мг, 3,00 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (92 мг, 0,10 ммоль) і XPhos (95 мг, 0,20 ммоль) в 1,4-діоксані (1 мл) при 5 °С. Одержану суспензію нагрівали при 100 °С протягом 2 год. в атмосфері N_2 (газ). Реакційну суміш розбавляли за допомогою DCM (3 мл). Реакційну суміш фільтрували і фільтрат концентрували за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (EtOAc:петролейний етер, 2:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (263 мг, 79 %) у вигляді коричневої твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) $[M+H]^+$ 335,2.

Проміжна сполука 110. 6-((3R,4S)-3,4-Дифторпіролідін-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



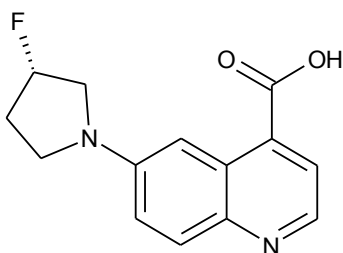
5 TFA (2,5 мл, 32 ммоль) додавали до перемішаного розчину трет-бутил-6-((3S, 4R)-3,4-дифторпіролідін-1-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 109 (233 мг, 0,70 ммоль), у DCM (5 мл) при 9 °С. Одержаний розчин перемішували при 9 °С протягом ночі. Розчинник видаляли за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки (350 мг) у вигляді темно-червоної твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) $[M+H]^+$ 279,0.

10 Проміжна сполука 111. трет-Бутил-(S)-6-(3-фторпіролідін-1-іл)хінолін-4-карбоксилат



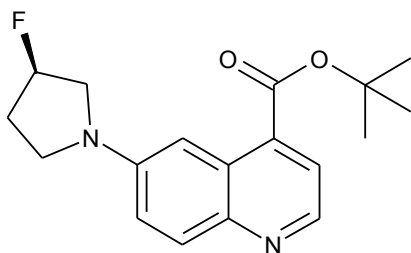
15 Гідрохлорид (S)-3-фторпіролідину (138 мг, 1,10 ммоль) додавали в суміш трет-бутил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (308 мг, 1,00 ммоль), Cs_2CO_3 (977 мг, 3,00 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (92 мг, 0,10 ммоль) і XPhos (95 мг, 0,20 ммоль) в 1,4-діоксані (5 мл) при 9 °С. Одержану суспензію нагрівали при 100 °С протягом 2 год. в атмосфері N_2 (газ). Реакційну суміш розбавляли за допомогою DCM (3 мл) і фільтрували, а фільтрат концентрували за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (EtOAc:петролейний етер, 1:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (246 мг, 78 %) у вигляді коричневого масла, яке тверднуло після відстоювання; MS маса/заряд (ESI) $[M+H]^+$ 317,3.

Проміжна сполука 112. (S)-6-(3-Фторпіролідін-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



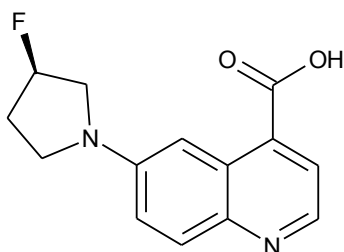
25 TFA (4 мл, 52 ммоль) додавали до перемішаного розчину трет-бутил-(S)-6-(3-фторпіролідін-1-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 111 (217 мг, 0,69 ммоль), у DCM (5 мл) при 9 °С. Одержаний розчин перемішували при 9 °С протягом ночі. Розчинник видаляли за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки (305 мг) у вигляді темно-червоного масла, яке тверднуло після відстоювання; MS маса/заряд (ESI) $[M+H]^+$ 261,2.

30 Проміжна сполука 113. трет-Бутил-(R)-6-(3-фторпіролідін-1-іл)хінолін-4-карбоксилат



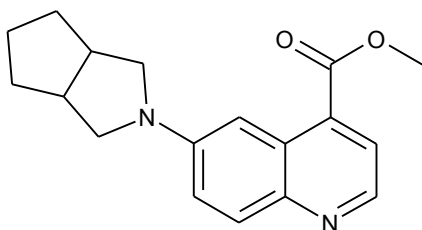
Гідрохлорид (R)-3-фторпіролідину (138 мг, 1,10 ммоль) додавали в суміш трет-бутил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (308 мг, 1,00 ммоль), Cs₂CO₃ (977 мг, 3,00 ммоль), Pd₂(dba)₃ (92 мг, 0,10 ммоль) і XPhos (95 мг, 0,20 ммоль) в 1,4-діоксані (5 мл) при 8 °С. Одержану суспензію перемішували при 100 °С протягом 2 год. в атмосфері N₂ (газ). Реакційну суміш розбавляли за допомогою DCM (3 мл) і фільтрували, а фільтрат концентрували за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (EtOAc:петролейний етер, 1:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (245 мг, 77 %) у вигляді коричневого масла, яке тверднуло після відстоювання; MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 317,3.

Проміжна сполука 114. (R)-6-(3-Фторпіролідин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



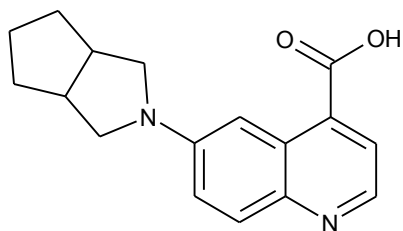
TFA (4 мл, 52 ммоль) додавали до перемішаного розчину трет-бутил-(R)-6-(3-фторпіролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 113 (230 мг, 0,73 ммоль), у DCM (5 мл) при 9 °С. Одержаний розчин перемішували при 9 °С протягом ночі. Розчинник видаляли за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки (447 мг) у вигляді темно-червоного масла, яке тверднуло після відстоювання; MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 261,2.

Проміжна сполука 115. Метил-6-(гексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-іл)хінолін-4-карбоксилат



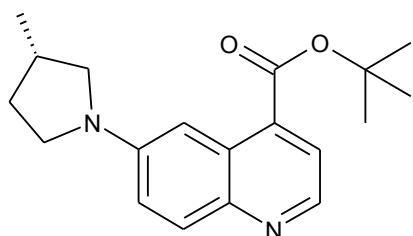
Гідрохлорид октагідроциклопента[с]піролу (333 мг, 2,25 ммоль) додавали в суміш метил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (300 мг, 1,13 ммоль), Cs₂CO₃ (1,10 г, 3,38 ммоль), Pd₂(dba)₃ (103 мг, 0,11 ммоль) і XPhos (161 мг, 0,34 ммоль) в 1,4-діоксані (20 мл). Суміш нагрівали при 100 °С протягом 4 год. в атмосфері N₂ (газ). Осад збирали за допомогою фільтрування, промивали за допомогою MeOH і висушували під вакуумом з одержанням неочищеного продукту, який очищали за допомогою препаративної TLC (петролейний етер:EtOAc, 1:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (200 мг, 60 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 297,1.

Проміжна сполука 116. 6-(Гексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-іл)хінолін-4-карбонова кислота



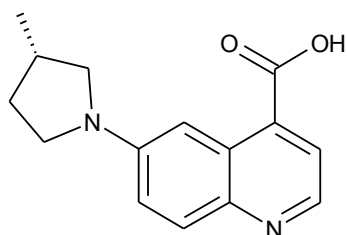
LiOH (40 мг, 1,69 ммоль) додавали в розчин метил-6-(гексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 115 (100 мг, 0,34 ммоль), у MeOH (10 мл) і воді (2 мл). Реакційну суміш перемішували за к. т. протягом 2 год. Реакційну суміш доводили до pH 5 за допомогою водн. розчину HCl (2 М). Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc і промивали водою. Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали з одержанням указаної в заголовку сполуки (85 мг, 89 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 283,2.

Проміжна сполука 117. трет-Бутил-(S)-6-(3-метилпіролідін-1-іл)хінолін-4-карбоксилат



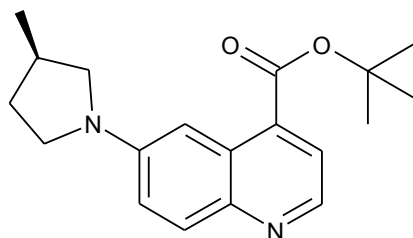
Гідрохлорид (S)-3-метилпіролідину (87 мг, 0,71 ммоль) додавали в суміш трет-бутил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (200 мг, 0,65 ммоль), Cs₂CO₃ (634 мг, 1,95 ммоль), Pd₂(dba)₃ (59 мг, 0,06 ммоль) і XantPhos (75 мг, 0,13 ммоль) в 1,4-діоксані (5 мл) при 20 °С. Одержану суспензію потім нагрівали при 100 °С протягом 2 год. в атмосфері N₂ (газ). Реакційну суміш фільтрували через Celite®. Розчинник видаляли за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (петролейний етер:EtOAc, 2:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (125 мг, 61 %) у вигляді коричневої твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 313,3.

Проміжна сполука 118. (S)-6-(3-Метилпіролідін-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



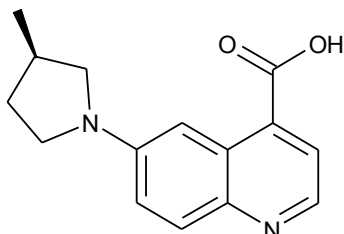
HCl (4 М в 1,4-діоксані, 0,3 мл) додавали в трет-бутил-(S)-6-(3-метилпіролідін-1-іл)хінолін-4-карбоксилат, проміжну сполуку 117 (240 мг, 0,77 ммоль), в 1,4-діоксані (5 мл) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при 25 °С протягом 19 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки (197 мг); MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 257,3.

Проміжна сполука 119. трет-Бутил-(R)-6-(3-метилпіролідін-1-іл)хінолін-4-карбоксилат



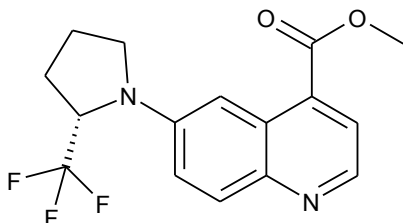
Гідрохлорид (R)-3-метилпіролідину (118 мг, 0,97 ммоль) додавали в суміш трет-бутил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (200 мг, 0,65 ммоль), Cs₂CO₃ (423 мг, 1,30 ммоль), Pd₂(dba)₃ (30 мг, 0,03 ммоль) і XantPhos (38 мг, 0,06 ммоль) в 1,4-діоксані (5 мл) при 20 °С. Одержану суспензію потім нагрівали при 100 °С протягом 2 год. в атмосфері N₂ (газ). Реакційну суміш фільтрували через Celite®. Розчинник видаляли за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (петролейний етер:EtOAc, 2:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (135 мг, 66 %) у вигляді коричневої твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 313,4.

Проміжна сполука 120. (R)-6-(3-Метилпіролідин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



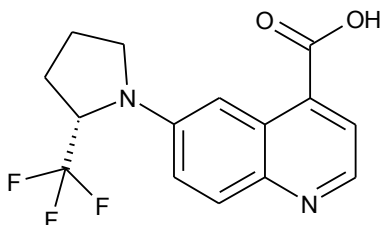
HCl (4 M в 1,4-діоксані, 0,65 мл) додавали в трет-бутил-(R)-6-(3-метилпіролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат, проміжну сполуку 119 (270 мг, 0,86 ммоль), в 1,4-діоксані (5 мл) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при 25 °С протягом 19 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки (222 мг); MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 257,2.

Проміжна сполука 121. Метил-(S)-6-(2-(трифторметил)піролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат



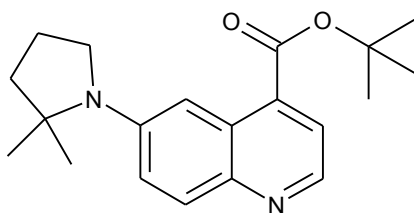
(S)-2-(Трифторметил)піролідин (314 мг, 2,25 ммоль) додавали в суміш метил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (300 мг, 1,13 ммоль), Cs₂CO₃ (1,10 г, 3,38 ммоль) і каталізатора на основі Pd [CAS: 1810068-35-9] (129 мг, 0,11 ммоль) в 1,4-діоксані (15 мл) при 25 °С. Одержану суспензію нагрівали при 100 °С протягом 18 год. в атмосфері N₂ (газ). Тверду речовину відфільтровували і фільтрат концентрували за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (петролейний етер:EtOAc, 1:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (150 мг, 41 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 325,1.

Проміжна сполука 122. (S)-6-(2-(Трифторметил)піролідин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



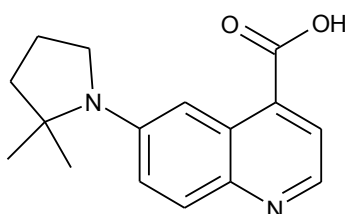
LiOH (55 мг, 2,31 ммоль) додавали в розчин метил-(S)-6-(2-(трифторметил)піролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 121 (150 мг, 0,46 ммоль), у MeOH (5 мл) і воді (1 мл). Реакційну суміш перемішували за к. т. протягом 2 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску. Залишок розбавляли водою, доводили рН до 6 за допомогою водн. розчину HCl (1 M) і екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні фази промивали водою. Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали з одержанням указаної в заголовку сполуки (130 мг, 91 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 311,05.

Проміжна сполука 123. трет-Бутил-6-(2,2-диметилпіролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат



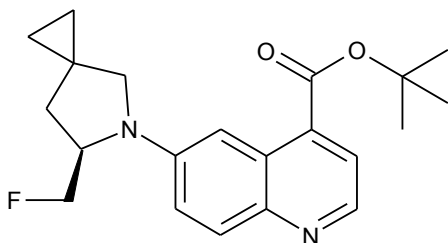
2,2-Диметилпіролідин (193 мг, 1,95 ммоль) додавали в суміш трет-бутил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (300 мг, 0,97 ммоль), Cs₂CO₃ (952 мг, 2,92 ммоль) і каталізатора на основі Pd [CAS: 1810068-35-9] (55 мг, 0,05 ммоль) в 1,4-діоксані (15 мл) при 25 °С. Одержану суспензію перемішували при 100 °С протягом 18 год. в атмосфері N₂ (газ). Тверду речовину відфільтровували і фільтрат концентрували під вакуумом. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (петролейний етер:EtOAc, 2:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (160 мг, 50 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 327,3.

Проміжна сполука 124. 6-(2,2-Диметилпіролідин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



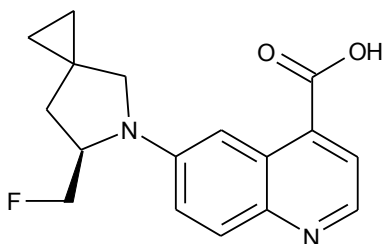
TFA (3 мл) додавали в розчин трет-бутил-6-(2,2-диметилпіролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 123 (150 мг, 0,46 ммоль), у DCM (6 мл). Реакційну суміш перемішували за к. т. протягом 4 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки (300 мг); MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 271,2.

Проміжна сполука 125. трет-Бутил-(R)-6-(6-(фторметил)-5-азаспіро[2.4]гептан-5-іл)хінолін-4-карбоксилат



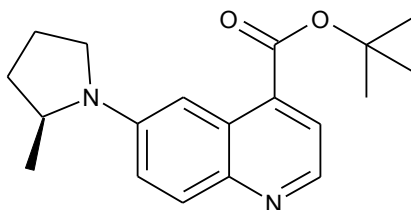
Гідрохлорид (R)-6-(фторметил)-5-азаспіро[2.4]гептану (202 мг, 1,22 ммоль) додавали в суміш трет-бутил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (250 мг, 0,81 ммоль), Cs₂CO₃ (793 мг, 2,43 ммоль) і каталізатора на основі Pd [CAS: 1810068-35-9] (46 мг, 0,04 ммоль) в 1,4-діоксані (15 мл) при 25 °С. Одержану суспензію перемішували при 100 °С протягом 4 год. в атмосфері N₂ (газ). Реакційну суміш фільтрували і фільтрат концентрували під вакуумом. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (петролейний етер:EtOAc, 2:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (180 мг, 62 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 357,3.

Проміжна сполука 126. (R)-6-(6-(Фторметил)-5-азаспіро[2.4]гептан-5-іл)хінолін-4-карбонова кислота



TFA (3 мл) додавали в розчин трет-бутил-(R)-6-(6-(фторметил)-5-азаспіро[2.4]гептан-5-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 125 (180 мг, 0,50 ммоль), у DCM (6 мл). Реакційну суміш перемішували за к. т. протягом 5 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки (152 мг, 100 %); MS маса/заряд (ESI) $[M+H]^+$ 301,2.

Проміжна сполука 127. трет-Бутил-(S)-6-(2-метилпіролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат

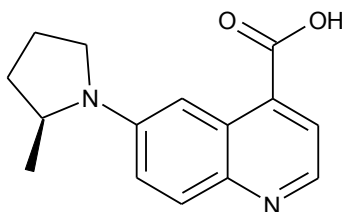


10

(S)-2-Метилпіролідин (111 мг, 1,30 ммоль) додавали в суміш трет-бутил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (200 мг, 0,65 ммоль), Cs_2CO_3 (634 мг, 1,95 ммоль) і каталізатора на основі Pd [CAS: 1810068-35-9] (37 мг, 0,03 ммоль) в 1,4-діоксані (5 мл). Суміш перемішували в атмосфері N_2 (газ) при 100 °C протягом ночі. Розчинник видаляли за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (петролейний етер:EtOAc, 3:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (120 мг, 59 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) $[M+H]^+$ 313,3.

15

Проміжна сполука 128. (S)-6-(2-Метилпіролідин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота

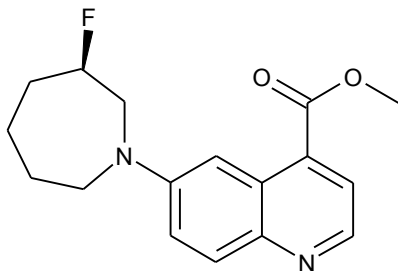


20

TFA (44 мг, 0,38 ммоль) додавали в розчин трет-бутил-(S)-6-(2-метилпіролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 127 (120 мг, 0,38 ммоль), у DCM (3 мл). Реакційну суміш перемішували при 25 °C протягом ночі. Розчинник видаляли за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки; MS маса/заряд (ESI) $[M+H]^+$ 257,15.

25

Проміжна сполука 129. Метил-(R)-6-(3-фторазепан-1-іл)хінолін-4-карбоксилат

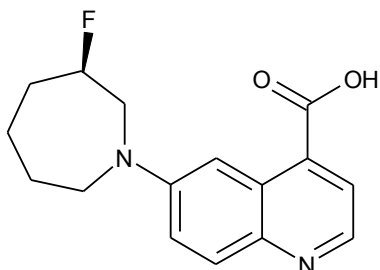


30

Гідробромід (R)-3-фторазепану (395 мг, 2,00 ммоль) додавали в суміш гідрохлориду метил-6-бромхінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 422 (302 мг, 1,00 ммоль), Cs_2CO_3 (976 мг, 2,99 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (150 мг, 0,16 ммоль) і XPhos (150 мг, 0,31 ммоль) у 1,4-діоксані (20 мл) при

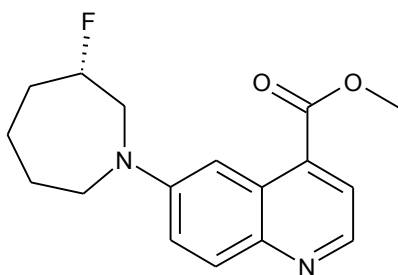
10 °C. Одержану суспензію перемішували при 100 °C протягом 2 год. в атмосфері N₂ (газ). Реакційну суміш розбавляли за допомогою DCM (2 мл) і фільтрували. Фільтрат концентрували за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (петролейний етер:EtOAc, 1:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (195 мг, 65 %) у вигляді жовтої смоли; MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 303,1.

Проміжна сполука 130. (R)-6-(3-Фторазепан-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



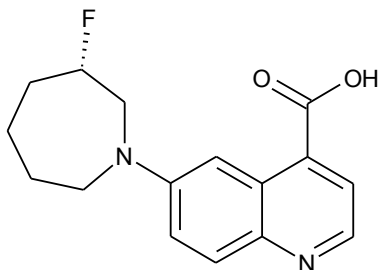
NaOH (97 мг, 2,42 ммоль) додавали в метил-(R)-6-(3-фторазепан-1-іл)хінолін-4-карбоксилат, проміжну сполуку 129 (195 мг, 0,48 ммоль), у MeOH (3 мл) і воді (1 мл) при 13 °C. Одержану суспензію перемішували при 13 °C протягом 1 год. Реакційну суміш підкисляли до pH 4 за допомогою водн. розчину HCl (1 M). Реакційну суміш розбавляли водою (20 мл) і екстрагували за допомогою EtOAc (3×50 мл). Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod P, з одержанням указаної в заголовку сполуки (20 мг, 14 %); MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 289,2.

Проміжна сполука 131. Метил-(S)-6-(3-фторазепан-1-іл)хінолін-4-карбоксилат



Гідробромід (S)-3-фторазепану (395 мг, 2,00 ммоль) додавали в суміш гідрохлориду метил-6-бромхінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 422 (302 мг, 1,00 ммоль), Cs₂CO₃ (976 мг, 2,99 ммоль), Pd₂(dba)₃ (91 мг, 0,10 ммоль) і XPhos (95 мг, 0,20 ммоль) в 1,4-діоксані (5 мл) при 13 °C. Одержану суспензію перемішували при 100 °C протягом ночі в атмосфері N₂ (газ). Реакційну суміш розбавляли за допомогою DCM (20 мл) і фільтрували. Фільтрат концентрували за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (петролейний етер:EtOAc, 1:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (173 мг, 57 %) у вигляді жовтої смоли; MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 303,1.

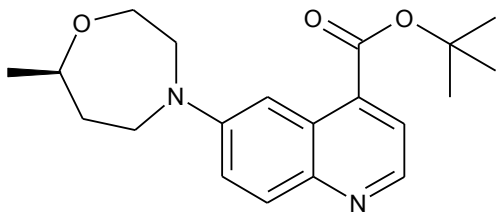
Проміжна сполука 132. (S)-6-(3-Фторазепан-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



NaOH (80 мг, 2,00 ммоль) додавали в метил-(S)-6-(3-фторазепан-1-іл)хінолін-4-карбоксилат, проміжну сполуку 131 (173 мг, 0,40 ммоль), у MeOH (3 мл) і воді (1 мл) при 13 °C. Одержаний розчин перемішували при 13 °C протягом 1 год. Реакційну суміш підкисляли до pH 4 за допомогою водн. розчину HCl (1 M). Реакційну суміш розбавляли водою (20 мл) і екстрагували

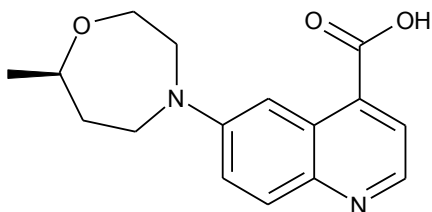
за допомогою EtOAc (3×50 мл). Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod P, з одержанням указаної в заголовку сполуки (84 мг, 73 %) у вигляді оранжевої твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 289,2.

5 Проміжна сполука 133. трет-Бутил-(R)-6-(7-метил-1,4-оксазепан-4-іл)хінолін-4-карбоксилат



Гідрохлорид (R)-7-метил-1,4-оксазепану (100 мг, 0,66 ммоль) додавали в суміш трет-бутил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (185 мг, 0,60 ммоль), Cs₂CO₃ (587 мг, 1,80 ммоль) і RuPhos Pd G3 (50 мг, 0,06 ммоль) в 1,4-діоксані (3 мл) при 10 °C. Одержану суспензію перемішували при 100 °C протягом 2 год. в атмосфері N₂ (газ). Реакційну суміш фільтрували і фільтрат промивали водою (3 мл). Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (3×15 мл). Органічні шари об'єднували й промивали водою (3×5 мл). Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (петролейний етер:EtOAc, 2:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (155 мг, 75 %) у вигляді коричневої смоли; MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 343,15.

Проміжна сполука 134. (R)-6-(7-Метил-1,4-оксазепан-4-іл)хінолін-4-карбонова кислота

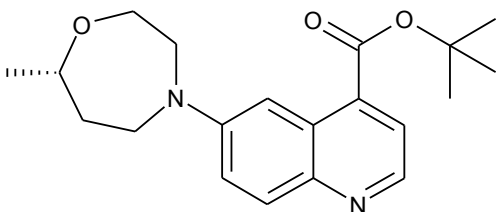


20

TFA (5 мл, 65 ммоль) додавали до перемішаного розчину трет-бутил-(R)-6-(7-метил-1,4-оксазепан-4-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 133 (136 мг, 0,40 ммоль), у DCM (5 мл) при 3 °C. Одержаний розчин перемішували при 3 °C протягом ночі. Розчинник видаляли за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки (265 мг) у вигляді темно-червоної смоли. MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 287,1.

25

Проміжна сполука 135. трет-Бутил-(S)-6-(7-метил-1,4-оксазепан-4-іл)хінолін-4-карбоксилат

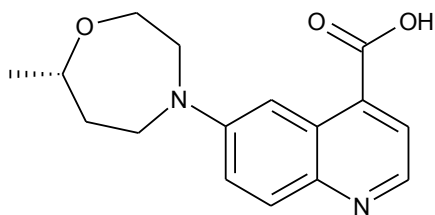


30

Гідрохлорид (S)-7-метил-1,4-оксазепану (100 мг, 0,66 ммоль) додавали в суміш трет-бутил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (185 мг, 0,60 ммоль), Cs₂CO₃ (587 мг, 1,80 ммоль) і RuPhos Pd G3 (50 мг, 0,06 ммоль) в 1,4-діоксані (3 мл) при 10 °C. Одержану суспензію перемішували при 100 °C протягом 2 год. в атмосфері N₂ (газ). Реакційну суміш фільтрували, фільтрат промивали водою (3 мл). Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (3×15 мл). Органічні шари об'єднували й промивали водою (3×5 мл). Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (петролейний етер:EtOAc, 2:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (166 мг, 81 %) у вигляді коричневої смоли; MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 343,15.

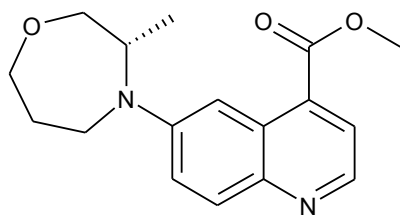
35

40 Проміжна сполука 136. (S)-6-(7-Метил-1,4-оксазепан-4-іл)хінолін-4-карбонова кислота



5 TFA (5 мл, 65 ммоль) повільно додавали до перемішаного розчину трет-бутил-(S)-6-(7-метил-1,4-оксазепан-4-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 135 (148 мг, 0,43 ммоль), у DCM (5 мл) при 3 °С. Одержаний розчин перемішували при 3 °С протягом ночі. Розчинник видаляли за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки (405 мг) у вигляді темно-червоної смоли; MS маса/заряд (ESI) $[M+H]^+$ 287,1.

Проміжна сполука 137. Метил-(S)-6-(3-метил-1,4-оксазепан-4-іл)хінолін-4-карбоксилат

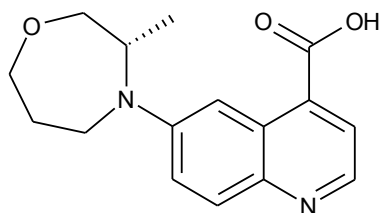


10

15 Гідрохлорид (S)-3-метил-1,4-оксазепану (228 мг, 1,50 ммоль) додавали в суміш метил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (200 мг, 0,75 ммоль), Cs_2CO_3 (1,47 г, 4,51 ммоль) і каталізатора на основі Pd [CAS: 1810068-35-9] (43 мг, 0,04 ммоль) в 1,4-діоксані (3 мл) при 5 °С. Одержану суспензію перемішували при 100 °С протягом 2 днів в атмосфері N_2 (газ). Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc. Розчинник видаляли за зниженого тиску. Залишок розбавляли водою (50 мл) і екстрагували за допомогою EtOAc (3×50 мл). Органічні шари об'єднували й промивали сольовим розчином (200 мл). Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й випарювали. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (петролейний етер:EtOAc, 1:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (147 мг, 65 %) у вигляді оранжевої твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) $[M+H]^+$ 301,0.

20

Проміжна сполука 138. (S)-6-(3-Метил-1,4-оксазепан-4-іл)хінолін-4-карбонова кислота



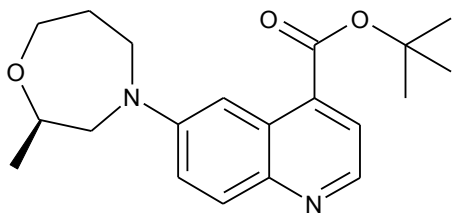
25

30 NaOH (91 мг, 2,3 ммоль) додавали в метил-(R)-6-(3-метил-1,4-оксазепан-4-іл)хінолін-4-карбоксилат, проміжну сполуку 137 (136 мг, 0,45 ммоль), у MeOH (3 мл) і воді (1 мл) при 10 °С. Одержаний розчин перемішували при 10 °С протягом 1 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску. Залишок розбавляли водою (20 мл) і доводили рН до 5 за допомогою водн. розчину HCl (1 M). Суміш розбавляли водою (10 мл) і екстрагували за допомогою EtOAc (6×30 мл). Органічні шари об'єднували, висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod F, з одержанням указаної в заголовку сполуки (80 мг, 62 %) у вигляді оранжевої твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) $[M+H]^+$ 287,0.

30

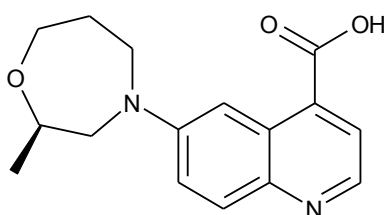
Проміжна сполука 139. трет-Бутил-(R)-6-(2-метил-1,4-оксазепан-4-іл)хінолін-4-карбоксилат

35



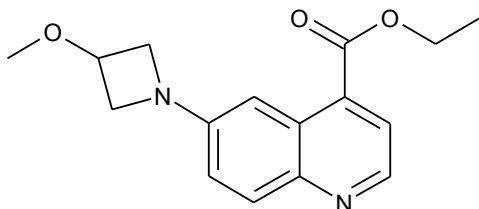
(R)-2-Метил-1,4-оксазепан (168 мг, 1,46 ммоль) додавали в суміш трет-бутил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (300 мг, 0,97 ммоль), Cs₂CO₃ (952 мг, 2,92 ммоль), Pd₂(dba)₃ (89 мг, 0,10 ммоль) і XantPhos (113 мг, 0,19 ммоль) в 1,4-діоксані (5 мл). Реакційну суміш перемішували в атмосфері N₂ (газ) при 100 °C протягом 3 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (петролейний етер:EtOAc, 2:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (150 мг, 45 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 343,3.

Проміжна сполука 140. (R)-6-(2-Метил-1,4-оксазепан-4-іл)хінолін-4-карбонова кислота



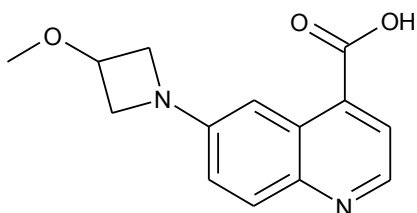
TFA (50 мг, 0,44 ммоль) додавали в трет-бутил-(R)-6-(2-метил-1,4-оксазепан-4-іл)хінолін-4-карбоксилат, проміжну сполуку 139 (150 мг, 0,44 ммоль), у DCM (3 мл). Реакційну суміш перемішували при 25 °C протягом ночі. Розчинник видаляли за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки; MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 287,3.

Проміжна сполука 141. Етил-6-(3-метоксизетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат



Суміш етил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (140 мг, 0,50 ммоль), Cs₂CO₃ (651 мг, 2,00 ммоль), RuPhos Pd G4 (43 мг, 0,05 ммоль), гідрохлориду 3-метоксизетидину (80 мг, 0,65 ммоль) і діоксану (1,2 мл) в атмосфері N₂ (газ) перемішували при 90 °C протягом 5,5 год. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc (5 мл), додавали SiliaMetS® Thiol (150 мг; завантаження 1,4 ммоль/г) і перемішували суміш протягом 1 год. Суміш фільтрували через шар Celite® 521, фільтрувальний шар промивали за допомогою EtOAc (12 мл) і фільтрат концентрували. Залишок очищали із застосуванням препаративної HPLC, PrepMethod H (градієнт: 30–70 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (104 мг, 0,36 ммоль); MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 287,3.

Проміжна сполука 142. 6-(3-Метоксизетидин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота

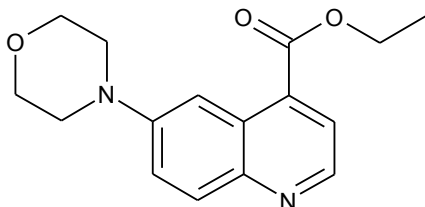


Водн. розчин NaOH (3,8 М, 184 мкл, 0,70 ммоль) додавали в розчин етил-6-(3-

метоксиазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 141 (100 мг, 0,35 ммоль), у MeOH (2 мл) і реакційну суміш перемішували за к. т. протягом ночі. Додавали по краплях водн. розчин HCl (3,8 M, 230 мкл, 0,87 ммоль) та одержану суміш концентрували і ліофілізували із суміші MeCN/H₂O з одержанням неочищеної вказаної в заголовку сполуки (0,102 г); MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 259,1.

5

Проміжна сполука 143. Етил-6-морфолінохінолін-4-карбоксилат

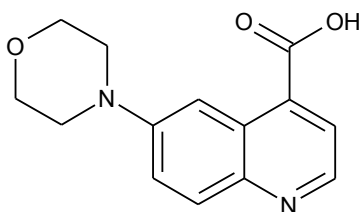


10

Морфолін (0,22 мл, 2,5 ммоль) додавали в суміш етил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (0,355 г, 1,27 ммоль), Pd(dba)₂ (36 мг, 0,06 ммоль), RuPhos (59 мг, 0,13 ммоль) і K₃PO₄ (0,538 г, 2,53 ммоль) у трет-БуОН (2,3 мл). Колбу герметично закривали, продували за допомогою N₂ (газ) і нагрівали при 90 °C протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc, промивали послідовно водою і сольовим розчином. Органічний шар висушували шляхом пропускання через фазорозділювач і концентрували за зниженого тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (110 мг, 30 %); MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 287,2.

15

Проміжна сполука 144. 6-Морфолінохінолін-4-карбонова кислота

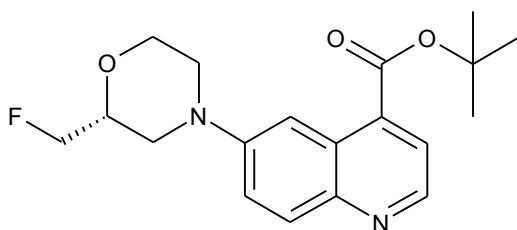


20

NaOH (31 мг, 0,77 ммоль) додавали в розчин етил-6-морфолінохінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 143 (110 мг, 0,38 ммоль), у MeOH (4 мл) і нагрівали при 60 °C протягом 2 год. Реакційну суміш охолоджували до к. т. і додавали водн. розчин HCl (0,023 мл). Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (95 мг, 96 %); MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 259,1.

25

Проміжна сполука 145. трет-Бутил-(R)-6-(2-(фторметил)морфоліно)хінолін-4-карбоксилат



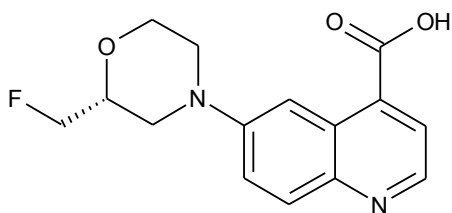
30

Суміш трет-бутил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (0,616 г, 2 ммоль), гідрохлориду (R)-2-(фторметил)морфоліну (0,405 г, 2,60 ммоль), RuPhos Pd G4 (0,170 г, 0,20 ммоль), Cs₂CO₃ (1,955 г, 6,00 ммоль) і діоксану (5 мл) в атмосфері N₂ (газ) енергійно перемішували при 85–90 °C протягом 19 год. Після охолодження до к. т. реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc (8 мл) і перемішували з поглиначем SiliaMetS® Thiol (0,7 г; 1,4 ммоль/г) за к. т. протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували через Celite® 521. Фільтрувальний шар промивали за допомогою EtOAc та об'єднані фільтрати концентрували за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod H (градієнт: 35–75 %), з одержанням вказаної в заголовку сполуки (0,62 г, 89 %) у вигляді жовтого сиропу; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 347,3.

35

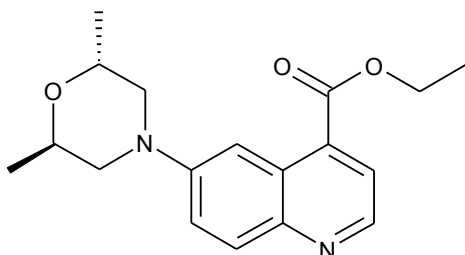
Проміжна сполука 146. (R)-6-(2-(Фторметил)морфоліно)хінолін-4-карбонова кислота

40



Розчин трет-бутил-(R)-6-(2-(фторметил)морфоліно)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 145 (0,554 г, 1,60 ммоль), у 90 % TFA (водн. розчин, 3 мл) перемішували при 50 °С протягом 70 хв. Леткі речовини видаляли за зниженого тиску і залишок концентрували з гептану двічі з одержанням неочищеної вказаної в заголовку сполуки (1,09 г); MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 291,1.

Проміжна сполука 147. Етил-6-((2R,6R)-2,6-диметилморфоліно)хінолін-4-карбоксилат

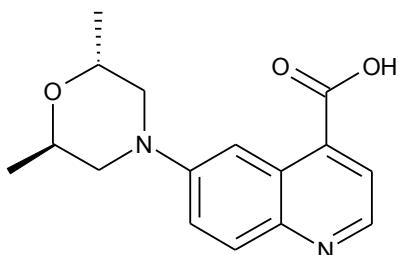


10

Суміш етил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (0,098 г, 0,35 ммоль), Cs₂CO₃ (0,456 г, 1,40 ммоль), RuPhos Pd G4 (0,030 г, 0,04 ммоль), гідрохлориду (2R, 6R)-2,6-диметилморфоліну (70 мг, 0,46 ммоль) і діоксану (0,9 мл) в атмосфері N₂ (газ) перемішували при 90 °С протягом 4,5 год. Після охолодження до к. т. додавали поглинач SilaMetS® Thiol (150 мг; навантаження 1,4 ммоль/г) і суміш перемішували протягом ночі, розбавляли за допомогою EtOAc (3 мл) і фільтрували через шар Celite® 521. Фільтрувальний шар промивали за допомогою EtOAc (10 мл) і фільтрат концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod H (градієнт: 35–75 %), з одержанням вказаної в заголовку сполуки (83 мг, 76 %) у вигляді жовтої плівки; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 315,2.

20

Проміжна сполука 148. 6-((2R,6R)-2,6-Диметилморфоліно)хінолін-4-карбонова кислота

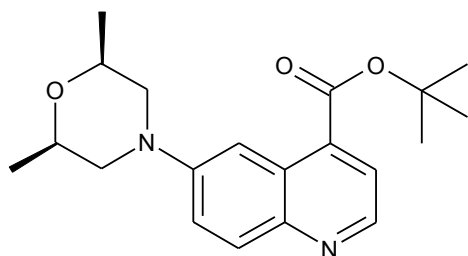


25

Водн. розчин NaOH (3,8 М, 158 мкл, 0,60 ммоль) додавали в розчин етил-6-((2R,6R)-2,6-диметилморфоліно)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 147 (81 мг, 0,26 ммоль), у MeOH (2 мл) і реакційну суміш перемішували за к. т. протягом 2,5 год. і потім при 50 °С протягом 30 хв., після чого забезпечували досягнення реакційною сумішшю к. т. Додавали по краплях водн. розчин HCl (3,8 М, 0,12 мл, 0,45 ммоль) і одержану суміш концентрували за зниженого тиску за к. т. з одержанням неочищеної вказаної в заголовку сполуки (99 мг) у вигляді червоної твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 287,3.

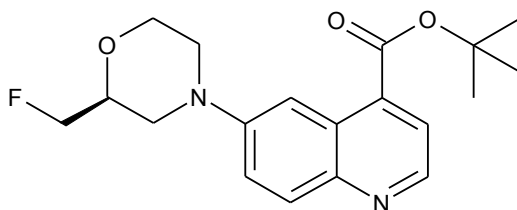
30

Проміжна сполука 149. трет-Бутил-6-((2R,6S)-2,6-диметилморфоліно)хінолін-4-карбоксилат



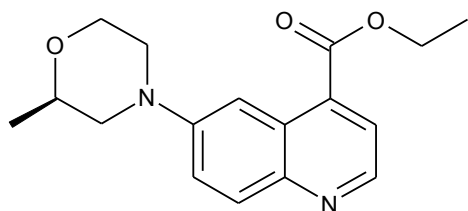
Суміш трет-бутил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (149 мг, 0,48 ммоль), Cs₂CO₃ (473 мг, 1,45 ммоль), RuPhos Pd G3 (40 мг, 0,05 ммоль), (2R,6S)-2,6-диметилморфоліну (69 мг, 0,63 ммоль) і діоксану (1,2 мл) в атмосфері N₂ (газ) перемішували при 85 °С протягом 22 год. Після охолодження до к. т. реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc (2 мл). Додавали SiliaMetS® Thiol (прибл. 150 мг; навантаження 1,4 ммоль/г) і суміш перемішували протягом 2 год. та фільтрували через шар Celite® 521. Фільтрувальний шар промивали за допомогою EtOAc (9 мл) і об'єднаний фільтрат концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod H (градієнт: 35–75 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (141 мг, 85 %); MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 343,4.

Проміжна сполука 150. трет-Бутил-(S)-6-(2-(фторметил)морфоліно)хінолін-4-карбоксилат



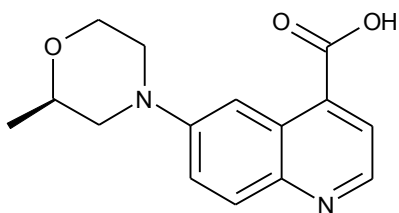
Суміш трет-бутил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (149 мг, 0,48 ммоль), Cs₂CO₃ (473 мг, 1,45 ммоль), RuPhos Pd G3 (40 мг, 0,05 ммоль), гідрохлориду (S)-2-(фторметил)морфоліну (98 мг, 0,63 ммоль) і діоксану (1,2 мл) в атмосфері N₂ (газ) перемішували при 85 °С протягом 19 год. Після охолодження до к. т. реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc (2 мл). Додавали поглинач SilaMetS® Thiol (прибл. 150 мг; навантаження 1,4 ммоль/г) і суміш перемішували протягом 2 год. та фільтрували через шар Celite® 521. Фільтрувальний шар промивали за допомогою EtOAc (9 мл) і об'єднані фільтрати концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod H (градієнт: 35–75 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (137 мг, 82 %); MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 347,3.

Проміжна сполука 151. Етил-(R)-6-(2-метилморфоліно)хінолін-4-карбоксилат



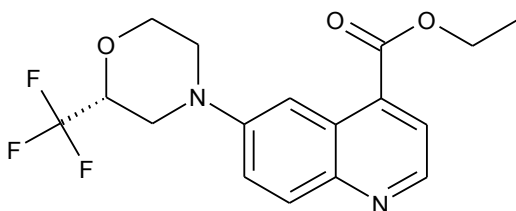
Суміш етил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (0,280 г, 1,0 ммоль), гідрохлориду (R)-2-метилморфоліну (0,179 г, 1,30 ммоль), RuPhos Pd G4 (0,085 г, 0,10 ммоль), Cs₂CO₃ (0,977 г, 3,00 ммоль) і діоксану (2,5 мл) в атмосфері N₂ (газ) енергійно перемішували при 85–90 °С протягом 1 год. 45 хв. Після охолодження до к. т. реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc (5 мл) і перемішували з поглиначем SilaMetS® Thiol (0,5 г; навантаження: 1,4 ммоль/г) за к. т. протягом 1,5 год. Реакційну суміш фільтрували через Celite® 521. Фільтр промивали за допомогою EtOAc та об'єднані фільтрати концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod H (градієнт: 30–70 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,248 г, 83 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 301,3.

Проміжна сполука 152. (R)-6-(2-Метилморфоліно)хінолін-4-карбонова кислота



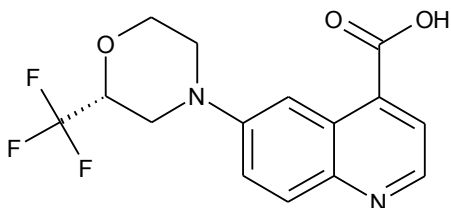
Водн. розчин NaOH (3,8 М, 0,42 мл, 1,6 ммоль) додавали в розчин етил-(R)-6-(2-метилморфоліно)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 151 (241 мг, 0,80 ммоль), у MeOH (5 мл) і реакційну суміш перемішували за к. т. протягом ночі і при 50 °С протягом 1 год. Додавали додаткову кількість водн. розчину NaOH (3,8 М, 106 мкл, 0,40 ммоль) і нагрівання продовжували протягом 20 хв. Додавали по краплях водн. розчин HCl (3,8 М, 528 мкл, 2,01 ммоль) і одержану суміш концентрували за зниженого тиску. Залишок концентрували з MeCN з одержанням неочищеної (R)-6-(2-метилморфоліно)хінолін-4-карбонової кислоти (0,309 г) у вигляді червоної твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 273,1.

Проміжна сполука 153. Етил-(R)-6-(2-(трифторметил)морфоліно)хінолін-4-карбоксилат



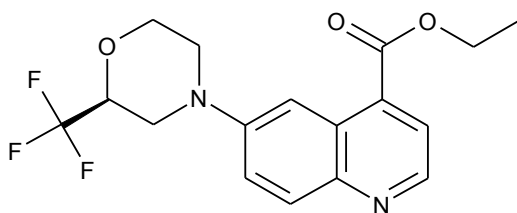
Суміш етил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (0,098 г, 0,35 ммоль), Cs₂CO₃ (0,456 г, 1,40 ммоль), RuPhos Pd G4 (0,030 г, 0,04 ммоль) і гідрохлориду (R)-2-(трифторметил)-морфоліну (0,088 г, 0,46 ммоль) у діоксані (0,9 мл) в атмосфері N₂ (газ) перемішували при 90 °С протягом 4,5 год. Після охолодження до к. т. додавали поглинач SilaMetS® Thiol (0,150 г; навантаження 1,4 ммоль/г) і суміш перемішували протягом ночі за к. т. Суміш розбавляли за допомогою EtOAc (3 мл) і фільтрували через шар Celite® 521. Фільтрувальний шар промивали за допомогою EtOAc (10 мл) і об'єднані фільтрати концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod H (градієнт: 35–75 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,113 г, 91 %) у вигляді жовтої плівки; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 355,2.

Проміжна сполука 154. (R)-6-(2-(Трифторметил)морфоліно)хінолін-4-карбонова кислота



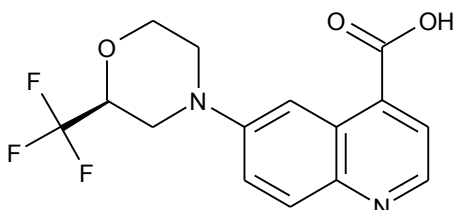
Водн. розчин NaOH (3,8 М, 0,16 мл, 0,60 ммоль) додавали в розчин етил-(R)-6-(2-(трифторметил)морфоліно)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 153 (0,106 г, 0,30 ммоль), у MeOH (2 мл) і реакційну суміш перемішували за к. т. протягом 2,5 год. і потім при 50 °С протягом 30 хв. Забезпечували досягнення реакційною сумішшю к. т., додавали по краплях водн. розчин HCl (3,8 М, 0,118 мл, 0,45 ммоль) і одержану суміш концентрували з одержанням неочищеної вказаної в заголовку сполуки (0,121 г) у вигляді червоної твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 327,1.

Проміжна сполука 155. Етил-(S)-6-(2-(трифторметил)морфоліно)хінолін-4-карбоксилат



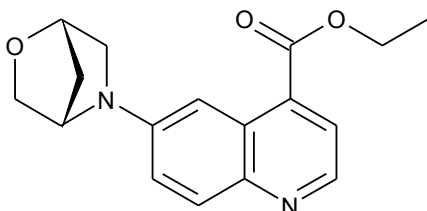
Суміш етил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (0,098 г, 0,35 ммоль), Cs_2CO_3 (0,456 г, 1,40 ммоль), RuPhos Pd G4 (0,030 г, 0,04 ммоль) і гідрохлориду (S)-2-(трифторметил)-морфоліну (0,088 г, 0,46 ммоль) у діоксані (0,9 мл) в атмосфері N_2 (газ) перемішували при 90 °C протягом 4,5 год. Після охолодження до к. т. додавали поглинач SilaMetS® Thiol (0,150 г; навантаження 1,4 ммоль/г) і суміш перемішували протягом ночі за к. т. Суміш розбавляли за допомогою EtOAc (3 мл) і фільтрували через шар Celite® 521. Фільтрувальний шар промивали за допомогою EtOAc (10 мл) і об'єднані фільтрати концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod H (градієнт: 35–75 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,114 г, 92 %) у вигляді жовтої плівки; MS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 355,2.

Проміжна сполука 156. (S)-6-(2-(Трифторметил)морфоліно)хінолін-4-карбонова кислота



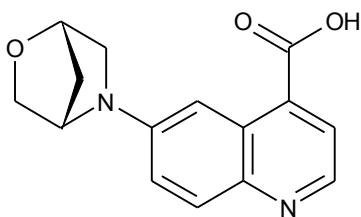
Водн. розчин NaOH (3,8 М, 159 мкл, 0,60 ммоль) додавали в розчин етил-(S)-6-(2-(трифторметил)морфоліно)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 155 (0,107 г, 0,30 ммоль), у MeOH (2 мл) і реакційну суміш перемішували за к. т. протягом 2,5 год. і потім при 50 °C протягом 30 хв. Забезпечували досягнення реакційною сумішшю к. т., додавали водн. розчин HCl (3,8 М, 119 мкл, 0,45 ммоль) і одержану суміш концентрували з одержанням неочищеної вказаної в заголовку сполуки (0,120 г) у вигляді червоної твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 327,17.

Проміжна сполука 157. Етил-6-((1S,4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)хінолін-4-карбоксилат



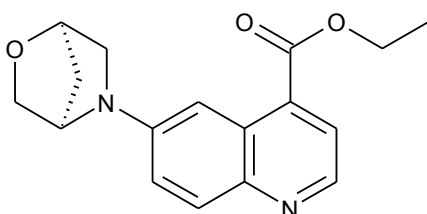
Суміш етил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (0,098 г, 0,35 ммоль), (1S,4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептану (0,045 г, 0,46 ммоль), RuPhos Pd G4 (0,030 г, 0,04 ммоль), Cs_2CO_3 (0,342 г, 1,05 ммоль) і діоксану (0,9 мл) в атмосфері N_2 (газ) енергійно перемішували при 85-90 °C протягом 1 год. 50 хв. Після охолодження до к. т. реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc (3 мл) і перемішували з поглиначем SilaMetS® Thiol (0,15 г; 1,4 ммоль/г) за к. т. протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували через Celite® 521. Фільтрувальний шар промивали за допомогою EtOAc та об'єднані фільтрати концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod H (градієнт: 25-65 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,097 г, 93 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 299,2.

Проміжна сполука 158. 6-((1S,4S)-2-Окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)хінолін-4-карбонова кислота



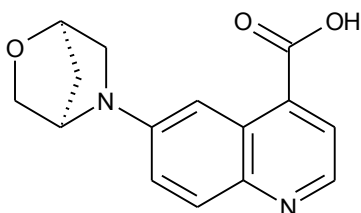
Водн. розчин NaOH (3,8 М, 0,16 мл, 0,62 ммоль) додавали в розчин етил-6-((1S,4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 157 (0,092 г, 0,31 ммоль), у MeOH (2 мл) і реакційну суміш перемішували при 50 °С протягом 90 хв. і потім за к. т. протягом ночі. Додавали по краплях водн. розчин HCl (3,8 М, 0,122 мл, 0,46 ммоль) і одержану суміш концентрували за к. т. з одержанням неочищеної вказаної в заголовку сполуки (0,110 г) у вигляді червоної твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 271,1.

Проміжна сполука 159. Етил-6-((1R,4R)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)хінолін-4-карбоксилат



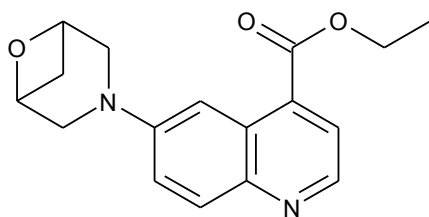
Суміш етил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (0,098 г, 0,35 ммоль), гідрохлориду (1R,4R)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептану (0,062 г, 0,46 ммоль), RuPhos Pd G4 (0,030 г, 0,04 ммоль), Cs₂CO₃ (0,342 г, 1,05 ммоль) і діоксану (0,9 мл) в атмосфері N₂ (газ) енергійно перемішували при 85-90 °С протягом 85 хв. Після охолодження до к. т. реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc (3 мл) і перемішували з поглиначем SilaMetS® Thiol (0,15 г; 1,4 ммоль/г) за к. т. протягом ночі. Суміш фільтрували через Celite® 521. Фільтрувальний шар промивали за допомогою EtOAc та об'єднані фільтрати концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod H (градієнт: 15-55 %), з одержанням вказаної в заголовку сполуки (0,087 г, 83 %) у вигляді твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 299,3.

Проміжна сполука 160. 6-((1R,4R)-2-Окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)хінолін-4-карбонова кислота



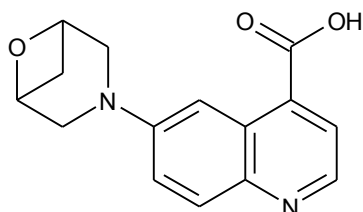
Водн. розчин NaOH (3,8 М, 0,15 мл, 0,56 ммоль) додавали в розчин етил-6-((1R,4R)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 159 (0,084 г, 0,28 ммоль), у MeOH (2 мл) і реакційну суміш перемішували при 50 °С протягом 1 год. 30 хв. і потім за к. т. протягом ночі. Додавали по краплях водн. розчин HCl (3,8 М, 0,11 мл, 0,42 ммоль) і одержану суміш концентрували за к. т. з одержанням неочищеної вказаної в заголовку сполуки (0,099 г) у вигляді червоної твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 271,2.

Проміжна сполука 161. Етил-6-(6-окса-3-азабіцикло[3.1.1]гептан-3-іл)хінолін-4-карбоксилат



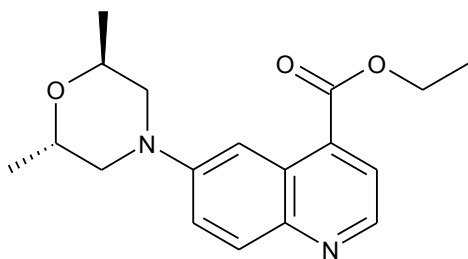
Суміш етил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (0,098 г, 0,35 ммоль), Cs_2CO_3 (0,456 г, 1,40 ммоль), RuPhos Pd G4 (0,030 г, 0,04 ммоль), 6-окса-3-азабіцикло[3.1.1]гептан-4-метилбензолсульфонату (0,125 г, 0,46 ммоль) і діоксану (0,9 мл) перемішували при 90 °С протягом 4,5 год. в атмосфері N_2 (газ). Після охолодження до к. т. додавали поглинач SilaMetS® Thiol (0,15 г; навантаження 1,4 ммоль/г) і суміш перемішували протягом ночі за к. т., розбавляли за допомогою EtOAc (3 мл) і фільтрували через шар Celite® 521. Фільтрувальний шар промивали за допомогою EtOAc (10 мл) і об'єднаний фільтрат концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod H (градієнт: 20-60 %), з одержанням сполуки у вигляді жовтої плівки; MS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 299,3.

Проміжна сполука 162. 6-(6-Окса-3-азабіцикло[3.1.1]гептан-3-іл)хінолін-4-карбонова кислота



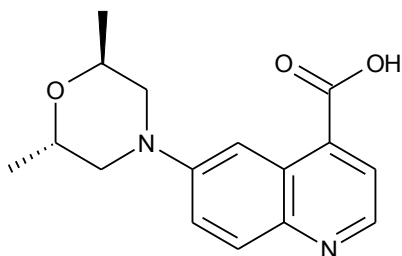
Водн. розчин NaOH (3,8 М, 0,16 мл, 0,60 ммоль) додавали в розчин етил-6-(6-окса-3-азабіцикло[3.1.1]гептан-3-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 161 (89 мг, 0,30 ммоль), у MeOH (2 мл) і реакційну суміш перемішували за к. т. протягом ночі. Додавали по краплях 1 М TFA в MeOH (299 мкл, 0,30 ммоль) і одержану суміш концентрували за к. т. Залишок суспендували в MeCN і концентрували з одержанням неочищеної вказаної в заголовку сполуки (0,123 г) у вигляді червоної твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 271,2.

Проміжна сполука 163. Етил-6-((2S,6S)-2,6-диметилморфоліно)хінолін-4-карбоксилат



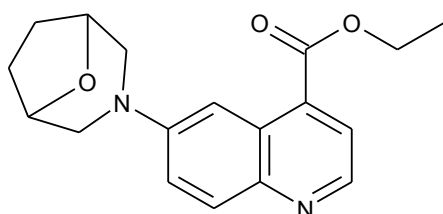
Суміш етил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (0,098 г, 0,35 ммоль), (2S,6S)-2,6-диметилморфоліну (0,052 г, 0,46 ммоль), RuPhos Pd G4 (0,030 г, 0,04 ммоль), Cs_2CO_3 (0,342 г, 1,05 ммоль) і діоксану (0,9 мл) в атмосфері N_2 (газ) енергійно перемішували при 85-90 °С протягом 1,5 год. Після охолодження до к. т. реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc (3 мл), перемішували з поглиначем SilaMetS® Thiol (0,15 г; 1,4 ммоль/г) за к. т. протягом ночі і фільтрували через Celite® 521. Фільтрувальний шар промивали за допомогою EtOAc та об'єднані фільтрати концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod H (градієнт: 35-75 %), з одержанням вказаної в заголовку сполуки (0,109 г, 99 %) у вигляді жовтого сиропу; MS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 315,3.

Проміжна сполука 164. 6-((2S,6S)-2,6-Диметилморфоліно)хінолін-4-карбонова кислота



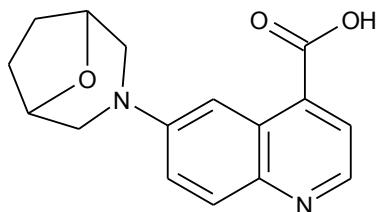
Водн. розчин NaOH (3,8 М, 149 мкл, 0,57 ммоль) додавали в розчин етил-6-((2S,6S)-2,6-
 5 диметилморфоліно)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 163 (89 мг, 0,28 ммоль), у MeOH (2 мл) і реакційну суміш перемішували за к. т. протягом ночі. Додавали додаткову кількість водн. розчину NaOH (3,8 М, 37 мкл, 0,14 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 50 °С протягом 45 хв. Забезпечували досягнення реакційною сумішшю к. т., додавали по краплях водн. розчин HCl (3,8 М, 149 мкл, 0,57 ммоль) та одержану суміш концентрували й ліофілізували із суміші MeCN/H₂O з одержанням неочищеної вказаної в заголовку сполуки (0,116 г) у вигляді червоної
 10 твердої речовини; маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 287,2.

Проміжна сполука 165. Етил-6-(8-окса-3-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)хінолін-4-карбоксилат



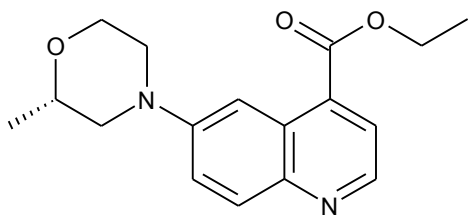
Суміш етил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (0,098 г, 0,35 ммоль), 8-окса-3-
 15 азабіцикло[3.2.1]октану (0,051 г, 0,46 ммоль), RuPhos Pd G4 (0,030 г, 0,04 ммоль), Cs₂CO₃ (0,342 г, 1,05 ммоль) і діоксану (0,9 мл) в атмосфері N₂ (газ) енергійно перемішували при 85-90 °С протягом 1 год. 50 хв. Після охолодження до к. т. реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc (3 мл) і перемішували з поглиначем SilaMetS® Thiol (0,15 г, 1,4 ммоль/г) за к. т. протягом
 20 ночі. Суміш фільтрували через Celite® 521. Фільтрувальний шар промивали за допомогою EtOAc та об'єднані фільтрати концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod H (градієнт: 25-65 %), з одержанням вказаної в заголовку сполуки (0,099 г, 91 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 313,2.

Проміжна сполука 166. 6-(8-Окса-3-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)хінолін-4-карбонова кислота



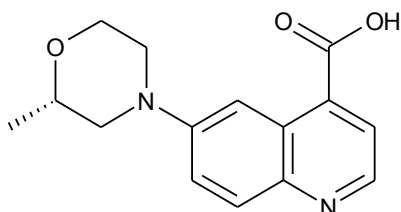
Водн. розчин NaOH (3,8 М, 160 мкл, 0,61 ммоль) додавали в розчин етил-6-(8-окса-3-
 30 азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 165 (95 мг, 0,30 ммоль), у MeOH (2 мл) і реакційну суміш перемішували при 50 °С протягом 1 год. 30 хв. і потім за к. т. протягом ночі. Додавали по краплях водн. розчин HCl (3,8 М, 0,12 мл, 0,46 ммоль) і одержану суміш концентрували за к. т. з одержанням неочищеної вказаної в заголовку сполуки (0,108 г) у вигляді червоної твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 285,1.

Проміжна сполука 167. Етил-(S)-6-(2-метилморфоліно)хінолін-4-карбоксилат



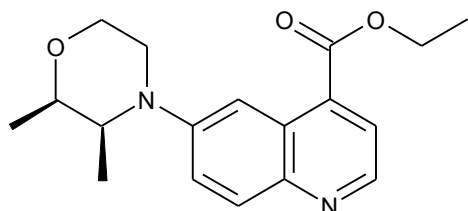
Суміш етил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (0,098 г, 0,35 ммоль), (S)-2-метилморфоліну (0,046 г, 0,46 ммоль), RuPhos Pd G4 (0,030 г, 0,04 ммоль), Cs₂CO₃ (0,342 г, 1,05 ммоль) і діоксану (0,9 мл) в атмосфері N₂ (газ) енергійно перемішували при 85-90 °С протягом 2 год. Після охолодження до к. т. реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc (3 мл) і перемішували з поглиначем SilaMetS® Thiol (0,15 г; 1,4 ммоль/г) за к. т. протягом ночі. Суміш фільтрували через Celite® 521, фільтрувальний шар промивали за допомогою EtOAc та об'єднані фільтрати концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod H (градієнт: 20-60 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,096 г, 91 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 301,3.

Проміжна сполука 168. (S)-6-(2-Метилморфоліно)хінолін-4-карбонова кислота



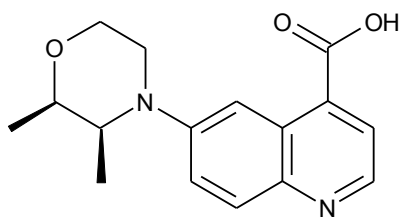
Водн. розчин NaOH (3,8 М, 0,16 мл, 0,61 ммоль) додавали в розчин етил-(S)-6-(2-метилморфоліно)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 167 (91 мг, 0,30 ммоль), у MeOH (2 мл) і перемішували при 50 °С протягом 1 год. 30 хв. і потім за к. т. протягом ночі. Додавали по краплях водн. розчин HCl (3,8 М, 120 мкл, 0,45 ммоль) і одержану суміш концентрували з одержанням неочищеної вказаної в заголовку сполуки (0,108 г) у вигляді червоної твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 273,1.

Проміжна сполука 169. Етил-6-((2R,3S)-2,3-диметилморфоліно)хінолін-4-карбоксилат



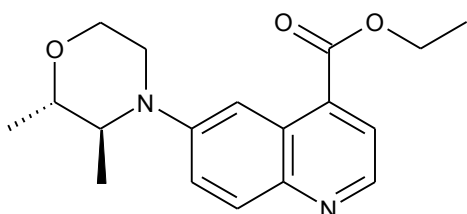
Суміш етил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (0,140 г, 0,5 ммоль), гідрохлориду (2R,3S)-2,3-диметилморфоліну (0,099 г, 0,65 ммоль), каталізатора на основі Pd [CAS: 1810068-35-9] (0,057 г, 0,05 ммоль), Cs₂CO₃ (0,489 г, 1,50 ммоль) і безводного діоксану (1,3 мл) в атмосфері N₂ (газ) енергійно перемішували при 80-85 °С протягом ночі. Забезпечували досягнення реакційною сумішшю к. т. і її перемішували з поглиначем SilaMetS® Thiol (0,2 г; 1,4 ммоль/г) протягом ночі. Суміш фільтрували (Celite® 521) і фільтрувальний шар промивали за допомогою EtOAc (10 мл). Об'єднані фільтрати концентрували і залишок очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod H (градієнт: 35-75 %). Сполуку розчиняли в DCM, промивали за допомогою H₂O і органічний шар концентрували з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,111 г, 71 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 315,3.

Проміжна сполука 170. 6-((2R,3S)-2,3-Диметилморфоліно)хінолін-4-карбонова кислота



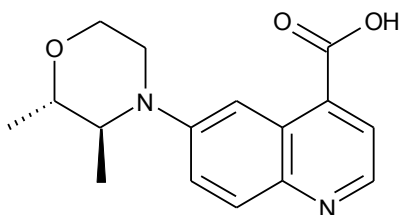
Водн. розчин NaOH (3,8 М, 228 мкл, 0,87 ммоль) додавали в розчин етил-6-((2R,3S)-2,3-диметилморфоліно)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 169 (109 мг, 0,35 ммоль), у MeOH (3 мл) і реакційну суміш перемішували при 50 °С протягом 70 хв. Забезпечували охолодження реакційної суміші до к. т., додавали по краплях водн. розчин HCl (3,8 М, 0,18 мл, 0,69 ммоль) та одержану суміш концентрували й ліофілізували із суміші MeCN/H₂O з одержанням неочищеної вказаної в заголовку сполуки (0,137 г) у вигляді червоної твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 287,2.

Проміжна сполука 171. Етил-6-((2S,3S)-2,3-диметилморфоліно)хінолін-4-карбоксилат



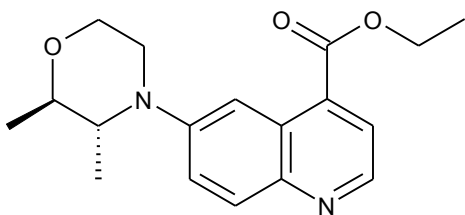
Суміш етил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (98 мг, 0,35 ммоль), гідроброміду (2S,3S)-2,3-диметилморфоліну (WO 2014/016849) (95 мг, 0,48 ммоль), каталізатора на основі Pd [CAS: 1810068-35-9] (44 мг, 0,04 ммоль), Cs₂CO₃ (342 мг, 1,05 ммоль) і безводного діоксану (0,9 мл) в атмосфері N₂ (газ) енергійно перемішували при 80-85 °С протягом ночі. Забезпечували досягнення реакційною сумішшю к. т., її розбавляли за допомогою EtOAc (2 мл) і перемішували з поглиначем SilaMetS® Thiol (0,15 г; 1,4 ммоль/г) за к. т. протягом ночі. Суміш фільтрували і осад на фільтрі промивали за допомогою EtOAc. Об'єднані фільтрати концентрували і залишок очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod H (градієнт: 35-65 %), з одержанням вказаної в заголовку сполуки (0,088 г, 80 %) у вигляді жовтої плівки; маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 315,3.

Проміжна сполука 172. 6-((2S,3S)-2,3-Диметилморфоліно)хінолін-4-карбонова кислота



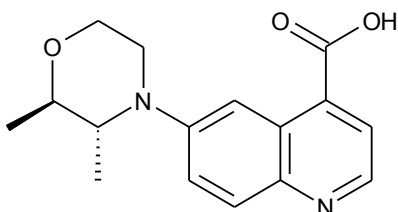
Водн. розчин NaOH (3,8 М, 182 мкл, 0,69 ммоль) додавали в розчин етил-6-((2S,3S)-2,3-диметилморфоліно)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 171 (87 мг, 0,28 ммоль), у MeOH (2,3 мл) і перемішували при 50 °С протягом 50 хв. Забезпечували охолодження реакційної суміші до к. т., додавали по краплях водн. розчин HCl (3,8 М, 0,146 мл, 0,55 ммоль) та одержану суміш концентрували й ліофілізували із суміші MeCN/H₂O з одержанням неочищеної вказаної в заголовку сполуки (0,107 г) у вигляді темно-оранжевої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 287,2.

Проміжна сполука 173. Етил-6-((2R,3R)-2,3-диметилморфоліно)хінолін-4-карбоксилат



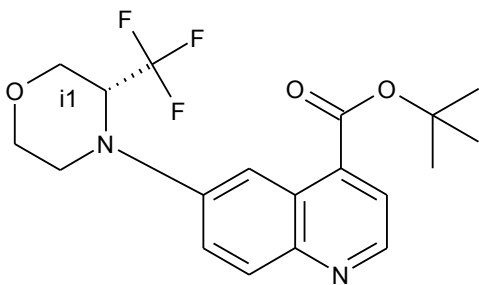
Суміш етил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (98 мг, 0,35 ммоль), гідроброміду (2R,3R)-2,3-диметилморфоліну (89 мг, 0,45 ммоль), каталізатора на основі Pd [CAS: 1810068-35-9] (45 мг, 0,04 ммоль), Cs₂CO₃ (342 мг, 1,05 ммоль) і діоксану (0,9 мл) в атмосфері N₂ (газ) енергійно перемішували при 80-85 °С протягом 17,5 год. Забезпечували досягнення реакційною сумішшю к. т., її розбавляли за допомогою EtOAc (2 мл) і перемішували з поглиначем SilaMetS® Thiol (0,15 г, 1,4 ммоль/г) за к. т. протягом ночі. Суміш фільтрували й осад на фільтрі промивали за допомогою EtOAc (10 мл). Об'єднані фільтрати концентрували і залишок очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod H (градієнт: 35-70 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,088 г, 80 %) у вигляді жовтої плівки; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 315,27.

Проміжна сполука 174. 6-((2R,3R)-2,3-Диметилморфоліно)хінолін-4-карбонова кислота



Водн. розчин NaOH (3,8 М, 178 мкл, 0,68 ммоль) додавали в розчин етил-6-((2R,3R)-2,3-диметилморфоліно)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 173 (85 мг, 0,27 ммоль), у MeOH (2,3 мл) і реакційну суміш перемішували при 50 °С протягом 45 хв. Забезпечували досягнення реакційною сумішшю к. т., додавали по краплях водн. розчин HCl (3,8 М, 142 мкл, 0,54 ммоль) та одержану суміш концентрували й ліофілізували із суміші MeCN/H₂O з одержанням неочищеної вказаної в заголовку сполуки (0,111 г) у вигляді темно-оранжевої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 287,3.

Проміжна сполука 175. гас-трет-Бутил-(R)-6-(3-(трифторметил)морфоліно)хінолін-4-карбоксилат

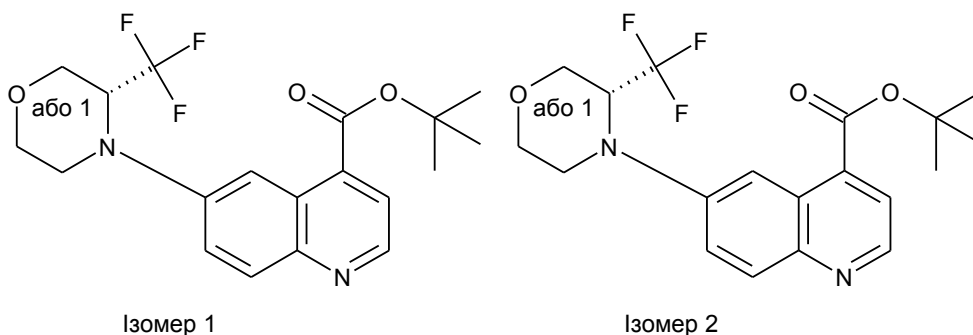


Суміш трет-бутил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (298 мг, 0,97 ммоль), каталізатора на основі Pd [CAS: 1810068-35-9] (110 мг, 0,10 ммоль), гідрохлориду гас-(R)-3-(трифторметил)морфоліну (241 мг, 1,26 ммоль), Cs₂CO₃ (945 мг, 2,90 ммоль) і діоксану (2,4 мл) в атмосфері N₂ (газ) енергійно перемішували при 80-85 °С протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до к. т., додавали поглинач SilaMetS® Thiol (360 мг, навантаження 1,4 ммоль/г) і суміш перемішували протягом ночі, розбавляли за допомогою EtOAc і фільтрували (Celite® 521). Осад на фільтрі промивали за допомогою EtOAc та об'єднані фільтрати концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod H (градієнт: 35-75 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,26 г, 70 %); MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 383,29.

Проміжна сполука 176. rel-трет-Бутил-(R)-6-(3-(трифторметил)морфоліно)хінолін-4-карбоксилат, ізомер 1

Проміжна сполука 177. rel-трет-Бутил-(R)-6-(3-(трифторметил)морфоліно)хінолін-4-

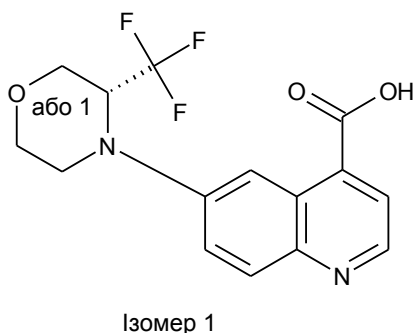
карбоксилат, ізомер 2



5 Ізомери гас-трет-бутил-(R)-6-(3-(трифторметил)морфоліно)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 175 (259 мг, 0,68 ммоль), розділяли за допомогою препаративної хіральної SFC на Chiralpak IC (5 мкм, внутр. діам. 250×30 мм) із застосуванням 20 % IPA/DEA 100/20 мМ у CO₂ як рухомої фази за тиску 120 барів з одержанням першої сполуки, що елюється, яка являє собою

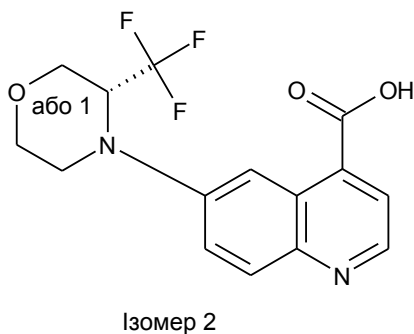
10 гел-трет-бутил-(R)-6-(3-(трифторметил)морфоліно)хінолін-4-карбоксилат, ізомер 1, проміжну сполуку 176 (0,114 г, 44 %), і другої сполуки, що елюється, яка являє собою гел-трет-бутил-(R)-6-(3-(трифторметил)морфоліно)хінолін-4-карбоксилату, ізомер 2, проміжну сполуку 177 (0,122 г, 47 %).

Проміжна сполука 178. гел-(R)-6-(3-(Трифторметил)морфоліно)хінолін-4-карбонова кислота, ізомер 1



Розчин гел-трет-бутил-(R)-6-(3-(трифторметил)морфоліно)хінолін-4-карбоксилату, ізомеру 1, проміжної сполуки 176 (101 мг, 0,26 ммоль), у 90 % TFA (водн. розчин, 0,5 мл) нагрівали при 50 °C протягом 1 год. Реакційний розчин концентрували і залишок ліофілізували із суміші MeCN/H₂O з одержанням неочищеної вказаної в заголовку сполуки (0,150 г) у вигляді червоного в'язкого масла; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 327,1.

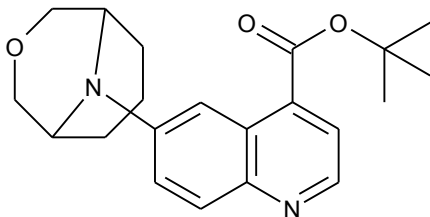
Проміжна сполука 179. гел-(R)-6-(3-(Трифторметил)морфоліно)хінолін-4-карбонова кислота, ізомер 2



Розчин гел-трет-бутил-(R)-6-(3-(трифторметил)морфоліно)хінолін-4-карбоксилату, ізомеру 2, проміжної сполуки 177 (108 мг, 0,28 ммоль), у 90 % TFA (водн. розчин, 0,5 мл) нагрівали при 50 °C протягом 1 год. Реакційний розчин концентрували і залишок ліофілізували із суміші MeCN/H₂O з одержанням неочищеної вказаної в заголовку сполуки (0,152 г) у вигляді червоного

масла; MS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ 327,1.

Проміжна сполука 180. трет-Бутил-6-(3-окса-9-азабіцикло[3.3.1]нонан-9-іл)хінолін-4-карбоксилат

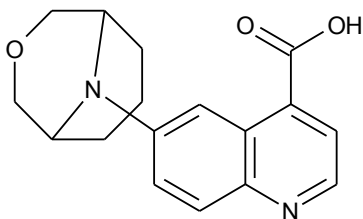


5

Суміш трет-бутил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (82 мг, 0,27 ммоль), каталізатора на основі Pd [CAS: 1810068-35-9] (30 мг, 0,03 ммоль), гідрохлориду 3-окса-9-азабіцикло[3.3.1]нонану (56 мг, 0,34 ммоль), Cs_2CO_3 (260 мг, 0,80 ммоль) і діоксану (0,65 мл) в атмосфері N_2 (газ) енергійно перемішували при 80-85 °C протягом ночі. Забезпечували досягнення реакційною сумішшю к. т., її розбавляли за допомогою EtOAc (3 мл) і суміш перемішували з поглиначем SilaMetS® Thiol (140 мг; 1,4 ммоль/г) за к. т. протягом 2 год. Суміш фільтрували через Celite® 521 і фільтрат концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod H (градієнт: 35-80 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,065 г, 69 %); MS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ 355,4.

15

Проміжна сполука 181. 6-(3-Окса-9-азабіцикло[3.3.1]нонан-9-іл)хінолін-4-карбонова кислота

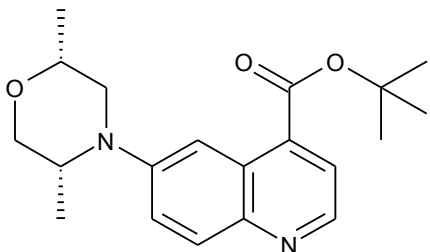


20

Розчин трет-бутил-6-(3-окса-9-азабіцикло[3.3.1]нонан-9-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 180 (56 мг, 0,15 ммоль), у 90 % TFA (водн. розчин, 0,5 мл) перемішували при 50 °C протягом 1,5 год. Реакційний розчин концентрували і ліофілізували із суміші MeCN/ H_2O з одержанням неочищеної вказаної в заголовку сполуки (0,070 г); MS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ 299,3.

25

Проміжна сполука 182. трет-Бутил-6-((2R,5R)-2,5-диметилморфоліно)хінолін-4-карбоксилат

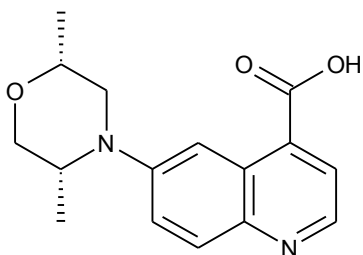


30

Суміш трет-бутил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (149 мг, 0,48 ммоль), Cs_2CO_3 (473 мг, 1,45 ммоль), каталізатора на основі Pd [CAS: 1810068-35-9] (55 мг, 0,05 ммоль), гідрохлориду (2R,5R)-2,5-диметилморфоліну (96 мг, 0,63 ммоль) і діоксану (1,2 мл) в атмосфері N_2 (газ) перемішували при 85 °C протягом 19 год. Після охолодження до к. т. реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc (2 мл) і перемішували з поглиначем SilaMetS® Thiol (150 мг; навантаження 1,4 ммоль/г) протягом 2 год. Суміш фільтрували через шар Celite® 521, фільтрувальний шар промивали за допомогою EtOAc (9 мл) і об'єднані фільтрати концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod H (градієнт: 35-75 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,147 г, 89 %); MS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ 343,3.

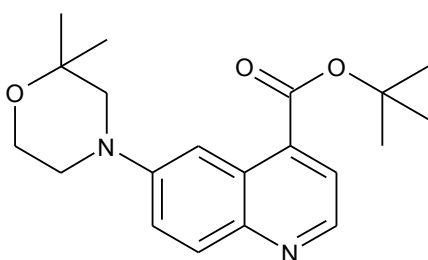
35

Проміжна сполука 183. 6-((2R,5R)-2,5-Диметилморфоліно)хінолін-4-карбонова кислота



У флакон завантажували трет-бутил-6-((2R,5R)-2,5-диметилморфоліно)хінолін-4-карбоксилат, проміжну сполуку 182 (0,12 г, 0,35 ммоль), і 90 % TFA (водн. розчин, 0,5 мл) і нагрівали при 50 °С протягом 1 год. 40 хв. Реакційну суміш концентрували. Суміш H₂O і MeCN додавали в залишок і одержану суміш концентрували з одержанням неочищеної вказаної в заголовку сполуки (0,158 г); MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 287,2.

Проміжна сполука 184. трет-Бутил-6-(2,2-диметилморфоліно)хінолін-4-карбоксилат

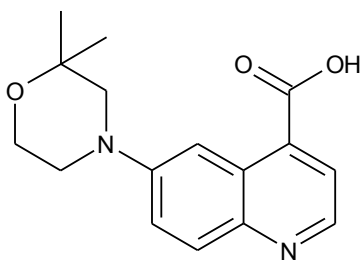


10

Суміш трет-бутил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (149 мг, 0,48 ммоль), Cs₂CO₃ (473 мг, 1,45 ммоль), RuPhos Pd G3 (40 мг, 0,05 ммоль), 2,2-диметилморфоліну (0,069 г, 0,63 ммоль) і діоксану (1,2 мл) в атмосфері N₂ (газ) перемішували при 85 °С протягом 22 год. Після охолодження до к. т. реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc (2 мл), додавали поглинач SilaMetS® Thiol (0,150 г; навантаження 1,4 ммоль/г) і суміш перемішували протягом 2 год. Суміш фільтрували через шар Celite® 521, фільтрувальний шар промивали за допомогою EtOAc (9 мл) і об'єднані фільтрати концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod H (градієнт: 35-75 %), з одержанням вказаної в заголовку сполуки (0,136 мг, 82 %); MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 343,4.

20

Проміжна сполука 185. 6-(2,2-Диметилморфоліно)хінолін-4-карбонова кислота

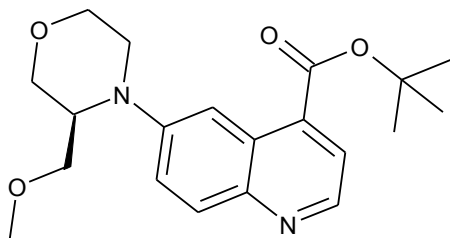


25

У флакон завантажували неочищений трет-бутил-6-(2,2-диметилморфоліно)хінолін-4-карбоксилат, проміжну сполуку 184 (0,120 г, 0,35 ммоль), і 90 % TFA (водн. розчин, 0,5 мл). Флакон нагрівали при 50 °С протягом 1 год. 40 хв. Реакційну суміш концентрували. Суміш H₂O і MeCN додавали в залишок і суміш концентрували з одержанням неочищеної вказаної в заголовку сполуки (0,145 г); MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 287,2.

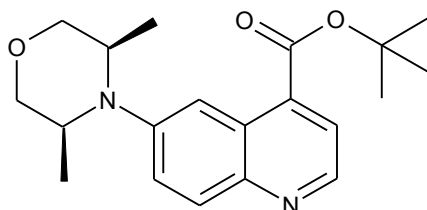
30

Проміжна сполука 186. трет-Бутил-(S)-6-(3-(метоксиметил)морфоліно)хінолін-4-карбоксилат



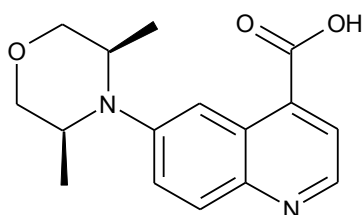
Суміш трет-бутил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (150 мг, 0,49 ммоль), гідрохлориду (S)-3-(метоксиметил)морфоліну (106 мг, 0,63 ммоль), каталізатора на основі Pd [CAS: 1810068-35-9] (56 мг, 0,05 ммоль), Cs₂CO₃ (476 мг, 1,46 ммоль) і діоксану (1,2 мл) енергійно перемішували при 80-85 °C протягом 15 год. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc і фільтрували через Celite®. Фільтрувальний шар промивали за допомогою EtOAc та об'єднані фільтрати концентрували. Залишок очищали за допомогою прямофазової флеш-хроматографії на силікагелі (градієнт: 0-75 % EtOAc в гептані) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,146 г, 84 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 359,3.

Проміжна сполука 187. трет-Бутил-6-((3S,5R)-3,5-диметилморфоліно)хінолін-4-карбоксилат



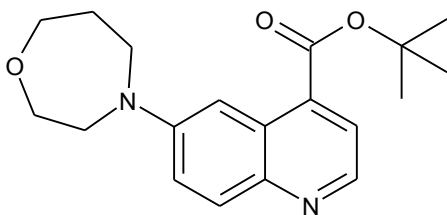
Суміш трет-бутил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (149 мг, 0,48 ммоль), Cs₂CO₃ (473 мг, 1,45 ммоль), каталізатора на основі Pd [CAS: 1810068-35-9] (55 мг, 0,05 ммоль), гідрохлориду (3S,5R)-3,5-диметилморфоліну (96 мг, 0,63 ммоль) і діоксану (1,2 мл) в атмосфері N₂ (газ) перемішували при 85 °C протягом 60 год. Після охолодження до к. т. реакційну суміш розбавляли до 3,5 мл за допомогою EtOAc і фільтрували через шар Celite® 521. Фільтрувальний шар промивали за допомогою EtOAc та об'єднані фільтрати концентрували. Залишок очищали за допомогою прямофазової флеш-хроматографії на силікагелі (градієнт: 0-75 % EtOAc в гептані) з одержанням указаної в заголовку сполуки (73 мг, 41 %) у вигляді жовтого масла; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 343,3.

Проміжна сполука 188. 6-((3S,5R)-3,5-Диметилморфоліно)хінолін-4-карбонова кислота



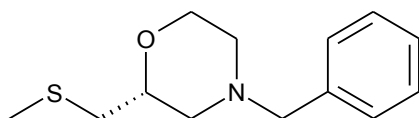
Розчин трет-бутил-6-((3S,5R)-3,5-диметилморфоліно)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 187 (67 мг, 0,20 ммоль), у 90 % TFA (водн. розчин, 1 мл) перемішували при 50 °C протягом 3 год. Реакційну суміш концентрували та залишок концентрували із суміші DCM і гептан і висушували під вакуумом з одержанням неочищеної вказаної в заголовку сполуки (0,127 г); MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 287,2.

Проміжна сполука 189. трет-Бутил-6-(1,4-оксазепан-4-іл)хінолін-4-карбоксилат



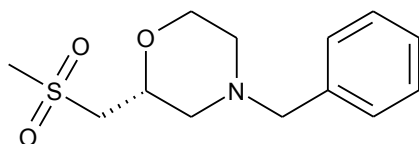
Суміш трет-бутил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (149 мг, 0,48 ммоль), Cs_2CO_3 (473 мг, 1,45 ммоль), RuPhos Pd G3 (40 мг, 0,05 ммоль), гідрохлориду 1,4-оксазепану (83 мг, 0,6 ммоль) і діоксану (1,2 мл) в атмосфері N_2 (газ) перемішували при 85 °C протягом 22 год. Після охолодження до к. т. реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc (2 мл). Додавали поглинач SilaMetS® Thiol (прибл. 150 мг; навантаження 1,4 ммоль/г) і суміш перемішували протягом 2 год. та фільтрували через шар Celite® 521. Фільтрувальний шар промивали за допомогою EtOAc (9 мл) і фільтрат концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod G (градієнт: 25-100 %). Відповідні фракції частково концентрували з видаленням MeCN, і підвищували основність водної суміші за допомогою 8 % NaHCO_3 (водн. розчин), і її екстрагували за допомогою DCM. Органічний шар концентрували з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,117 г, 74 %); MS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 329,3.

Проміжна сполука 190. (R)-4-Бензил-2-((метилтіо)метил)морфолін



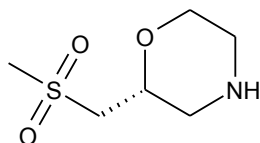
KI (7,3 г, 44,5 ммоль) додавали в розчин (R)-4-бензил-2-(хлорметил)морфоліну (200 г, 0,89 моль) у DMF (2,0 л), потім додавали 18 % NaSCH_3 (водн. розчин, 690 г, 1,78 моль) при 0 °C. Суміш перемішували за к. т. протягом 12 год. Реакційну суміш виливали у крижану воду й екстрагували за допомогою EtOAc (3×500 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (500 мл) і сольовим розчином (500 мл), висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й випарювали до сухого стану з одержанням указаної в заголовку сполуки (192 г, 91 %) у вигляді безбарвного масла; MS маса/заряд (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 238,0.

Проміжна сполука 191. (R)-4-Бензил-2-((метилсульфоніл)метил)морфолін



m-CPBA (494 г, 2,435 моль) додавали порціями при 10 °C у розчин (R)-4-бензил-2-((метилтіо)метил)морфоліну, проміжної сполуки 190 (192 г, 0,812 моль), у безводному DCM (2 л). Після додавання суміш перемішували за к. т. протягом 16 год. Суміш фільтрували і фільтрат промивали насич. розчином NaHSO_3 (2×1 л), насич. розчином NaHCO_3 (3×1 л) і сольовим розчином (800 мл), висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й концентрували під вакуумом. Залишок розтирали за допомогою суміші MTBE/петролейний етер (100 мл/500 мл) і тверді речовини збирали за допомогою фільтрування з одержанням указаної в заголовку сполуки (130 г, 60 %) у вигляді білої твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 269,9.

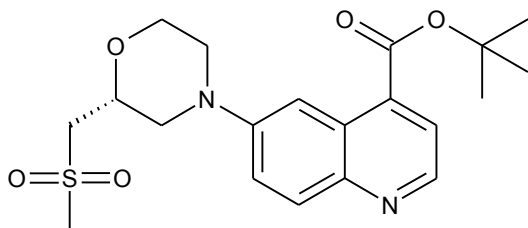
Проміжна сполука 192. (R)-2-((Метилсульфоніл)метил)морфолін



Суміш (R)-4-бензил-2-((метилсульфоніл)метил)морфоліну, проміжної сполуки 191 (120 г, 0,44 моль), і $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (12 г) у MeOH (1000 мл) гідрогенізували (50 фунт/кв. дюйм H_2) при 40 °C

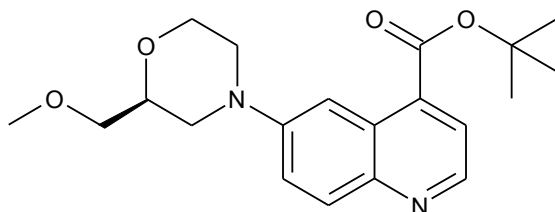
протягом 24 год. Одержану суміш фільтрували з видаленням $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ і фільтрат концентрували з одержанням указаної в заголовку сполуки (68 г, 86 %) у вигляді білої твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 180,2.

Проміжна сполука 193. трет-Бутил-(R)-6-(2-((метилсульфоніл)метил)морфоліно)хінолін-4-карбоксилат



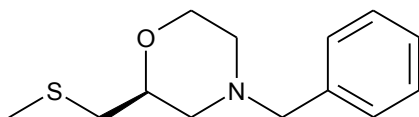
Указану в заголовку сполуку синтезували аналогічно процедурі проміжної сполуки 189, починаючи з трет-бутил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (149 мг, 0,48 ммоль) і (R)-2-((метилсульфоніл)метил)морфоліну, проміжної сполуки 192 (0,108 г, 0,6 ммоль), з одержанням указаної в заголовку сполуки (147 мг, 75 %); MS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 407,2.

Проміжна сполука 194. трет-Бутил-(S)-6-(2-(метоксиметил)морфоліно)хінолін-4-карбоксилат



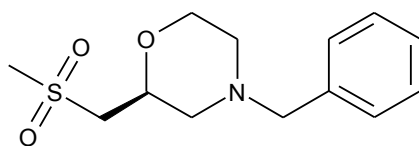
Указану в заголовку сполуку синтезували й очищали аналогічно процедурі проміжної сполуки 187, починаючи з трет-бутил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (149 мг, 0,48 ммоль) і гідрохлориду (S)-2-(метоксиметил)морфоліну (0,106 г, 0,63 ммоль), із тривалістю реакції, що становить 20 год., з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,16 г, 88 %); MS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 359,3.

Проміжна сполука 195. (S)-4-Бензил-2-((метилтіо)метил)морфолін



KI (7,3 г, 0,045 моль) додавали в розчин (S)-4-бензил-2-(хлорметил)морфоліну (200 г, 0,89 моль) у DMF (2,0 л), потім додавали 18 % NaSCH_3 (водн. розчин, 690 г, 1,78 моль) при 0 °C і суміш перемішували за к. т. протягом 12 год. Реакційну суміш виливали у крижану воду й екстрагували за допомогою EtOAc (3×0,5 л). Об'єднані органічні шари промивали водою (0,5 л) і сольовим розчином (0,5 л), висушували над Na_2SO_4 і випарювали до сухого стану з одержанням указаної в заголовку сполуки (200 г, 95 %) у вигляді безбарвного масла; MS маса/заряд (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 238,0.

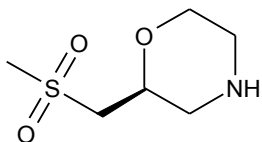
Проміжна сполука 196. (S)-4-Бензил-2-((метилсульфоніл)метил)морфолін



m-CPBA (494 г, 2,44 моль) додавали порціями за температури, що становить менше ніж 10 °C, у розчин (S)-4-бензил-2-((метилтіо)метил)морфоліну, проміжної сполуки 195 (192 г, 0,812 моль), у безводному DCM (2 л) і суміш перемішували за к. т. протягом 16 год. Суміш

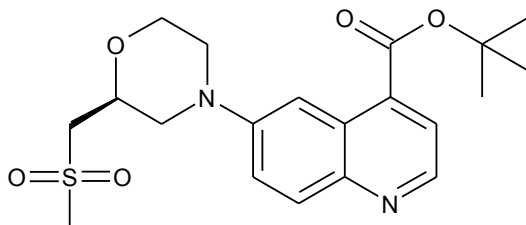
фільтрували і фільтрат промивали насич. розчином NaHSO_3 (2×1 л), насич. розчином NaHCO_3 (3×1 л) і сольовим розчином (0,8 л), висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й концентрували за зниженого тиску. Залишок розтирали за допомогою суміші MTBE (100 мл) і петролейного етеру (500 мл). Тверді речовини збирали за допомогою фільтрування з одержанням указаної в заголовку сполуки (150 г, 68 %) у вигляді білої твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 270,0.

Проміжна сполука 197. (S)-2-((Метилсульфоніл)метил)морфолін



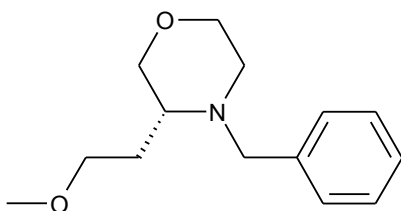
Суміш (S)-4-бензил-2-((метилсульфоніл)метил)морфоліну, проміжної сполуки 196 (120 г, 0,44 моль), і $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (12 г) у MeOH (1 л) гідрогенізували (50 фунт/кв. дюйм H_2) при 40 °C протягом 24 год. Одержану суміш фільтрували з видаленням $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ і фільтрат концентрували з одержанням указаної в заголовку сполуки (49 г, 62 %) у вигляді білої твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 180,2.

Проміжна сполука 198. трет-Бутил-(S)-6-(2-((метилсульфоніл)метил)морфоліно)хінолін-4-карбоксилат



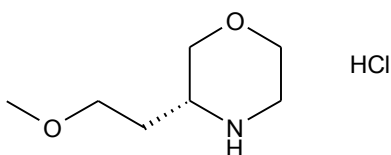
Указану в заголовку сполуку синтезували й очищали аналогічно процедурі проміжної сполуки 187, починаючи з трет-бутил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (149 мг, 0,48 ммоль) і (S)-2-((метилсульфоніл)метил)морфоліну, проміжної сполуки 197 (0,113 г, 0,63 ммоль), із тривалістю реакції, що становить 20 год., з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,111 г, 50 %); MS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 407,2.

Проміжна сполука 199. (R)-4-Бензил-3-(2-метоксиетил)морфолін



NaNH (24,4 г, 0,61 моль) додавали в розчин (R)-2-(4-бензилморфолін-3-іл)етан-1-олу згідно з WO 2011111875 (90 г, 0,41 моль) у THF (1,30 л) при 0 °C і реакційну суміш перемішували протягом 1 год. MeI (63,6 г, 448 ммоль) додавали при 0 °C і перемішували протягом 6 год. Реакцію гасили за допомогою H_2O (0,80 л), екстрагували за допомогою EtOAc (2×1,50 л). Органічну фазу висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й концентрували з одержанням указаної в заголовку сполуки (100 г, 100 %); MS маса/заряд (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 236,1.

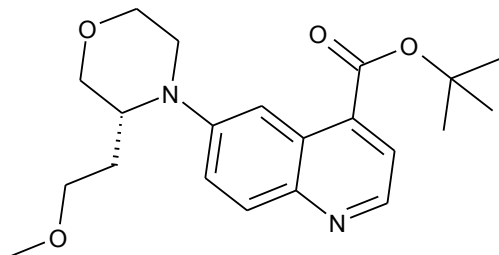
Проміжна сполука 200. Гідрохлорид (R)-3-(2-метоксиетил)морфоліну



Pd(OH)₂/C (25 г) додавали в розчин (R)-4-бензил-3-(2-метоксиетил)морфоліну, проміжної сполуки 199 (100 г, 0,425 моль), у MeOH (1,0 л). Суміш гідрогенізували при 50 °С протягом 16 год. Реакційну суміш фільтрували і додавали суміш HCl/EtOAc у фільтрат. Фільтрат концентрували і залишок розтирали з EtOAc з одержанням указаної в заголовку сполуки (52 г, 68 %); MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 145,9.

5

Проміжна сполука 201. трет-Бутил-(R)-6-(3-(2-метоксиетил)морфоліно)хінолін-4-карбоксилат

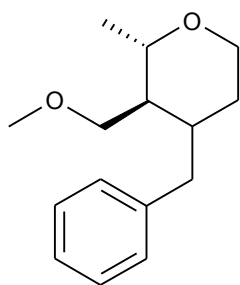


Указану в заголовку сполуку синтезували й очищали аналогічно процедурі проміжної сполуки 187, починаючи з трет-бутил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (149 мг, 0,48 ммоль) і гідрохлориду (R)-3-(2-метоксиетил)морфоліну, проміжної сполуки 200 (0,114 г, 0,63 ммоль), із тривалістю реакції, що становить 20 год., з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,151 г, 79 %); MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 373,3.

10

Проміжна сполука 202. (2S,3S)-4-Бензил-3-(метоксиметил)-2-метилморфолін

15

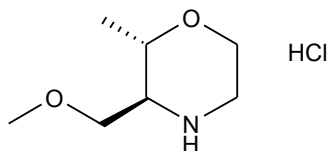


NaH (19,5 г, 814 ммоль) додавали в розчин ((2S,3S)-4-бензил-2-метилморфолін-3-іл)метанолу (WO 2015/144093) (90 г, 407 ммоль) у THF (1,2 л) при 0 °С і суспензію перемішували при 5 °С протягом 1 год. MeI (63,6 г, 448 ммоль) додавали при 0 °С і реакційну суміш перемішували протягом 2 год. Температуру підвищували до к. т. і реакційну суміш перемішували протягом ночі. Реакцію гасили шляхом додавання H₂O при 0 °С і екстрагували за допомогою DCM (2×2 л). Об'єднані органічні шари концентрували з одержанням указаної в заголовку сполуки (100 г) у вигляді масла; MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 235,9.

20

25

Проміжна сполука 203. Гідрохлорид (2S,3S)-3-(метоксиметил)-2-метилморфоліну

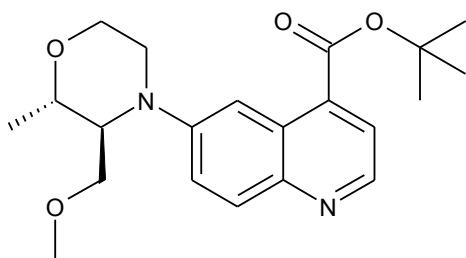


Pd(OH)₂/C (20 г) додавали в розчин (2S,3S)-4-бензил-3-(метоксиметил)-2-метилморфоліну, проміжної сполуки 202 (100 г, 407 ммоль), у MeOH (1 л) в атмосфері N₂ (газ). Систему вакуумували, і заповнювали N₂ (газ) (3×), і гідрогенізували (50 фунтів/кв. дюйм) при 50 °С протягом 18 год. Реакційну суміш фільтрували і фільтрат концентрували. HCl в EtOAc додавали в залишок і суміш перемішували протягом 30 хв. Тверду речовину збирали за допомогою фільтрування, промивали за допомогою EtOAc і висушували з одержанням указаної в заголовку сполуки (57 г, 79 %) у вигляді твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 146,1.

30

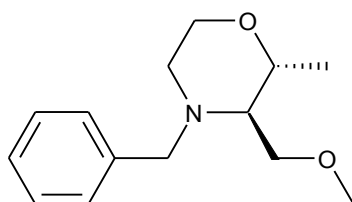
35

Проміжна сполука 204. трет-Бутил-6-((2S,3S)-3-(метоксиметил)-2-метилморфоліно)хінолін-4-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку синтезували й очищали аналогічно процедурі проміжної сполуки 187, починаючи з трет-бутил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (149 мг, 0,48 ммоль) і гідрохлориду (2S,3S)-3-(метоксиметил)-2-метилморфоліну, проміжної сполуки 203 (0,114 г, 0,63 ммоль), із тривалістю реакції, що становить 20 год., з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,155 г, 71 %); MS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ 373,4.

Проміжна сполука 205. (2R,3R)-4-Бензил-3-(метоксиметил)-2-метилморфолін

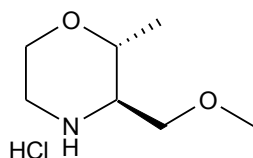


10

NaH (23,4 г, 584 ммоль, 60 %) додавали в розчин ((2R,3R)-4-бензил-2-метилморфолін-3-іл)метанолу (86 г, 0,39 моль) у THF (1,5 л) при -5-0 °C і суміш перемішували при 0 °C протягом 2 год. Додавали по краплях MeI (60,7 г, 428 ммоль) і суміш перемішували за к. т. протягом ночі. Суміш гасили за допомогою H₂O і екстрагували за допомогою DCM (3×1 л). Об'єднані органічні шари висушували над безводним MgSO₄, фільтрували й концентрували за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки (88 г, 86 %); MS маса/заряд (ESI) $[M+H]^+$ 236,1.

15

Проміжна сполука 206. Гідрохлорид (2R,3R)-3-(метоксиметил)-2-метилморфоліну

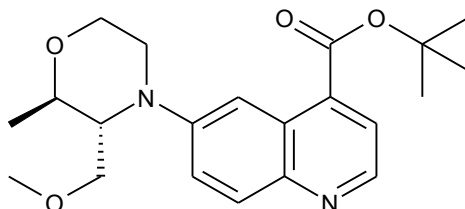


20

Pd(OH)₂ (20 г) додавали в розчин (2R,3R)-4-бензил-3-(метоксиметил)-2-метилморфоліну, проміжної сполуки 205 (86 г, 370 ммоль), у MeOH (1 л). Суміш перемішували при 50 °C в атмосфері H₂ (газ) (50 фунтів/кв. дюйм) протягом ночі. Суміш фільтрували, у фільтрат додавали 4 M HCl в EtOAc (200 мл) і розчинник випарювали з одержанням указаної в заголовку сполуки (55 г, 82 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) $[M+H]^+$ 146,0.

25

Проміжна сполука 207. трет-Бутил-6-((2R,3R)-3-(метоксиметил)-2-метилморфоліно)-хінолін-4-карбоксилат



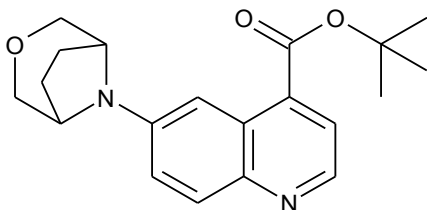
30

Указану в заголовку сполуку синтезували аналогічно процедурі проміжної сполуки 187, починаючи з трет-бутил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (0,149 г, 0,48 ммоль) і гідрохлориду (2R,3R)-3-(метоксиметил)-2-метилморфоліну, проміжної сполуки 206 (0,110 г, 0,61 ммоль), із тривалістю реакції, що становить 14,5 год. Сполуку очищали за допомогою прямофазової флеш-хроматографії на силікагелі (0-40 % EtOAc в гептані) з одержанням указаної в заголовку

35

сполуки (0,128 г, 71 %); MS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ 373,4.

Проміжна сполука 208. трет-Бутил-6-(3-окса-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)хінолін-4-карбоксилат



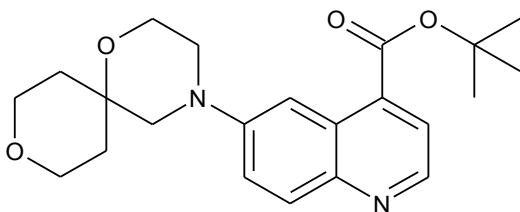
5

Суміш трет-бутил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (200 мг, 0,65 ммоль), гідрохлориду 3-окса-8-азабіцикло[3.2.1]октану (126 мг, 0,84 ммоль), каталізатора на основі Pd [CAS: 1810068-35-9] (74 мг, 0,06 ммоль), Cs₂CO₃ (634 мг, 1,95 ммоль) і діоксану (1,6 мл) в атмосфері N₂ (газ) енергійно перемішували при 80-85 °С протягом 27 год. Після охолодження до к. т. реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc і фільтрували через Celite® 521. Фільтрувальний шар промивали за допомогою EtOAc та об'єднані фільтрати концентрували. Сполуку очищали за допомогою прямофазової флеш-хроматографії на силікагелі (0-75 % EtOAc в гептані) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,20 г, 90 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ 341,3.

10

15

Проміжна сполука 209. трет-Бутил-6-(1,9-діокса-4-азаспіро[5.5]ундекан-4-іл)хінолін-4-карбоксилат

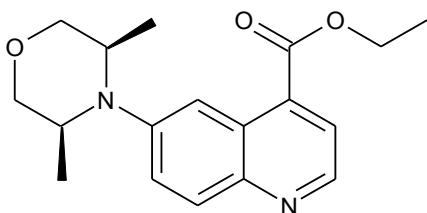


20

Указану в заголовку сполуку синтезували аналогічно процедурі проміжної сполуки 189, починаючи з трет-бутил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (149 мг, 0,48 ммоль) і гідрохлориду 1,9-діокса-4-азаспіро[5.5]ундекану (0,116 г, 0,6 ммоль), з одержанням указаної в заголовку сполуки (147 мг, 75 %); MS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ 385,3.

25

Проміжна сполука 210. Етил-6-((3S,5R)-3,5-диметилморфоліно)хінолін-4-карбоксилат



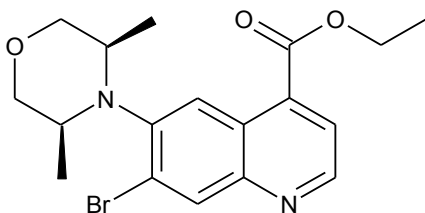
30

Суміш етил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (160 мг, 0,57 ммоль) і гідрохлориду (3R,5S)-3,5-диметилморфоліну (106 мг, 0,70 ммоль), каталізатора на основі Pd [CAS: 1810068-35-9] (49 мг, 0,04 ммоль), Cs₂CO₃ (558 мг, 1,71 ммоль) і діоксану (1 мл) в атмосфері N₂ (газ) енергійно перемішували при 90 °С протягом 13 год. Додавали іншу партію каталізатора на основі Pd [CAS: 1810068-35-9] (20 мг, 0,02 ммоль) і реакційну суміш енергійно перемішували при 90 °С протягом ночі. Після охолодження до к. т. реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc і фільтрували через Celite® 521. Фільтрувальний шар промивали за допомогою EtOAc та об'єднані фільтрати концентрували. Залишок очищали за допомогою прямофазової флеш-хроматографії на силікагелі (градієнт: 0-65 % EtOAc в гептані) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,070 г, 39 %) у вигляді жовтої плівки; MS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ 315,2.

35

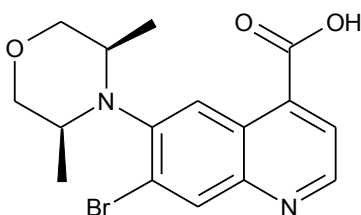
Проміжна сполука 211. Етил-7-бром-6-((3S,5R)-3,5-диметилморфоліно)хінолін-4-карбоксилат

40



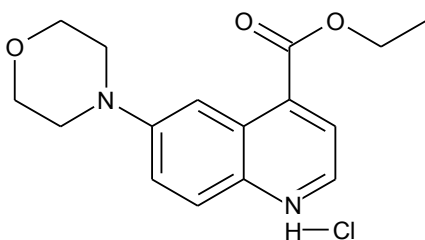
NBS (39 мг, 0,21 ммоль) додавали в розчин етил-6-((3S,5R)-3,5-диметилморфоліно)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 210 (65 мг, 0,21 ммоль), в HFIP (2 мл) при 0 °C і реакційну суміш перемішували протягом 1 год. при 0 °C. Додавали NBS (8 мг, 0,04 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 10 хв. при 0 °C. Реакційну суміш концентрували і сполуку очищали за допомогою прямофазової флеш-хроматографії на силікагелі (градієнт: 0-65 % EtOAc в гептані) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,012 г, 15 %); MS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ 393,1, 395,1.

Проміжна сполука 212. 7-Бром-6-((3S,5R)-3,5-диметилморфоліно)хінолін-4-карбонова кислота



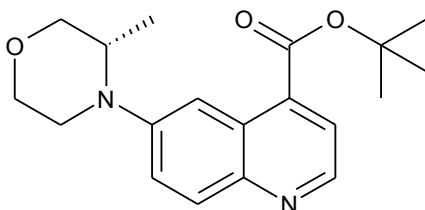
2 M NaOH (водн. розчин, 75 мкл, 0,15 ммоль) додавали в суспензію етил-7-бром-6-((3S,5R)-3,5-диметилморфоліно)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 211 (12 мг, 0,03 ммоль), у MeOH (200 мкл). Реакційну суміш нагрівали при 50 °C протягом 25 хв. Розчин охолоджували до к. т., додавали водн. розчин HCl (3,8 M, 39,5 мкл, 0,15 ммоль) і одержану суміш концентрували в потоці N_2 (газ). Залишок суспендували в EtOAc і концентрували (3×) з одержанням неочищеної вказаної в заголовку сполуки (0,020 г) у вигляді оранжевої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ 365,1, 367,1.

Проміжна сполука 213. Гідрохлорид етил-5-хлор-6-морфолінохінолін-4-карбоксилату



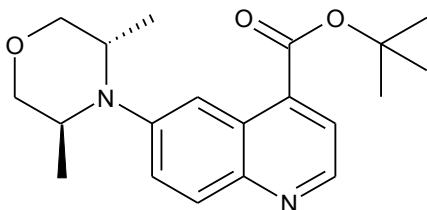
NCS (56 мг, 0,42 ммоль) додавали в розчин етил-6-морфолінохінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 143 (100 мг, 0,35 ммоль), у MeCN (1,5 мл) за к. т. і реакційну суміш перемішували за к. т. протягом ночі. Реакційну суміш концентрували і залишок розчиняли в EtOAc (2 мл). Додавали 4 M HCl у діоксані (87 мкл, 0,35 ммоль) і суміш перемішували, доки не спостерігали завершення осадження. Тверді речовини збирали за допомогою фільтрування, промивали за допомогою EtOAc і висушували під вакуумом з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,103 г, 83 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ 321,2.

Проміжна сполука 214. трет-Бутил-(S)-6-(3-метилморфоліно)хінолін-4-карбоксилат



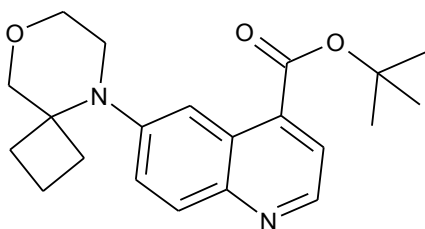
Суміш трет-бутил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (104 мг, 0,34 ммоль), 2'-(біс(3,5-біс(трифторметил)феніл)фосфаніл)-3',6'-диметокси-N²,N²,N⁶,N⁶-тетраметил-[1,1'-біфеніл]-2,6-діаміну (26 мг, 0,03 ммоль), Pd₂(dba)₃ (9 мг, 10 мкмоль), 2-метилбутан-2-олату натрію (48 мг, 0,44 ммоль) і (S)-3-метилморфоліну (41 мг, 0,40 ммоль) у CPME (0,7 мл) в атмосфері аргону нагрівали при 80-85 °С протягом 3 год. Суміш розбавляли за допомогою EtOAc і промивали за допомогою H₂O. Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc та об'єднані органічні шари висушували над Na₂SO₄, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою прямофазової флеш-хроматографії на силікагелі (градієнт: 0-75 % EtOAc в гептані) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,052 г, 47 %) у вигляді жовтої плівки; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 329,4.

Проміжна сполука 215. трет-Бутил-6-((3S,5S)-3,5-диметилморфоліно)хінолін-4-карбоксилат



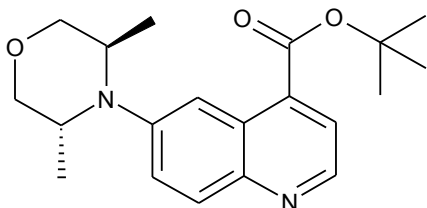
Суміш трет-бутил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (100 мг, 0,32 ммоль), 2'-(біс(3,5-біс(трифторметил)феніл)фосфаніл)-3',6'-диметокси-N²,N²,N⁶,N⁶-тетраметил-[1,1'-біфеніл]-2,6-діаміну (25 мг, 0,03 ммоль), Pd₂(dba)₃ (9 мг, 9,7 мкмоль), 2-метилбутан-2-олату натрію (39 мг, 0,36 ммоль), (3S,5S)-3,5-диметилморфоліну (59 мг, 0,51 ммоль) і CPME (0,7 мл) в атмосфері аргону перемішували при 80 °С протягом 4 год. Після охолодження до к. т. реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc і промивали за допомогою H₂O. Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc та об'єднані органічні шари висушували над Na₂SO₄, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою прямофазової флеш-хроматографії на силікагелі (градієнт: 0-75 % EtOAc в гептані) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,054 г, 48 %) у вигляді жовтої плівки; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 343,4.

Проміжна сполука 216. трет-Бутил-6-(8-окса-5-азаспіро[3.5]нонан-5-іл)хінолін-4-карбоксилат



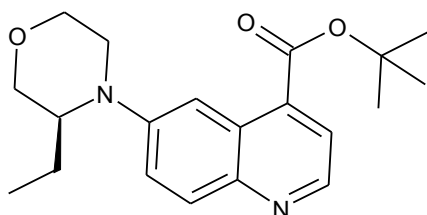
Суміш трет-бутил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (150 мг, 0,49 ммоль), гідрохлориду 8-окса-5-азаспіро[3.5]нонану (104 мг, 0,63 ммоль), каталізатора на основі Pd [CAS: 1810068-35-9] (56 мг, 0,05 ммоль), Cs₂CO₃ (476 мг, 1,46 ммоль) і діоксану (1,2 мл) в атмосфері N₂ (газ) енергійно перемішували при 80-85 °С протягом 18 год. Після охолодження до к. т. реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc і фільтрували через Celite® 521. Фільтрувальний шар промивали за допомогою EtOAc та об'єднані фільтрати концентрували. Залишок очищали на прямофазовій флеш-хроматографії на силікагелі (градієнт: 0-65 % EtOAc в гептані) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,103 г, 60 %) у вигляді жовтої плівки; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 355,4.

Проміжна сполука 217. трет-Бутил-6-((3R,5R)-3,5-диметилморфоліно)хінолін-4-карбоксилат



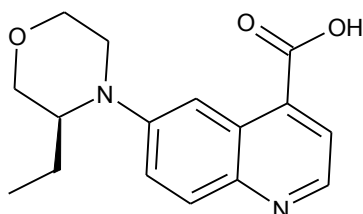
В атмосфері N_2 (газ) у флакон завантажували мішалку, трет-бутил-6-бромхінолін-4-карбоксилат (40 мг, 0,13 ммоль), гідрохлорид (3R,5R)-3,5-диметилморфоліну (30 мг, 0,19 ммоль), каталізатор на основі Pd [CAS: 1810068-35-9] (18 мг, 15 мкмоль, Cs_2CO_3 (127 мг, 0,39 ммоль) і діоксан (0,6 мл). Флакон енергійно перемішували при 80-85 °C протягом 18 год. і потім залишали охолоджуватися до к. т. Реакцію повторювали, але із застосуванням (26 мг, 23 мкмоль) каталізатора на основі Pd [CAS: 1810068-35-9]. Реакційні суміші розбавляли за допомогою EtOAc та об'єднані суміші фільтрували через шар Celite® 521. Фільтрувальний шар промивали за допомогою EtOAc та об'єднані фільтрати концентрували. Залишок очищали за допомогою прямофазової флеш-хроматографії на силікагелі (градієнт: 0-65 % EtOAc в гептані) з одержанням указаної в заголовку сполуки (48 мг, 54 %) у вигляді жовтого масла; MS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ 343,4.

Проміжна сполука 218. трет-Бутил-(S)-6-(3-етилморфоліно)хінолін-4-карбоксилат



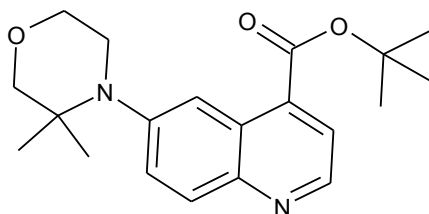
Суміш трет-бутил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (87 мг, 0,28 ммоль), каталізатора на основі Pd [CAS: 1810068-35-9] (9 мг, 7,72 мкмоль), гідрохлориду (S)-3-етилморфоліну (86 мг, 0,56 ммоль), Cs_2CO_3 (276 мг, 0,85 ммоль) і CPME (1,5 мл) в атмосфері аргону перемішували при 80 °C протягом ночі. Додавали каталізатор на основі Pd [CAS: 1810068-35-9] (17 мг, 0,01 ммоль) і перемішування продовжували при 80 °C із тривалістю реакції, що становить 2 дні. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc і промивали за допомогою H_2O . Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc та об'єднаний органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою прямофазової флеш-хроматографії на силікагелі (градієнт: 0-75 % EtOAc в гептані) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,050 г, 51 %) у вигляді жовтої плівки; MS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ 343,4.

Проміжна сполука 219. (S)-6-(3-Етилморфоліно)хінолін-4-карбонова кислота



Розчин трет-бутил-(S)-6-(3-етилморфоліно)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 218 (32 мг, 0,09 ммоль), у 90 % TFA (водн. розчин, 0,5 мл) перемішували при 25-30 °C протягом 4 год. Розчин концентрували за зниженого тиску і залишок концентрували з гептану (2×) з одержанням неочищеної вказаної в заголовку сполуки (0,048 г, 99 %); MS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ 287,3.

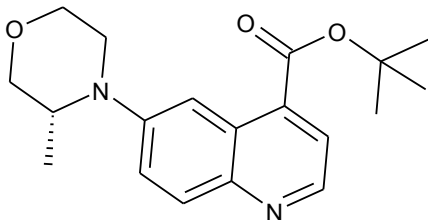
Проміжна сполука 220. трет-Бутил-6-(3,3-диметилморфоліно)хінолін-4-карбоксилат



Суміш трет-бутил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (100 мг, 0,32 ммоль), каталізатора на основі Pd [CAS: 1810068-35-9] (50 мг, 0,04 ммоль), 3,3-диметилморфоліну (75 мг, 0,65 ммоль), Cs_2CO_3

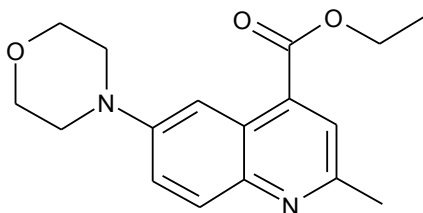
(211 мг, 0,65 ммоль) і CPME (1,5 мл) перемішували при 80 °С в атмосфері аргону протягом 2 днів. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc і промивали за допомогою H₂O. Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc та об'єднаний органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою прямофазової флеш-хроматографії на силікагелі (градієнт: 0-75 % EtOAc в гептані) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,053 г, 48 %) у вигляді жовтої плівки; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 343,3.

Проміжна сполука 221. трет-Бутил-(R)-6-(3-метилморфоліно)хінолін-4-карбоксилат



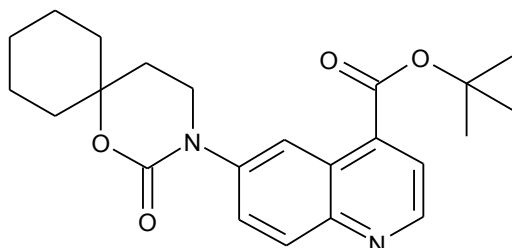
Суміш трет-бутил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (83 мг, 0,27 ммоль), 2'-(біс(3,5-біс(трифторметил)феніл)фосфаніл)-3',6'-диметокси-N²,N²,N⁶,N⁶-тетраметил-[1,1'-біфеніл]-2,6-діаміну (31 мг, 0,04 ммоль), Pd₂(dba)₃ (12 мг, 0,01 ммоль), 2-метилбутан-2-олату натрію (39 мг, 0,35 ммоль), (R)-3-метилморфоліну (33 мг, 0,32 ммоль) і CPME (0,6 мл) в атмосфері аргону перемішували при 80-85 °С протягом 3 год. Після охолодження до к. т. реакційну суміш розділяли між EtOAc і H₂O. Суміш фільтрували і забезпечували розділення шарів. Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (2×) і об'єднаний органічний шар пропускали через фазорозділювач і концентрували. Залишок очищали за допомогою прямофазової флеш-хроматографії на силікагелі (градієнт: 0-75 % EtOAc в гептані) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,067 г, 76 %) у вигляді жовтої плівки; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 329,3.

Проміжна сполука 222. Етил-2-метил-6-морфолінохінолін-4-карбоксилат



Pd(dba)₂ (16 мг, 0,03 ммоль), RuPhos (25 мг, 0,05 ммоль) і K₃PO₄ (231 мг, 1,09 ммоль) додавали в етил-6-бром-2-метилхінолін-4-карбоксилат (160 мг, 0,54 ммоль) у трет-БуОН (3 мл). Додавали морфолін (47 мг, 0,54 ммоль) і реакційну колбу закривали гумовою пробкою, продували за допомогою N₂ (газ) і нагрівали при 90 °С протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc і промивали за допомогою H₂O і сольового розчину. Органічний шар випарювали і залишок очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod E (градієнт: 15-55 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (89 мг, 55 %); MS (ESI) маса/заряд (M+H)⁺ 301,3.

Проміжна сполука 223. трет-Бутил-6-(2-оксо-1-окса-3-азаспіро[5.5]ундекан-3-іл)хінолін-4-карбоксилат



Стадія а) трет-Бутил-6-((2-(1-гідроксициклогексил)етил)аміно)хінолін-4-карбоксилат

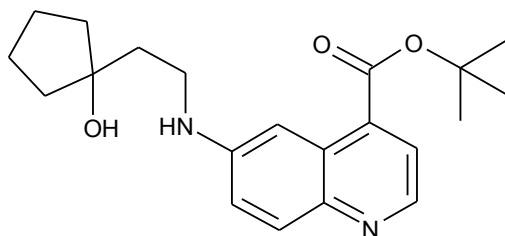
Суміш трет-бутил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (0,200 г, 0,65 ммоль), XantPhos Pd G4 (0,062 г, 0,06 ммоль), Cs₂CO₃ (0,634 г, 1,95 ммоль), гідрохлориду 1-(2-аміноетил)-циклогексан-1-

олу (0,152 г, 0,84 ммоль) і безводного діоксану (3,25 мл) в атмосфері N_2 (газ) енергійно перемішували при 85 °С протягом 3 год. Забезпечували досягнення у флаконі к. т., додавали поглинач SilaMetS® Thiol (300 мг; навантаження: 1,4 ммоль/г) і суміш перемішували протягом ночі. Суміш розбавляли за допомогою EtOAc і H_2O і одержану суміш фільтрували. Шари
 5 фільтрату розділяли й органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й концентрували з одержанням неочищеного трет-бутил-6-((2-(1-гідроксициклогексил)етил)аміно)-хінолін-4-карбоксилату.

Стадія b) трет-Бутил-6-(2-оксо-1-окса-3-азаспіро[5.5]ундекан-3-іл)хінолін-4-карбоксилат

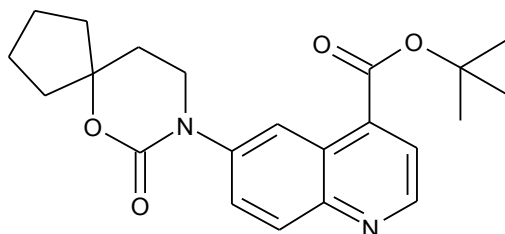
Трифосген (0,148 г, 0,5 ммоль) додавали в перемішвану суміш неочищеного трет-бутил-6-
 10 ((2-(1-гідроксициклогексил)етил)аміно)хінолін-4-карбоксилату зі стадії а) і DIPEA (0,453 мл, 2,60 ммоль) в EtOAc (12 мл) за к. т. Реакційну суміш перемішували за к. т. протягом 10 хв. і потім нагрівали при 120 °С протягом 20 хв. Додавали DIPEA (0,113 мл, 0,65 ммоль) і реакційну суміш нагрівали при 120 °С протягом 5 хв. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc і промивали за допомогою H_2O і 8 % $NaHCO_3$ (водн. розчин), пропускали через фазорозділювач і
 15 концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod H (градієнт: 35-75 %). Очищений продукт розчиняли в DCM, промивали за допомогою H_2O і концентрували з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,12 г, 47 %) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ 397,5.

Проміжна сполука 224. трет-Бутил-6-((2-(1-гідроксициклопентил)етил)аміно)хінолін-4-
 20 карбоксилат



Суміш трет-бутил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (0,200 г, 0,65 ммоль), XantPhos Pd G4
 25 (0,062 г, 0,06 ммоль), Cs_2CO_3 (0,634 г, 1,95 ммоль), 1-(2-аміноетил)-циклопентан-1-олу (170 мг, 1,32 ммоль) і безводного діоксану (3,25 мл) в атмосфері N_2 (газ) енергійно перемішували при 80-85 °С протягом 75 хв. і потім забезпечували досягнення к. т. Додавали поглинач SilaMetS® Thiol (300 мг; навантаження 1,4 ммоль/г) і суміш перемішували протягом 1,5 год., розбавляли за допомогою EtOAc і фільтрували (Celite® 521). Фільтрувальний шар промивали за допомогою EtOAc та об'єднані фільтрати концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod H (градієнт: 35-75 %). Чисті фракції частково концентрували з видаленням більшої частини MeCN, і одержану водну суміш екстрагували за допомогою DCM, і фази розділяли із застосуванням фазорозділювача. Органічний шар концентрували з одержанням
 30 указаної в заголовку сполуки (0,163 г, 71 %) у вигляді жовтого в'язкого масла; MS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ 357,4.

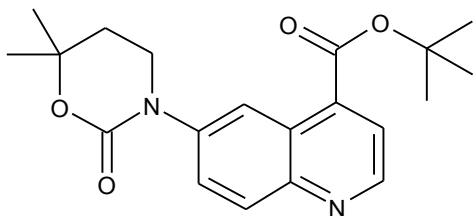
Проміжна сполука 225. трет-Бутил-6-(7-оксо-6-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл)хінолін-4-
 карбоксилат



Трифосген (74 мг, 0,25 ммоль) додавали в перемішвану суміш трет-бутил-6-((2-(1-гідроксициклопентил)етил)аміно)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 224 (159 мг, 0,41 ммоль), і DIPEA (289 мкл, 1,66 ммоль) у безводному DCM (4,5 мл) за к. т. Реакційну суміш перемішували за к. т. протягом 1,5 год. і потім нагрівали при 120 °С протягом 15 хв. Розчин
 45 концентрували і залишок очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod H (градієнт: 30-70 %). Очищений продукт розчиняли в DCM і промивали за допомогою H_2O . Водний шар

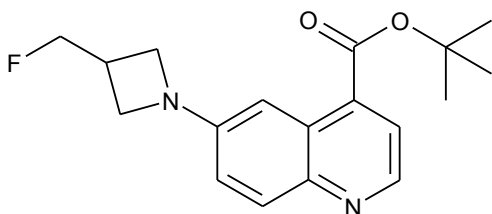
екстрагували за допомогою DCM (x4) і об'єднані органічні шари концентрували з одержанням
указаної в заголовку сполуки (0,106 г, 67 %) у вигляді блідо-жовтої піни; MS (ESI) маса/заряд
[M+H]⁺ 383,4.

Проміжна сполука 226. трет-Бутил-6-(6,6-диметил-2-оксо-1,3-оксазинан-3-іл)хінолін-4-
5 карбоксилат



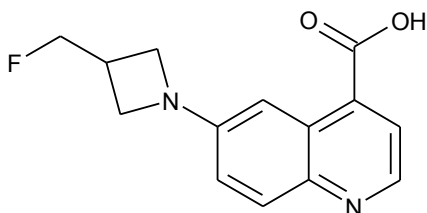
Суміш трет-бутил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (280 мг, 0,91 ммоль), 6,6-диметил-1,3-
10 оксазинан-2-ону (WO 2013/050454) (176 мг, 1,36 ммоль), Pd₂(dba)₃ (25 мг, 0,03 ммоль), XPhos
(26 мг, 0,05 ммоль) і Cs₂CO₃ (592 мг, 1,82 ммоль) в 1,4-діоксані (5 мл) в атмосфері N₂ (газ)
перемішували при 100 °C протягом 24 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску і залишок
очищали за допомогою препаративної TLC (елюент:петролейний етер, EtOAc 1:1) з одержанням
указаної в заголовку сполуки (0,040 г, 12 %) у вигляді білої твердої речовини; MS маса/заряд
15 (ESI) [M+H]⁺ 357,25.

Проміжна сполука 227. трет-Бутил-6-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат



Cs₂CO₃ (977 мг, 3,00 ммоль) додавали в трет-бутил-6-бромхінолін-4-карбоксилат (308 мг,
1,00 ммоль), гідрохлорид 3-(фторметил)азетидину (251 мг, 2,00 ммоль), Pd₂(dba)₃ (92 мг, 0,10
ммоль) і DavePhos (79 мг, 0,20 ммоль) в 1,4-діоксані (3 мл) при 13 °C. Одержану суспензію
перемішували при 100 °C протягом 2 год. в атмосфері N₂ (газ). Реакційну суміш розбавляли за
допомогою DCM. Розчинник видаляли за зниженого тиску і залишок очищали за допомогою
25 препаративної TLC (петролейний етер:EtOAc, 1:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки
(0,282 г, 89 %) у вигляді коричневої смоли; MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 317.

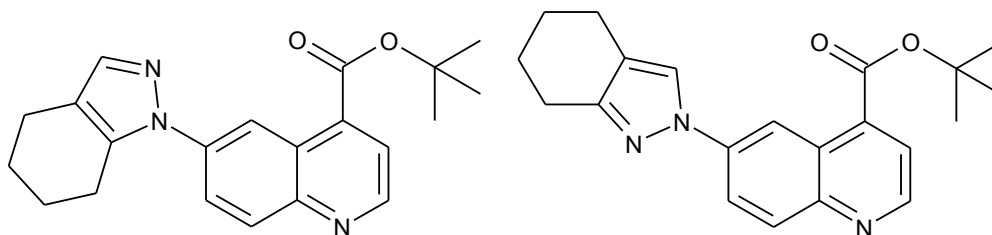
Проміжна сполука 228. 6-(3-(Фторметил)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



TFA (5 мл) додавали в трет-бутил-6-(3-(фторметил)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат,
проміжну сполуку 227 (274 мг, 0,87 ммоль), у DCM (5 мл) при 10 °C. Одержаний розчин
перемішували при 10 °C протягом ночі. Розчинник видаляли за зниженого тиску з одержанням
неочищеної вказаної в заголовку сполуки (0,466 г); MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 261.

Проміжна сполука 229. трет-Бутил-6-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)хінолін-4-
30 карбоксилат

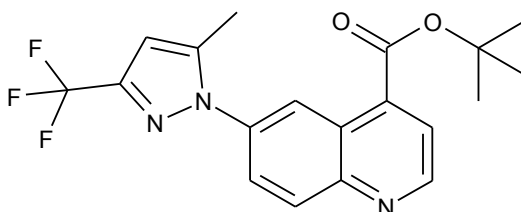
Проміжна сполука 230. трет-Бутил-6-(4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-2-іл)хінолін-4-
35 карбоксилат



5 Cs_2CO_3 (1057 мг, 3,24 ммоль) додавали в трет-бутил-6-бромхінолін-4-карбоксилат (500 мг, 1,62 ммоль), 4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол (297 мг, 2,43 ммоль) і EPhos Pd G4 (149 мг, 0,16 ммоль) в 1,4-діоксані (10 мл) при 15 °С. Одержану суспензію перемішували при 100 °С протягом 16 год. в атмосфері N_2 (газ). Суміш фільтрували через шар Celite® і фільтрат концентрували за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (EtOAc:петролейний етер, 2:1), потім препаративної HPLC, PrepMethod F (градієнт: 70-90 %), з одержанням першої сполуки, що елюється, яка являє собою трет-бутил-6-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)хінолін-4-карбоксилат, проміжну сполуку 229 (0,040 г, 7 %), у вигляді біло-жовтої твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 350; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 9,01 (d, 1H), 8,92 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,12 (dd, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 2,92 (t, 2H), 2,65 (t, 2H), 1,89 (t, 4H), 1,70 (s, 9H).

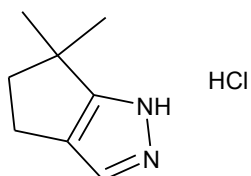
15 і другої сполуки, що елюється, яка являє собою трет-бутил-6-(4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-2-іл)хінолін-4-карбоксилат, проміжну сполуку 230 (0,245 г, 43 %), у вигляді білої твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 350; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 9,01 (d, 1H), 8,92 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,12 (dd, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 2,92 (t, 2H), 2,65 (t, 2H), 1,89 (t, 4H), 1,70 (s, 9H).

Конфігурацію регіоізомерів присвоювали відповідно до NOESY ЯМР
20 Проміжна сполука 231. трет-Бутил-6-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)хінолін-4-карбоксилат



25 Cs_2CO_3 (529 мг, 1,62 ммоль) додавали в трет-бутил-6-бромхінолін-4-карбоксилат (250 мг, 0,81 ммоль), 5-метил-3-(трифторметил)-1H-піразол (183 мг, 1,22 ммоль) і EPhos Pd G4 (75 мг, 0,08 ммоль) в 1,4-діоксані (5 мл) при 10 °С в атмосфері N_2 (газ). Одержану суспензію перемішували при 100 °С протягом 15 год. Реакційну суміш фільтрували через Celite® і фільтрат концентрували за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (EtOAc:петролейний етер, 2:1), потім препаративної HPLC, PrepMethod F (градієнт: 60-85 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,133 г, 43 %) у вигляді білої твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 378.

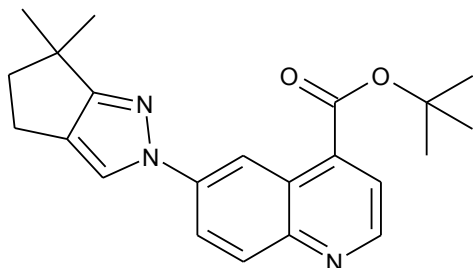
Проміжна сполука 232. Гідрохлорид 6,6-диметил-2,4,5,6-тетрагідроциклопента[с]піразолу



35 Під час перемішування додавали по краплях гідрат гідазину (5,3 г, 106 ммоль) при 25 °С протягом 10 хв. у перемішуваний (5E)-5-[(диметиламіно)метиліден]-2,2-диметилциклопентан-1-он (18 г, 108 ммоль) у тригорлій круглодонній колбі об'ємом 500 мл, яку продували і в якій підтримували інертну атмосферу N_2 (газ). Додавали EtOH (180 мл, 3,10 моль) і одержаний розчин нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі у масляній бані. Реакційну суміш

охолоджували до 25 °С. Одержану суміш концентрували під вакуумом. Залишок розчиняли в 200 мл етеру і осаджували HCl сіль указаної в заголовку сполуки (12,6 г, 68 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 137,1.

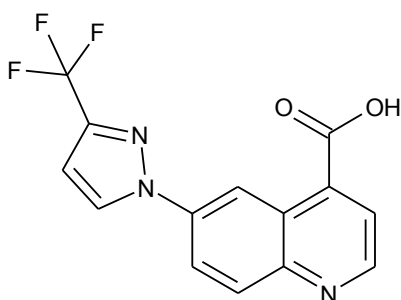
Проміжна сполука 233. трет-Бутил-6-(6,6-диметил-5,6-дигідроциклопента[с]піразол-2(4Н)-іл)хінолін-4-карбоксилат



10 Cs₂CO₃ (793 мг, 2,43 ммоль) додавали в трет-бутил-6-бромхінолін-4-карбоксилат (250 мг, 0,81 ммоль), гідрохлорид 6,6-диметил-2,4,5,6-тетрагідроциклопента[с]піразолу, проміжну сполуку 232 (210 мг, 1,22 ммоль), і EPhos Pd G4 (75 мг, 0,08 ммоль) в 1,4-діоксані (1 мл) при 15 °С. Одержану суспензію перемішували при 100 °С протягом 16 год. в атмосфері N₂ (газ). Реакційну суміш фільтрували через Celite® і осад на фільтрі промивали за допомогою DCM (10 мл). Фільтрат концентрували за зниженого тиску і залишок очищали за допомогою

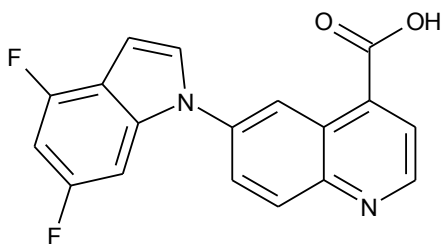
15 препаративної TLC (EtOAc:петролейний етер, 2:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,268 г, 91 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 364.

Проміжна сполука 234. 6-(3-(Трифторметил)-1Н-піразол-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



20 Cs₂CO₃ (776 мг, 2,38 ммоль) додавали в 6-бромхінолін-4-карбонову кислоту (200 мг, 0,79 ммоль), 3-(трифторметил)-1Н-піразол (162 мг, 1,19 ммоль) і Cu₂O (11 мг, 0,08 ммоль) у DMF (5 мл) при 10 °С. Одержану суспензію перемішували при 120 °С протягом 20 год. в атмосфері N₂ (газ). Реакційну суміш фільтрували через Celite®. Реакційну суміш доводили до pH ≈ 6 за допомогою водн. розчину HCl (2 М) і суміш знову фільтрували через Celite®. Фільтрат очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod C (градієнт: 40-60 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,088 г, 36 %) у вигляді білої твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 308.

Проміжна сполука 235. 6-(4,6-Дифтор-1Н-індол-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота

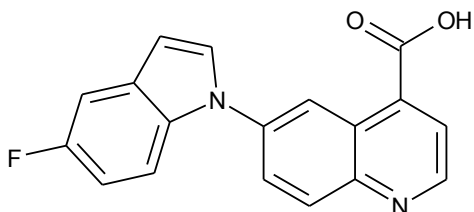


35 CuI (15 мг, 0,08 ммоль) додавали в розчин 6-бромхінолін-4-карбонової кислоти (200 мг, 0,79 ммоль), 4,6-дифтор-1Н-індолу (243 мг, 1,59 ммоль) і K₂CO₃ (219 мг, 1,59 ммоль) у DMF (10 мл) в атмосфері N₂ (газ). Реакційну суміш перемішували при 150 °С протягом 15 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску. Реакційну суміш розбавляли за допомогою H₂O (15 мл) і

реакційну суміш доводили до pH 6 за допомогою водн. розчину HCl (1 M). Осад збирали за допомогою фільтрування і промивали за допомогою H₂O (30 мл) з одержанням коричневої твердої речовини. Тверду речовину розчиняли в DMF (15 мл) і фільтрували. Фільтрат концентрували під вакуумом з одержанням неочищеної вказаної в заголовку сполуки (0,20 г, 78 %)

5

Проміжна сполука 236. 6-(5-Фтор-1H-індол-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота

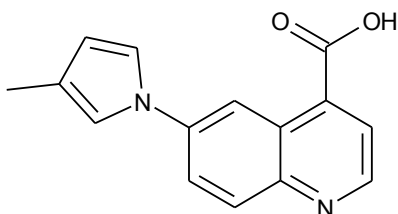


10

Cs₂CO₃ (238 мг, 0,73 ммоль) додавали в трет-бутил-6-бромхінолін-4-карбоксилат (150 мг, 0,49 ммоль), 5-фтор-1H-індол (99 мг, 0,73 ммоль) і Cu₂O (7 мг, 0,05 ммоль) у сухому DMF (5 мл) при 10 °C. Одержану суспензію перемішували при 120 °C протягом 19 год. в атмосфері N₂ (газ). Реакційну суміш доводили до pH ≈ 6 за допомогою водн. розчину HCl (1 M) і фільтрували через шар Celite®. Фільтрат очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod F (градієнт: 45-70 %), з одержанням вказаної в заголовку сполуки (0,035 г, 23 %) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 307.

15

Проміжна сполука 237. 6-(3-Метил-1H-пірол-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота

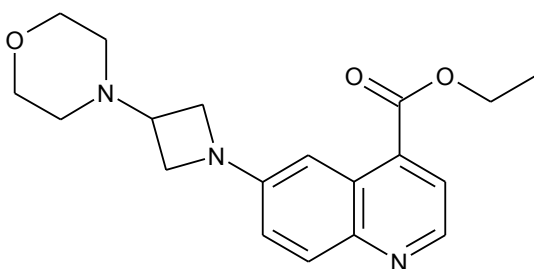


20

K₂CO₃ (123 мг, 0,89 ммоль) додавали в 6-бромхінолін-4-карбонову кислоту (150 мг, 0,60 ммоль), 3-метил-1H-пірол (78 мкл, 0,89 ммоль) і CuI (11 мг, 0,06 ммоль) у сухому DMF (3 мл) при 10 °C. Одержану суспензію перемішували при 150 °C протягом 15 год. в атмосфері N₂ (газ). Реакційну суміш доводили до pH ≈ 6 за допомогою водн. розчину HCl (1 M). Суміш фільтрували через шар Celite®. Фільтрат очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod D (градієнт: 50-65 %), з одержанням вказаної в заголовку сполуки (0,050 г, 33 %) у вигляді сірої твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) [M+H]⁺ 253.

25

Проміжна сполука 238. Етил-6-(3-морфоліноазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат



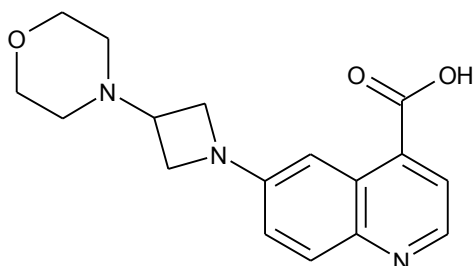
30

Суміш етил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (140 мг, 0,50 ммоль), Cs₂CO₃ (651 мг, 2,00 ммоль), RuPhos Pd G4 (43 мг, 0,05 ммоль) і гідрохлориду 4-(азетидин-3-іл)морфоліну (116 мг, 0,65 ммоль), а також діоксану (1,2 мл) в атмосфері N₂ (газ) перемішували при 90 °C протягом 5,5 год. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc (5 мл). Додавали поглинач SilaMetS® Thiol (150 мг; навантаження 1,4 ммоль/г) і суміш перемішували протягом 1 год. та потім фільтрували через шар Celite® 521. Фільтрувальний шар промивали за допомогою EtOAc (12 мл) і об'єднані фільтрати концентрували. Залишок очищали за допомогою обернено-фазової препаративної HPLC, PrepMethod H (градієнт: 15-65 %), з одержанням вказаної в заголовку сполуки (0,141 г, 83 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 342,3.

35

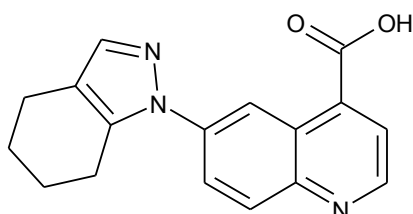
40

Проміжна сполука 239. 6-(3-Морфоліноазетидин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



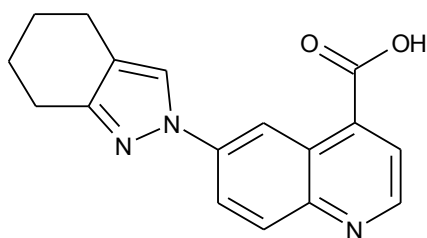
- 5 Водн. розчин NaOH (3,8 М, 0,220 мл, 0,84 ммоль) додавали в розчин етил-6-(3-морфоліноазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 238 (143 мг, 0,42 ммоль), у MeOH (2 мл) і реакційну суміш перемішували за к. т. протягом ночі. Додавали по краплях водн. розчин HCl (3,8 М, 0,220 мл, 0,84 ммоль) і одержану суміш концентрували за зниженого тиску за к. т. Залишок концентрували за зниженого тиску з MeCN з одержанням неочищеної вказаної в заголовку сполуки (0,176 г); MS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ 314,3.

10 Проміжна сполука 240. 6-(4,5,6,7-Тетрагідро-1H-індазол-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



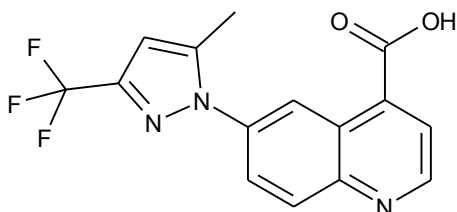
- 15 TFA (4 мл) повільно додавали до перемішуваного розчину трет-бутил-6-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 229 (36 мг, 0,10 ммоль), у DCM (4 мл) при 15 °С. Одержаний розчин перемішували при 15 °С протягом 15 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску з одержанням неочищеної вказаної в заголовку сполуки (0,063 г) у вигляді бежевої твердої речовини; MS маса/заряд (ESI) $[M+H]^+$ 294.

20 Проміжна сполука 241. 6-(4,5,6,7-Тетрагідро-2H-індазол-2-іл)хінолін-4-карбонова кислота



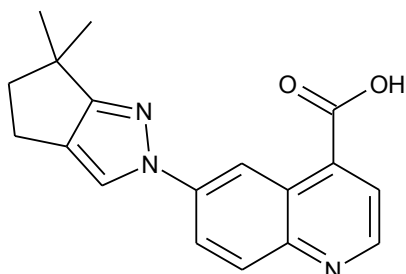
- 25 TFA (5 мл) повільно додавали до перемішуваного розчину трет-бутил-6-(4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-2-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 230 (239 мг, 0,68 ммоль), у DCM (5 мл) при 15 °С. Одержаний розчин перемішували при 15 °С протягом 15 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску з одержанням неочищеної вказаної в заголовку сполуки (0,527 г) у вигляді жовтого масла, яке тверднуло після відстоювання; MS маса/заряд (ESI) $[M+H]^+$ 294.

30 Проміжна сполука 242. 6-(5-Метил-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



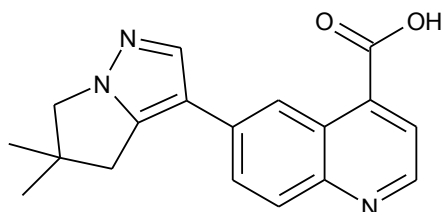
TFA (5 мл) додавали до перемішаного розчину трет-бутил-6-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 231 (130 мг, 0,34 ммоль), у DCM (5 мл) при 15 °C. Одержаний розчин перемішували при 15 °C протягом 18 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску з одержанням неочищеної вказаної в заголовку сполуки (0,230 г) у вигляді коричневої смоли; MS маса/заряд (ESI) $[M+H]^+$ 322.

Проміжна сполука 243. 6-(6,6-Диметил-5,6-дигідроциклопента[с]піразол-2(4H)-іл)хінолін-4-карбонова кислота



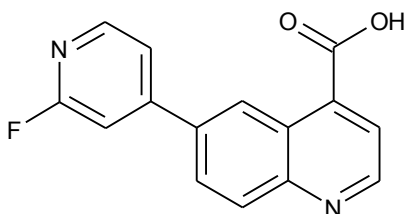
TFA (5 мл) додавали до перемішаного розчину трет-бутил-6-(6,6-диметил-5,6-дигідроциклопента[с]піразол-2(4H)-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 233 (260 мг, 0,72 ммоль), у DCM (5 мл) при 15 °C. Одержаний розчин перемішували при 15 °C протягом 15 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску з одержанням неочищеної вказаної в заголовку сполуки (0,552 г) у вигляді жовтого масла; MS маса/заряд (ESI) $[M+H]^+$ 308.

Проміжна сполука 244. 6-(5,5-Диметил-5,6-дигідро-4H-піроло[1,2-b]піразол-3-іл)хінолін-4-карбонова кислота



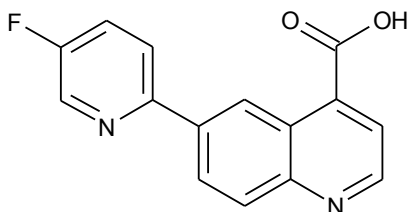
Додавали 1,4-діоксан (3 мл) і воду (0,75 мл) у суміш 6-бромхінолін-4-карбонової кислоти (100 мг, 0,40 ммоль), 5,5-диметил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-5,6-дигідро-4H-піроло[1,2-b]піразолу (114 мг, 0,44 ммоль), Cs_2CO_3 (323 мг, 0,99 ммоль) і $Pd(dtbpf)Cl_2$ (26 мг, 0,04 ммоль). Реакційну суміш продували за допомогою N_2 (газ) і потім перемішували за к. т. протягом ночі. У реакційну суміш додавали DMSO (3 мл) і її концентрували за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod E (градієнт: 5-45 %), з одержанням вказаної в заголовку сполуки (74 мг, 61 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ 308,3.

Проміжна сполука 245. 6-(2-Фторпіридин-4-іл)хінолін-4-карбонова кислота



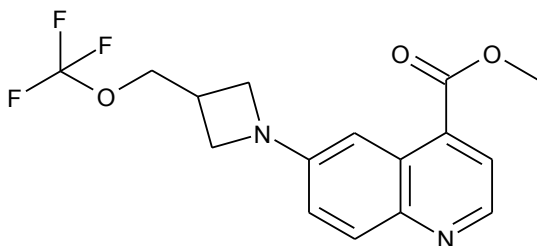
Указану в заголовку сполуку одержували, як описано для проміжної сполуки 244, із застосуванням 6-бромхінолін-4-карбонової кислоти (100 мг, 0,40 ммоль) і (2-фторпіридин-4-іл)боронової кислоти (61 мг, 0,44 ммоль). Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod E (градієнт: 0-40 %), з одержанням вказаної в заголовку сполуки (5 мг, 5 %) у вигляді білої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ 269,2.

Проміжна сполука 246. 6-(5-Фторпіридин-2-іл)хінолін-4-карбонова кислота



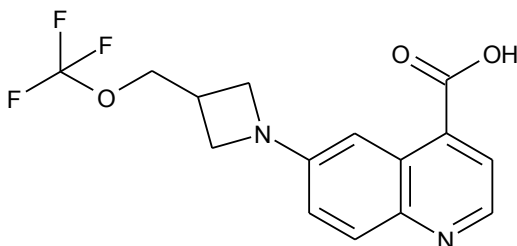
Додавали 1,4-діоксан (3 мл) і воду (0,75 мл) у суміш 6-бромхінолін-4-карбонової кислоти (100 мг, 0,40 ммоль), (5-фторпіридин-2-іл)боронової кислоти (67 мг, 0,48 ммоль), Cs_2CO_3 (323 мг, 0,99 ммоль) і $\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$ (26 мг, 0,04 ммоль). Реакційну суміш продували за допомогою N_2 (газ) і потім перемішували за к. т. протягом ночі. (5-Фторпіридин-2-іл)боронову кислоту (67 мг, 0,48 ммоль), $\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$ (26 мг, 0,04 ммоль) і Cs_2CO_3 (323 мг, 0,99 ммоль) додавали в реакційну суміш і її продували за допомогою N_2 (газ) та нагрівали при 100 °C протягом ночі в мікрохвильовому реакторі. У реакційну суміш (2 мл) додавали DMSO і її концентрували за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod E (градієнт: 0-40 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (6 мг, 6 %) у вигляді білої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 269,2.

Проміжна сполука 247. Метил-6-(3-((трифторметокси)метил)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат



Cs_2CO_3 (255 мг, 0,78 ммоль) додавали в суміш метил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (160 мг, 0,60 ммоль), гідрохлориду 3-((трифторметокси)метил)азетидину (150 мг, 0,78 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (55 мг, 0,06 ммоль) і XPhos (57 мг, 0,12 ммоль) в 1,4-діоксані (1 мл) при 30 °C і реакційну суміш перемішували при 100 °C протягом 2 год. Реакційну суміш фільтрували через Celite® і фільтрат концентрували за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (EtOAc:петролейний етер, 3:2) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,20 г, 98 %) у вигляді коричневого масла, яке тверднуло після відстоювання; MS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 431.

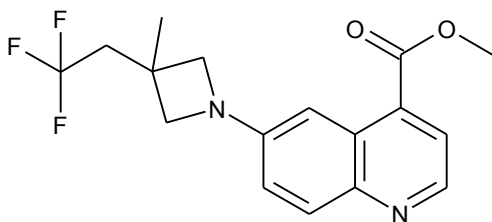
Проміжна сполука 248. 6-(3-((Трифторметокси)метил)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



Розчин NaOH (109 мг, 2,72 ммоль) у воді (2 мл) повільно додавали до перемішуваного розчину метил-6-(3-((трифторметокси)метил)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 247 (185 мг, 0,54 ммоль), у MeOH (6 мл), охолодженого до 0 °C, й одержану суміш перемішували при 30 °C протягом 1 год. Реакційну суміш розбавляли водою (20 мл), доводили pH до 6 за допомогою водн. розчину HCl (2 M) і екстрагували за допомогою EtOAc (8×75 мл). Об'єднаний органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й випарювали за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,175 г, 99 %) у вигляді оранжевої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 327.

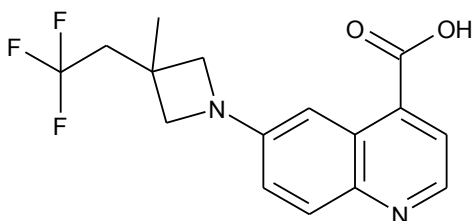
Проміжна сполука 249. Метил-6-(3-метил-3-(2,2,2-трифторетил)азетидин-1-іл)хінолін-4-

карбоксилат



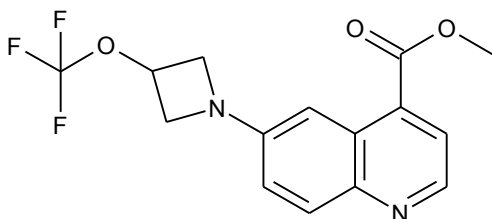
- 5 Cs_2CO_3 (255 мг, 0,78 ммоль) додавали в суміш метил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (160 мг, 0,60 ммоль), гідрохлориду 3-метил-3-(2,2,2-трифторетил)азетидину (148 мг, 0,78 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (55 мг, 0,06 ммоль) і XPhos (57 мг, 0,12 ммоль) в 1,4-діоксані (1 мл) при 30 °C і реакційну суміш перемішували при 100 °C протягом 2 год. Реакційну суміш фільтрували через Celite® і фільтрат концентрували за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної TLC (EtOAc:петролейний етер, 3:2) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,199 г, 98 %) у вигляді коричневого масла, яке тверднуло після відстоювання; MS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 339.

Проміжна сполука 250. 6-(3-Метил-3-(2,2,2-трифторетил)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



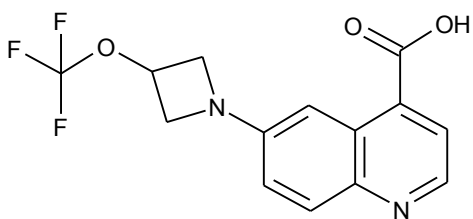
- 20 Розчин NaOH (109 мг, 2,73 ммоль) у воді (2 мл) повільно додавали до перемішуваного розчину метил-6-(3-метил-3-(2,2,2-трифторетил)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 249 (185 мг, 0,55 ммоль), у MeOH (6 мл), охолодженого до 0 °C, і реакційну суміш перемішували при 30 °C протягом 1 год. Реакційну суміш розбавляли водою (20 мл), pH доводили до 6 за допомогою водн. розчину HCl (2 M) і екстрагували за допомогою EtOAc (8×75 мл). Об'єднаний органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й випарювали за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,173 г, 98 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 325.

Проміжна сполука 251. Метил-6-(3-(трифторметокси)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат



- 30 Cs_2CO_3 (478 мг, 1,47 ммоль) додавали в суміш метил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (300 мг, 1,13 ммоль), гідрохлориду 3-(трифторметокси)азетидину (260 мг, 1,47 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (103 мг, 0,11 ммоль) і XPhos (107 мг, 0,23 ммоль) в 1,4-діоксані (10 мл) при 35 °C і реакційну суміш перемішували при 100 °C протягом 2 год. Реакційну суміш фільтрували через Celite® і фільтрат концентрували за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної TLC (EtOAc:петролейний етер, 2:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,354 г, 96 %) у вигляді коричневого масла, яке тверднуло після відстоювання; MS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 327.

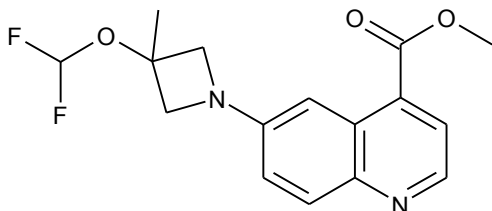
Проміжна сполука 252. 6-(3-(Трифторметокси)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



Розчин NaOH (201 мг, 5,03 ммоль) у воді (2 мл) додавали до перемішаного розчину метил-6-(3-(трифторметокси)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 251 (328 мг, 1,01 ммоль), у MeOH (6 мл), охолодженого до 0 °С, і реакційну суміш перемішували при 37 °С протягом 1 год. Реакційну суміш розбавляли водою (20 мл), рН доводили до 6 за допомогою водн. розчину HCl (2 М) і екстрагували за допомогою EtOAc (6×75 мл). Об'єднаний органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали за зниженого тиску з одержанням

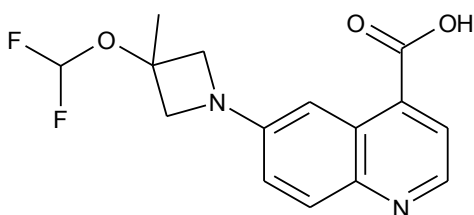
указаної в заголовку сполуки (0,30 г, 96 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 313.

Проміжна сполука 253. Метил-6-(3-(2,2-дифторетил)-3-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат



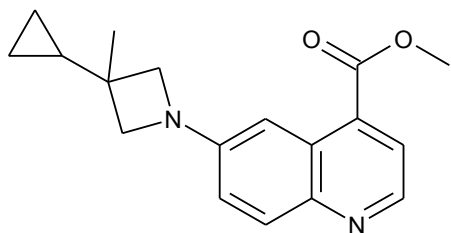
Cs₂CO₃ (302 мг, 0,93 ммоль) додавали в суміш метил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (190 мг, 0,71 ммоль), гідрохлориду 3-(2,2-дифторетил)-3-метилазетидину (159 мг, 0,93 ммоль), Pd₂(dba)₃ (65 мг, 0,07 ммоль) і XPhos (68 мг, 0,14 ммоль) в 1,4-діоксані (10 мл) при 28 °С і реакційну суміш перемішували при 100 °С протягом 2 год. Реакційну суміш фільтрували через Celite® і фільтрат концентрували за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної TLC (EtOAc:петролейний етер, 3:2) з подальшим очищенням за допомогою обернено-фазової флеш-хроматографії на колонці C18 (градієнт: 0-8 % MeCN у воді) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,203 г) у вигляді бежевої смоли; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 321.

Проміжна сполука 254. 6-(3-(2,2-Дифторетил)-3-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



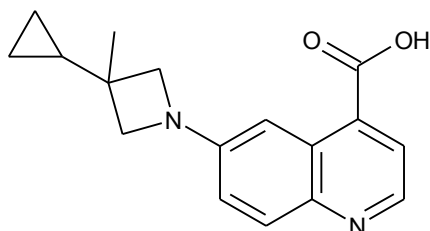
Розчин NaOH (97 мг, 2,4 ммоль) у воді (2 мл) повільно додавали до перемішаного розчину метил-6-(3-(2,2-дифторетил)-3-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 253 (173 мг), у MeOH (6 мл), охолодженого до 0 °С, і реакційну суміш перемішували при 28 °С протягом 1 год. Реакційну суміш розбавляли водою (20 мл), рН доводили до 6 за допомогою водн. розчину HCl (2 М) і екстрагували за допомогою EtOAc (4×100 мл). Об'єднаний органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,14 г, 94 %) у вигляді оранжевої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 307.

Проміжна сполука 255. Метил-6-(3-циклопропіл-3-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат



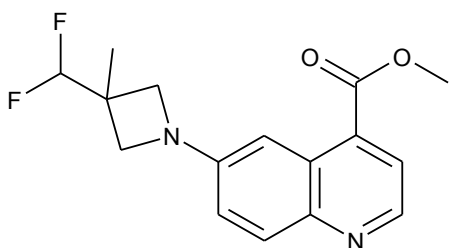
5 Cs_2CO_3 (207 мг, 0,64 ммоль) додавали в суміш метил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (130 мг, 0,49 ммоль), 3-циклопропіл-3-метилазетидину (71 мг, 0,64 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (45 мг, 0,05 ммоль) і XPhos (47 мг, 0,10 ммоль) в 1,4-діоксані (10 мл) при 30 °С і реакційну суміш перемішували при 100 °С протягом 3 год. Реакційну суміш фільтрували і фільтрат концентрували за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної TLC (EtOAc:петролейний етер, 3:2) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,14 г, 97 %) у вигляді коричневої смоли; MS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 297.

10 Проміжна сполука 256. 6-(3-Циклопропіл-3-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



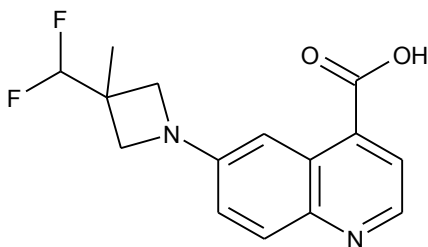
15 Розчин NaOH (74 мг, 1,9 ммоль) у воді (2 мл) додавали до перемішуваної суспензії метил-6-(3-циклопропіл-3-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 255 (110 мг, 0,37 ммоль), у MeOH (6 мл), охолодженої до 0 °С, і реакційну суміш перемішували при 23 °С протягом 1 год. Реакційну суміш розбавляли водою (15 мл), рН доводили до 6 за допомогою водн. розчину HCl (2 M) і екстрагували за допомогою EtOAc (4×75 мл). Об'єднаний органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й випарювали за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,10 г, 95 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 283.

20 Проміжна сполука 257. Метил-6-(3-(дифторметил)-3-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат



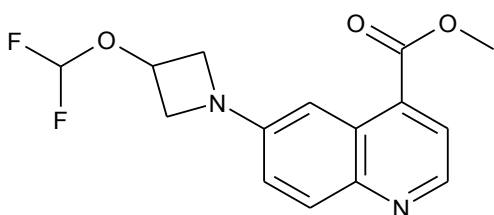
25 Cs_2CO_3 (207 мг, 0,64 ммоль) додавали в суміш метил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (130 мг, 0,49 ммоль), гідрохлориду 3-(дифторметил)-3-метилазетидину (100 мг, 0,64 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (45 мг, 0,05 ммоль) і XPhos (47 мг, 0,10 ммоль) в 1,4-діоксані (10 мл) при 30 °С і реакційну суміш перемішували при 100 °С протягом 4 год. Реакційну суміш фільтрували через Celite® і фільтрат концентрували за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної TLC (EtOAc:петролейний етер, 6:5) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,145 г, 97 %) у вигляді коричневої смоли; MS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 307.

30 Проміжна сполука 258. 6-(3-(Дифторметил)-3-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



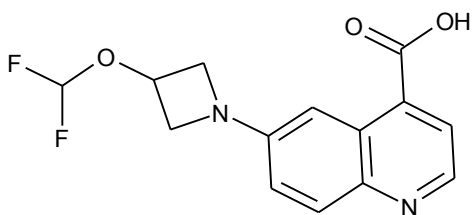
NaOH (78 мг, 2,0 ммоль) додавали до перемішаного розчину метил-6-(3-(дифторметил)-3-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 257 (120 мг, 0,39 ммоль), у MeOH (8 мл) і воді (2 мл) при 0 °C і реакційну суміш перемішували при 23 °C протягом 1 год. Реакційну суміш розбавляли водою (15 мл), і pH доводили до 6 за допомогою водн. розчину HCl (2 M), і екстрагували за допомогою EtOAc (6×75 мл). Об'єднаний органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,11 г, 96 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 293.

Проміжна сполука 259. Метил-6-(3-(дифторметокси)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат



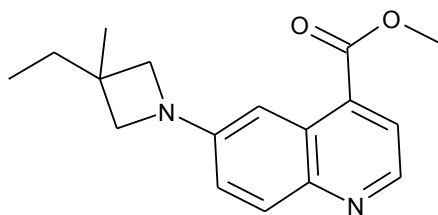
Cs₂CO₃ (398 мг, 1,22 ммоль) додавали в суміш метил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (250 мг, 0,94 ммоль), гідрохлориду 3-(дифторметокси)азетидину (195 мг, 1,22 ммоль), Pd₂(dba)₃ (86 мг, 0,09 ммоль) і XPhos (90 мг, 0,19 ммоль) в 1,4-діоксані (10 мл) при 28 °C і реакційну суміш перемішували при 100 °C протягом 2 год. Реакційну суміш фільтрували через Celite® і фільтрат концентрували за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної TLC (EtOAc:петролейний етер, 3:2), потім обернено-фазової флеш-хроматографії на колонці C18 (градієнт: 0-4 % MeCN у воді) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,281 г) у вигляді коричневої смоли; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 309.

Проміжна сполука 260. 6-(3-(Дифторметокси)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



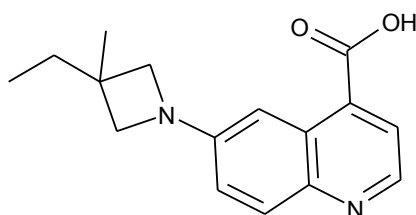
Розчин NaOH (154 мг, 3,85 ммоль) у воді (3 мл) повільно додавали до перемішаного розчину неочищеного метил-6-(3-(дифторметокси)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 259 (260 мг), у MeOH (9 мл), охолодженого до 0 °C, і реакційну суміш перемішували при 28 °C протягом 1 год. Реакційну суміш розбавляли водою (20 мл), pH доводили до 6 за допомогою водн. розчину HCl (2 M) і екстрагували за допомогою EtOAc (8×100 мл). Об'єднаний органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,207 г, 91 %) у вигляді оранжевої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 295.

Проміжна сполука 261. Метил-6-(3-етил-3-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат



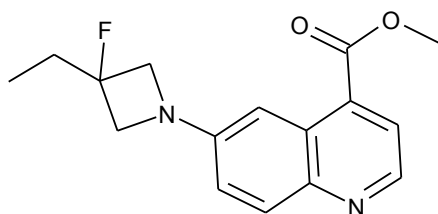
Cs_2CO_3 (276 мг, 0,85 ммоль) додавали в суміш метил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (150 мг, 0,56 ммоль), гідрохлориду 3-етил-3-метилазетидину (115 мг, 0,85 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (52 мг, 0,06 ммоль) і XPhos (54 мг, 0,11 ммоль) в 1,4-діоксані (10 мл) при 25 °С і реакційну суміш перемішували при 100 °С протягом 6 год. Реакційну суміш фільтрували через Celite® і фільтрат концентрували за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної TLC (EtOAc:петролейний етер, 1:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,157 г, 98 %) у вигляді коричневого масла, яке тверднуло після відстоювання; MS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 285.

Проміжна сполука 262. 6-(3-Етил-3-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



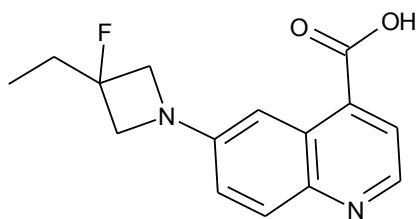
Розчин NaOH (98 мг, 2,5 ммоль) у воді (2 мл) повільно додавали до перемішуваної суспензії метил-6-(3-етил-3-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 261 (140 мг, 0,49 ммоль), у MeOH (6 мл), охолодженої до 0 °С, і реакційну суміш перемішували при 30 °С протягом 1 год. Реакційну суміш розбавляли водою (15 мл), pH доводили до 6 за допомогою водн. розчину HCl (2 M) і екстрагували за допомогою EtOAc (6×75 мл). Об'єднаний органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й випарювали за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,13 г, 98 %) у вигляді оранжевої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 271.

Проміжна сполука 263. Метил-6-(3-етил-3-фторазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат



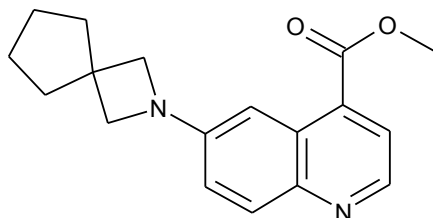
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (138 мг, 0,15 ммоль) додавали в суміш метил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (400 мг, 1,50 ммоль), 3-етил-3-фторазетидину (186 мг, 1,80 ммоль), Cs_2CO_3 (980 мг, 3,01 ммоль) і XPhos (143 мг, 0,30 ммоль) в 1,4-діоксані (15 мл) при 25 °С і реакційну суміш перемішували при 100 °С протягом 3 год. Реакційну суміш концентрували, і розбавляли за допомогою EtOAc (125 мл), і послідовно промивали насич. сольовим розчином (75 мл) і водою (75 мл). Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й випарювали за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної TLC (MeOH:DCM, 1:5) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,20 г, 46 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 289.

Проміжна сполука 264. 6-(3-Етил-3-фторазетидин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



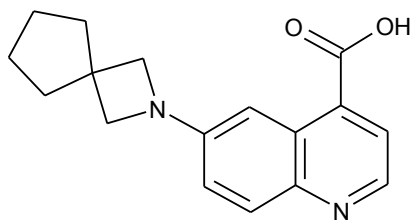
Розчин NaOH (104 мг, 2,60 ммоль) у воді (4 мл) додавали до перемішаного розчину метил-6-(3-етил-3-фторазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 263 (150 мг, 0,52 ммоль), у MeOH (12 мл) при 20 °С і реакційну суміш перемішували при 25 °С протягом 2 год. рН реакційної суміші доводили до 4 із застосуванням водн. розчину HCl (2 М, 7 мл). Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску, розбавляли за допомогою EtOAc (100 мл) і послідовно промивали насич. сольовим розчином (50 мл) і водою (50 мл). Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,12 г, 84 %) у вигляді червоної твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 275,0.

Проміжна сполука 265. Метил-6-(2-азаспіро[3.4]октан-2-іл)хінолін-4-карбоксилат



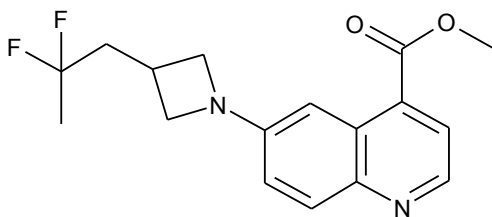
Pd₂(dba)₃ (103 мг, 0,11 ммоль) додавали в суміш метил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (300 мг, 1,13 ммоль), 2-азаспіро[3.4]октану (150 мг, 1,35 ммоль), Cs₂CO₃ (735 мг, 2,25 ммоль) і XPhos (107 мг, 0,23 ммоль) в 1,4-діоксані (15 мл) при 20 °С і реакційну суміш перемішували при 100 °С протягом 5 год. Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску, розбавляли за допомогою EtOAc (125 мл) і послідовно промивали водою (75 мл) і насич. сольовим розчином (75 мл). Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й концентрували за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної TLC (EtOAc:петролейний етер, 1:2) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,20 г, 60 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 397,0.

Проміжна сполука 266. 6-(2-Азаспіро[3.4]октан-2-іл)хінолін-4-карбонова кислота



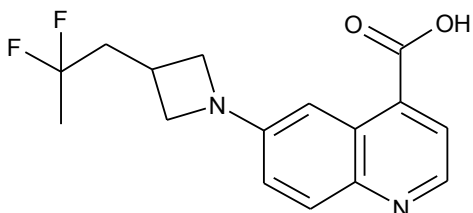
Розчин NaOH (135 мг, 3,37 ммоль) у воді (3 мл) додавали до перемішаного розчину метил-6-(2-азаспіро[3.4]октан-2-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 265 (200 мг, 0,67 ммоль), у MeOH (9 мл) при 20 °С і реакційну суміш перемішували при 25 °С протягом 2 год. рН реакційної суміші доводили до 4 із застосуванням водн. розчину HCl (2 М, 25 мл). Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску, розбавляли за допомогою EtOAc (100 мл) і послідовно промивали водою (25 мл) і насич. сольовим розчином (25 мл). Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,15 г, 79 %) у вигляді червоної твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 283,3.

Проміжна сполука 267. Метил-6-(3-(2,2-дифторпропіл)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат



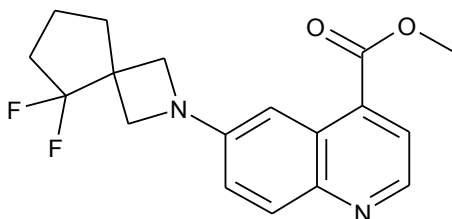
XPhos (107 мг, 0,23 ммоль) додавали в суміш метил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (300 мг, 1,13 ммоль), 3-(2,2-дифторпропіл)азетидину (183 мг, 1,35 ммоль), Pd₂(dba)₃ (103 мг, 0,11 ммоль) і Cs₂CO₃ (735 мг, 2,25 ммоль) в 1,4-діоксані (15 мл) при 20 °С і реакційну суміш перемішували при 100 °С протягом 3 год. Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску, розбавляли за допомогою EtOAc (100 мл) і послідовно промивали водою (25 мл) і насич. сольовим розчином (25 мл). Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної TLC (EtOAc:петролейний етер, 1:3) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,25 г, 69 %) у вигляді жовтого масла; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 321,0.

Проміжна сполука 268. 6-(3-(2,2-Дифторпропіл)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



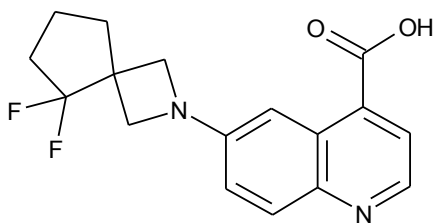
Розчин NaOH (181 мг, 4,53 ммоль) у воді (3 мл) додавали до перемішаного розчину метил-6-(3-(2,2-дифторпропіл)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 267 (290 мг, 0,91 ммоль), у MeOH (9 мл) при 20 °С і реакційну суміш перемішували при 25 °С протягом 2 год. pH доводили до 5 за допомогою водн. розчину HCl (2 М). Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску, розбавляли за допомогою EtOAc (125 мл) і послідовно промивали насич. сольовим розчином (75 мл) і водою (75 мл). Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,20 г, 72 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 307,0.

Проміжна сполука 269. Метил-6-(5,5-дифтор-2-азаспіро[3.4]октан-2-іл)хінолін-4-карбоксилат



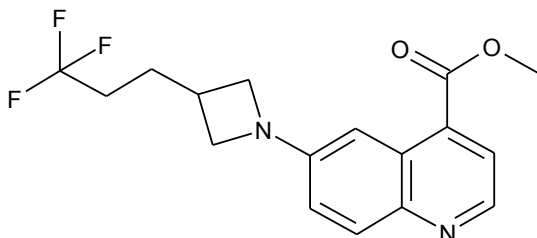
Pd₂(dba)₃ (55 мг, 0,06 ммоль) додавали в суміш метил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (160 мг, 0,60 ммоль), 5,5-дифтор-2-азаспіро[3.4]октану (106 мг, 0,72 ммоль), Cs₂CO₃ (24 мг, 0,08 ммоль) і XPhos (57 мг, 0,12 ммоль) в 1,4-діоксані (15 мл) при 25 °С і реакційну суміш перемішували при 100 °С протягом 3 год. Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску, розбавляли за допомогою EtOAc (125 мл) і послідовно промивали насич. сольовим розчином (75 мл) і водою (75 мл). Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної TLC (EtOAc:петролейний етер, 1:3) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,15 г, 75 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 333,0.

Проміжна сполука 270. 6-(5,5-Дифтор-2-азаспіро[3.4]октан-2-іл)хінолін-4-карбонова кислота



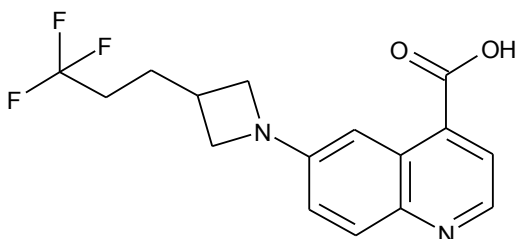
Розчин NaOH (120 мг, 3,01 ммоль) у воді (3 мл) додавали до перемішаного розчину метил-6-(5,5-дифтор-2-азаспіро[3.4]октан-2-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 269 (200 мг, 0,60 ммоль), у MeOH (9 мл) при 20 °C і реакційну суміш перемішували при 25 °C протягом 3 год. pH реакційної суміші доводили до 5 за допомогою водн. розчину HCl (2 M). Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску, розбавляли за допомогою EtOAc (100 мл) і послідовно промивали насич. сольовим розчином (20 мл) і водою (20 мл). Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,15 г, 78 %) у вигляді червоної твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 319,0.

Проміжна сполука 271. Метил-6-(3-(3,3,3-трифторпропіл)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат



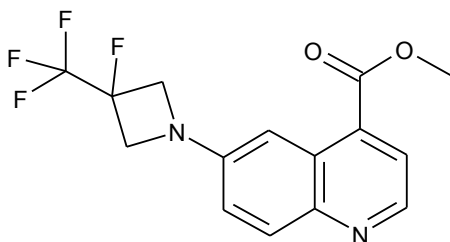
Pd₂(dba)₃ (43 мг, 0,05 ммоль) додавали в суміш метил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (250 мг, 0,94 ммоль), гідрохлориду 3-(3,3,3-трифторпропіл)азетидину (267 мг, 1,41 ммоль), XPhos (67 мг, 0,14 ммоль) і Cs₂CO₃ (918 мг, 2,82 ммоль) в 1,4-діоксані (10 мл) і реакційну суміш перемішували при 100 °C протягом 2 год. Тверду речовину відфільтровували і фільтрат концентрували за зниженого тиску. Залишок розбавляли за допомогою EtOAc і промивали водою. Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної TLC (петролейний етер:EtOAc, 2:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,25 г, 79 %) у вигляді оранжевої смоли; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 339.

Проміжна сполука 272. 6-(3-(3,3,3-Трифторпропіл)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



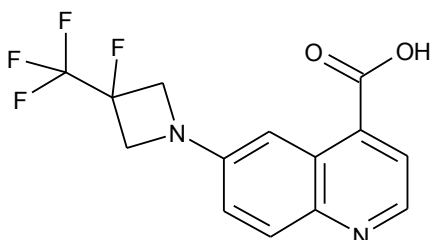
Розчин метил-6-(3-(3,3,3-трифторпропіл)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 271 (230 мг, 0,68 ммоль), і LiOH (49 мг, 2,0 ммоль) у MeOH (10 мл) і воді (2 мл) перемішували за к. т. протягом 2 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску і реакційну суміш розбавляли водою. pH реакційної суміші доводили до 6 за допомогою водн. розчину HCl (0,1 M). Осад збирали за допомогою фільтрування, промивали водою і висушували під вакуумом з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,20 г, 91 %) у вигляді оранжевої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 325.

Проміжна сполука 273. Метил-6-(3-фтор-3-(трифторметил)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат



5 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (34 мг, 0,04 ммоль) додавали в суміш метил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (200 мг, 0,75 ммоль), гідрохлориду 3-фтор-3-(трифторметил)азетидину (202 мг, 1,13 ммоль), XPhos (54 мг, 0,11 ммоль) і Cs_2CO_3 (735 мг, 2,25 ммоль) в 1,4-діоксані (10 мл) і реакційну суміш перемішували при 100 °С протягом 2 год. Тверду речовину відфільтровували і фільтрат концентрували за зниженого тиску. Залишок розбавляли за допомогою EtOAc і промивали водою. Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й випарювали за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної TLC (петролейний етер:EtOAc, 2:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,20 г, 81 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 329.

10 Проміжна сполука 274. 6-(3-Фтор-3-(трифторметил)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота

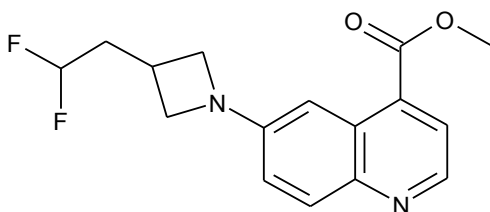


15

Розчин метил-6-(3-фтор-3-(трифторметил)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 273 (200 мг, 0,61 ммоль), і LiOH (44 мг, 1,83 ммоль) у MeOH (8 мл) і воді (2 мл) перемішували за к. т. протягом 2 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску і реакційну суміш розбавляли водою. Встановлювали pH 6 реакційної суміші за допомогою водн. розчину HCl (1 М). Осад збирали за допомогою фільтрування, промивали водою і висушували під вакуумом з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,17 г, 89 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 315.

20 Проміжна сполука 275. Метил-6-(3-(2,2-дифторетил)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат

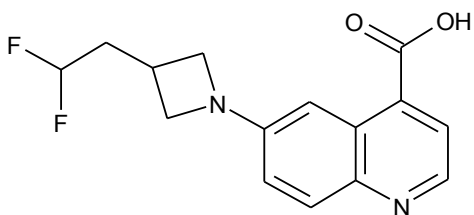
25



30 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (43 мг, 0,05 ммоль) додавали в суміш метил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (250 мг, 0,94 ммоль), 2,2,2-трифторацетату 3-(2,2-дифторетил)азетидину (247 мг, 1,13 ммоль), XPhos (67 мг, 0,14 ммоль) і Cs_2CO_3 (918 мг, 2,82 ммоль) в 1,4-діоксані (10 мл) і реакційну суміш перемішували при 100 °С протягом 2 год. Тверду речовину відфільтровували і фільтрат концентрували за зниженого тиску. Залишок розбавляли за допомогою EtOAc і послідовно промивали водою. Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й випарювали за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної TLC (петролейний етер:EtOAc, 2:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,23 г, 80 %) у вигляді оранжевої смоли; MS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 307.

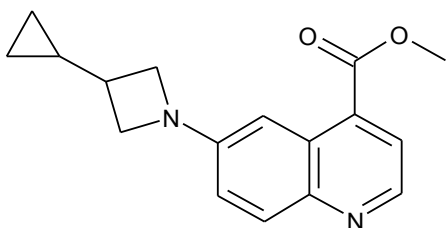
35

Проміжна сполука 276. 6-(3-(2,2-Дифторетил)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



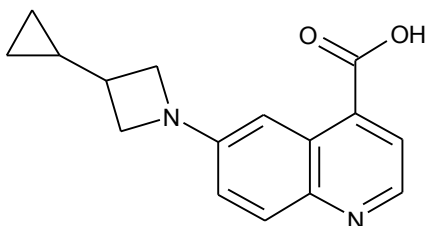
Розчин метил-6-(3-(2,2-дифторетил)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 275 (230 мг, 0,75 ммоль), і LiOH (54 мг, 2,3 ммоль) у MeOH (10 мл) і воді (2 мл) перемішували за к. т. протягом 2 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску і реакційну суміш розбавляли водою. рН реакційної суміші доводили до 6 за допомогою водн. розчину HCl (1 M). Осад збирали за допомогою фільтрування, промивали водою і висушували під вакуумом з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,19 г, 87 %) у вигляді оранжевої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 293.

Проміжна сполука 277. Метил-6-(3-циклопропілазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат



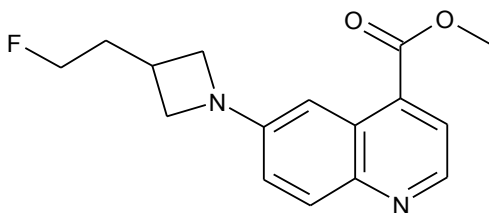
Pd₂(dba)₃ (43 мг, 0,05 ммоль) додавали в суміш метил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (250 мг, 0,94 ммоль), гідрохлориду 3-циклопропілазетидину (151 мг, 1,13 ммоль), XPhos (67 мг, 0,14 ммоль) і Cs₂CO₃ (918 мг, 2,82 ммоль) в 1,4-діоксані (10 мл) і реакційну суміш перемішували при 100 °С протягом 2 год. Тверду речовину відфільтровували і фільтрат концентрували за зниженого тиску. Залишок розбавляли за допомогою EtOAc і послідовно промивали водою. Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної TLC (петролейний етер:EtOAc, 2:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,20 г, 75 %) у вигляді оранжевої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 283.

Проміжна сполука 278. 6-(3-Циклопропілазетидин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



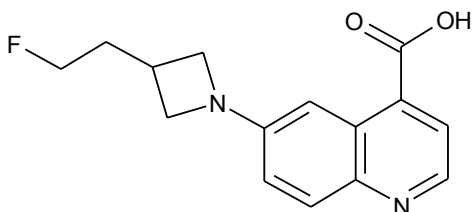
Розчин метил-6-(3-циклопропілазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 277 (200 мг, 0,71 ммоль), і LiOH (51 мг, 2,1 ммоль) у MeOH (10 мл) і воді (2 мл) перемішували за к. т. протягом 2 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску і реакційну суміш розбавляли водою. рН реакційної суміші доводили до 6 за допомогою водн. розчину HCl (1 M). Осад збирали за допомогою фільтрування, промивали водою і висушували під вакуумом з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,17 г, 89 %) у вигляді оранжевої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 269.

Проміжна сполука 279. Метил-6-(3-(2-фторетил)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат



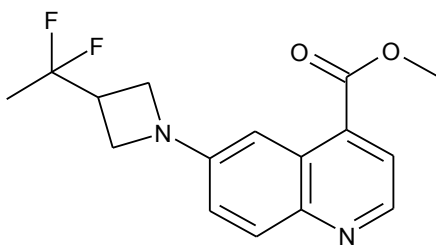
5 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (34 мг, 0,04 ммоль) додавали в суміш метил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (200 мг, 0,75 ммоль), 2,2,2-трифторацетату 3-(2-фторетил)азетидину (197 мг, 0,98 ммоль), XPhos (54 мг, 0,11 ммоль) і Cs_2CO_3 (735 мг, 2,25 ммоль) в 1,4-діоксані (12 мл) і реакційну суміш перемішували при 100 °С протягом 2 год. Тверду речовину відфільтровували і фільтрат концентрували за зниженого тиску. Залишок розбавляли за допомогою EtOAc і послідовно промивали водою. Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й випарювали за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної TLC (петролейний етер:EtOAc, 2:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,17 г, 78 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 289.

Проміжна сполука 280. 6-(3-(2-Фторетил)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



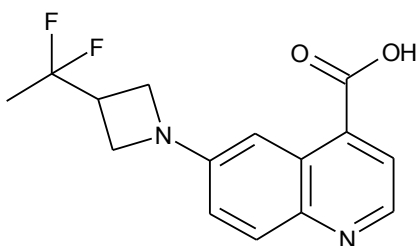
15 Розчин метил-6-(3-(2-фторетил)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 279 (170 мг, 0,59 ммоль), і LiOH (42 мг, 1,77 ммоль) у MeOH (8 мл) і воді (2 мл) перемішували за к. т. протягом 2 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску і реакційну суміш розбавляли водою. pH реакційної суміші доводили до 6 за допомогою водн. розчину HCl (1 M). Осад збирали за допомогою фільтрування, промивали водою і висушували під вакуумом з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,145 г, 90 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 275.

Проміжна сполука 281. Метил-6-(3-(1,1-дифторетил)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат



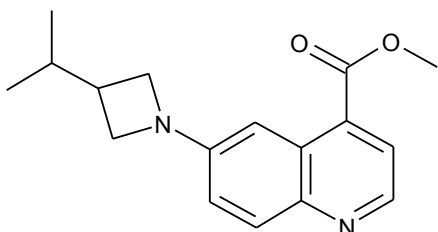
25 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (34 мг, 0,04 ммоль) додавали в суміш метил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (200 мг, 0,75 ммоль), гідрохлориду 3-(1,1-дифторетил)азетидину (142 мг, 0,90 ммоль), XPhos (54 мг, 0,11 ммоль) і Cs_2CO_3 (735 мг, 2,3 ммоль) в 1,4-діоксані (10 мл) і реакційну суміш перемішували при 100 °С протягом 2 год. Тверду речовину відфільтровували і фільтрат концентрували за зниженого тиску. Залишок розбавляли за допомогою EtOAc і промивали водою. Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й випарювали за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної TLC (петролейний етер:EtOAc, 2:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,18 г, 78 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 307.

Проміжна сполука 282. 6-(3-(1,1-Дифторетил)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



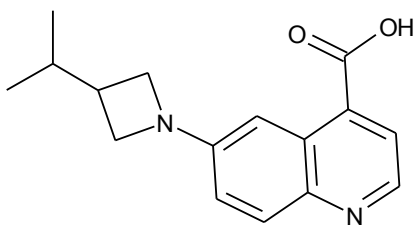
Розчин метил-6-(3-(1,1-дифторетил)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 281 (180 мг, 0,59 ммоль), і LiOH (42 мг, 1,8 ммоль) у MeOH (8 мл) і воді (2 мл) перемішували за к. т. протягом 3 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску і реакційну суміш розбавляли водою. рН реакційної суміші доводили до 6 за допомогою водн. розчину HCl (1 М). Осад збирали за допомогою фільтрування, промивали водою і висушували під вакуумом з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,155 г, 90 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 293.

Проміжна сполука 283. Метил-6-(3-ізопропілазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат



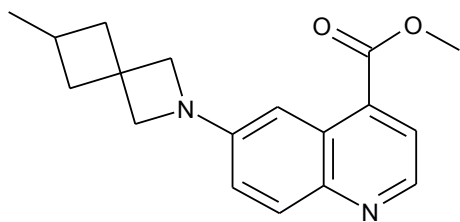
Cs₂CO₃ (765 мг, 2,35 ммоль) додавали в суміш метил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (250 мг, 0,94 ммоль), гідрохлориду 3-ізопропілазетидину (255 мг, 1,88 ммоль), Pd₂(dba)₃ (86 мг, 0,09 ммоль) і CPhos (410 мг, 0,94 ммоль) в 1,4-діоксані (5,0 мл) при 25 °С і реакційну суміш перемішували при 100 °С протягом 2 год. Реакційну суміш розбавляли за допомогою DCM (10 мл) і розчинник видаляли за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної TLC (EtOAc:петролейний етер, 1:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,262 г, 98 %) у вигляді оранжевої смоли; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 285.

Проміжна сполука 284. 6-(3-Ізопропілазетидин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



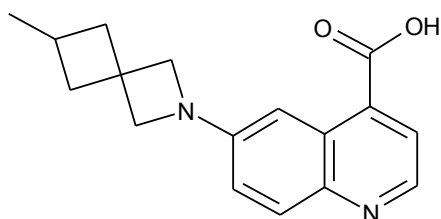
NaOH (181 мг, 4,52 ммоль) додавали в метил-6-(3-ізопропілазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат, проміжну сполуку 283 (257 мг, 0,90 ммоль), у MeOH (9 мл) і воді (3 мл) при 25 °С і реакційну суміш перемішували при 25 °С протягом 1 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску і залишок розбавляли водою (50 мл). рН реакційної суміші доводили до 3 за допомогою водн. розчину HCl (1 М) і екстрагували за допомогою EtOAc (3×50 мл). Об'єднаний органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,242 г, 99 %) у вигляді оранжевої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 271.

Проміжна сполука 285. Метил-6-(6-метил-2-азаспіро[3.3]гептан-2-іл)хінолін-4-карбоксилат



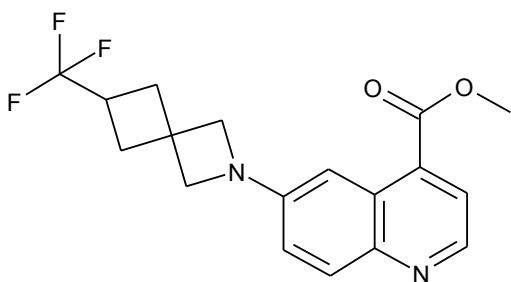
5 Cs_2CO_3 (612 мг, 1,88 ммоль) додавали в метил-6-бромхінолін-4-карбоксилат (200 мг, 0,75 ммоль), гідрохлорид 6-метил-2-азаспіро[3.3]гептану (222 мг, 1,50 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (69 мг, 0,08 ммоль) і SPhos (62 мг, 0,15 ммоль) в 1,4-діоксані (5 мл) при 25 °C і реакційну суміш перемішували при 100 °C протягом 2 год. Реакційну суміш розбавляли за допомогою DCM (10 мл) і розчинник видаляли за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної TLC (EtOAc:петролейний етер, 1:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,22 г, 99 %) у вигляді оранжевої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 297.

10 Проміжна сполука 286. 6-(6-Метил-2-азаспіро[3.3]гептан-2-іл)хінолін-4-карбонова кислота



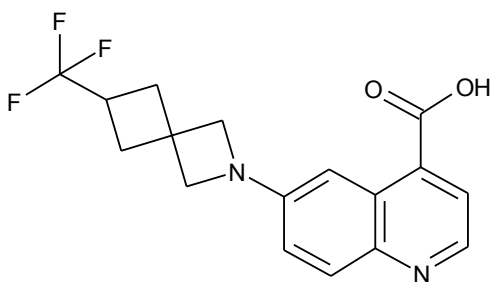
15 NaOH (145 мг, 3,63 ммоль) додавали в розчин метил-6-(6-метил-2-азаспіро[3.3]гептан-2-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 285 (215 мг, 0,73 ммоль), у MeOH (6 мл) і воді (2 мл) при 25 °C і реакційний розчин перемішували при 25 °C протягом 1 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску, залишок розбавляли водою (50 мл) і pH доводили до 3 за допомогою водн. розчину HCl (1 M). Водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc (3×50 мл), об'єднаний органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й випарювали за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,20 г, 98 %) у вигляді оранжевої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 283.

20 Проміжна сполука 287. Метил-6-(6-(трифторметил)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-іл)хінолін-4-карбоксилат



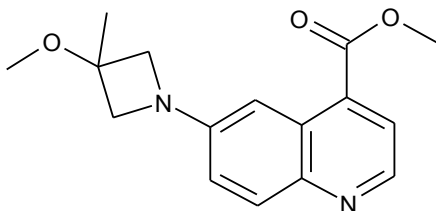
25 Cs_2CO_3 (612 мг, 1,88 ммоль) додавали в суміш метил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (200 мг, 0,75 ммоль), гідрохлориду 6-(трифторметил)-2-азаспіро[3.3]гептану (303 мг, 1,50 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (69 мг, 0,08 ммоль) і SPhos (62 мг, 0,15 ммоль) в 1,4-діоксані (5 мл) при 25 °C і реакційну суміш перемішували при 100 °C протягом 2 год. Реакційну суміш розбавляли за допомогою DCM (10 мл) і розчинник видаляли за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної TLC (EtOAc:петролейний етер, 1:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,26 г, 99 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 351.

30 Проміжна сполука 288. 6-(6-(Трифторметил)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-іл)хінолін-4-карбонова кислота



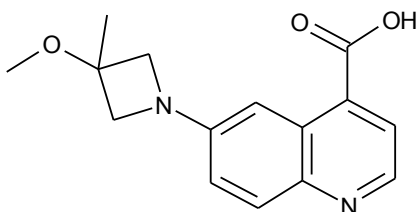
NaOH (148 мг, 3,70 ммоль) додавали в розчин метил-6-(6-(трифторметил)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 287 (259 мг, 0,74 ммоль), у MeOH (9 мл) і воді (3 мл) при 25 °C і реакційну суміш перемішували при 25 °C протягом 1 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску, і реакційну суміш розбавляли водою (50 мл), і pH доводили до 3 за допомогою водн. розчину HCl (1 M). Водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc (3×50 мл), об'єднаний органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,24 г, 97 %) у вигляді оранжевої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 337.

Проміжна сполука 289. Метил-6-(3-метокси-3-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат



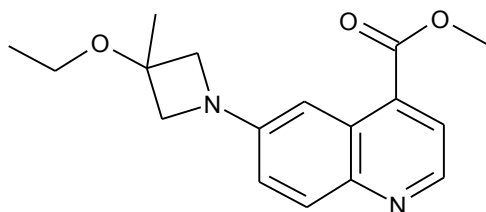
Cs₂CO₃ (918 мг, 2,82 ммоль) додавали в суміш метил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (300 мг, 1,13 ммоль), гідрохлориду 3-метокси-3-метилазетидину (310 мг, 2,25 ммоль), Pd₂(dba)₃ (103 мг, 0,11 ммоль) і RuPhos (105 мг, 0,23 ммоль) в 1,4-діоксані (5 мл) при 25 °C і реакційну суміш перемішували при 100 °C протягом 2 год. в атмосфері N₂ (газ). Реакційну суміш розбавляли за допомогою DCM (10 мл) і розчинник видаляли за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної TLC (EtOAc:петролейний етер, 1:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,321 г, 99 %) у вигляді коричневої смоли; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 287.

Проміжна сполука 290. 6-(3-Метокси-3-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



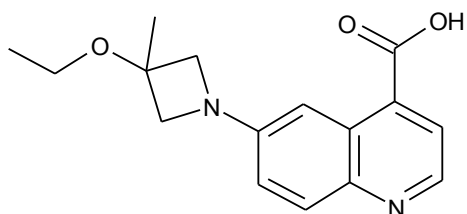
NaOH (223 мг, 5,59 ммоль) додавали в розчин метил-6-(3-метокси-3-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 289 (320 мг, 1,12 ммоль), у MeOH (6 мл) і воді (2 мл) при 25 °C і реакційну суміш перемішували при 25 °C протягом 1 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску, реакційну суміш розбавляли водою (50 мл) і pH доводили до 3 за допомогою водн. розчину HCl (1 M). Водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc (3×50 мл), об'єднаний органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,296 г, 97 %) у вигляді оранжевої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 273.

Проміжна сполука 291. Метил-6-(3-етокси-3-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат



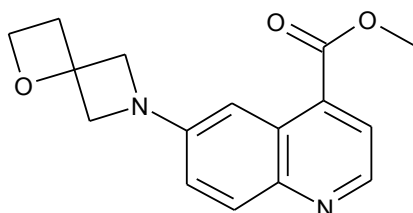
5 Cs_2CO_3 (918 мг, 2,82 ммоль) додавали в суміш метил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (300 мг, 1,13 ммоль), гідрохлориду 3-етокси-3-метилазетидину (342 мг, 2,25 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (103 мг, 0,11 ммоль) і RuPhos (105 мг, 0,23 ммоль) в 1,4-діоксані (5 мл) при 25 °C і реакційну суміш перемішували при 100 °C протягом 2 год. Реакційну суміш розбавляли за допомогою DCM (10 мл) і розчинник видаляли за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної TLC (петролейний етер:EtOAc, 1:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,33 г, 97 %) у вигляді червоної смоли; MS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 301.

10 Проміжна сполука 292. 6-(3-Етоксигінолін-4-карбонова кислота



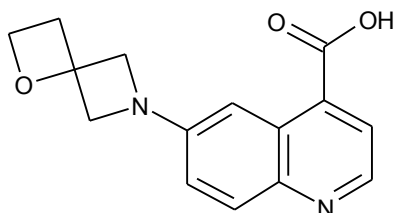
15 NaOH (216 мг, 5,41 ммоль) додавали в розчин метил-6-(3-етоксигінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 291 (325 мг, 1,08 ммоль), у MeOH (9 мл) і воді (3 мл) при 25 °C і реакційну суміш перемішували при 25 °C протягом 1 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску, реакційну суміш розбавляли водою (50 мл) і pH доводили до 3 за допомогою водн. розчину HCl (1 М). Водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc (3×50 мл) і об'єднаний органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й випарювали за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,305 г, 98 %) у вигляді оранжевої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 287.

20 Проміжна сполука 293. Метил-6-(1-окса-6-азаспіро[3.3]гептан-6-іл)хінолін-4-карбоксилат



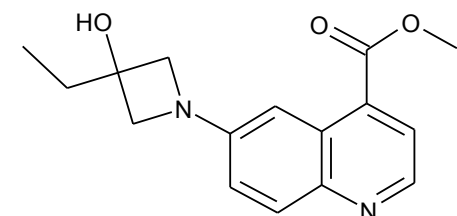
25 Cs_2CO_3 (430 мг, 1,32 ммоль) додавали в суміш метил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (270 мг, 1,01 ммоль), оксалату 1-окса-6-азаспіро[3.3]гептану (250 мг, 1,32 ммоль) і RuPhos Pd G3 (85 мг, 0,10 ммоль) в 1,4-діоксані (5 мл) при 35 °C і реакційну суміш перемішували при 100 °C протягом 2 год. Реакційну суміш фільтрували через Celite® і фільтрат концентрували за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної TLC (MeOH: DCM, 1:10) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,283 г, 98 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 285.

30 Проміжна сполука 294. 6-(1-Окса-6-азаспіро[3.3]гептан-6-іл)хінолін-4-карбонова кислота



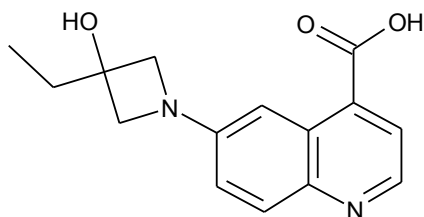
Розчин NaOH (177 мг, 4,43 ммоль) у воді (2 мл) додавали до перемішаного розчину метил-6-(1-окса-6-азаспіро[3.3]гептан-6-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 293 (252 мг, 0,89 ммоль), у MeOH (6 мл) при 0 °C і реакційну суміш перемішували при 37 °C протягом 1 год. Реакційну суміш розбавляли водою (20 мл) і pH доводили до 6 за допомогою водн. розчину HCl (2 М). Реакційну суміш екстрагували за допомогою EtOAc (8×75 мл), об'єднаний органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали за зниженого тиску з одержанням

указаної в заголовку сполуки (0,214 г, 89 %) у вигляді оранжевої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 271.



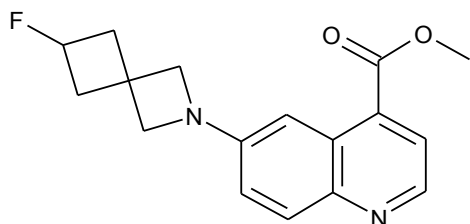
Pd₂(dba)₃ (103 мг, 0,11 ммоль) додавали в суміш метил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (300 мг, 1,13 ммоль), 3-етилазетидин-3-олу (137 мг, 1,35 ммоль), Cs₂CO₃ (735 мг, 2,25 ммоль) і DavePhos (89 мг, 0,23 ммоль) в 1,4-діоксані (15 мл) при 20 °C і реакційну суміш перемішували при 100 °C протягом 3 год. Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску і залишок розбавляли за допомогою EtOAc (75 мл). Суміш промивали послідовно водою (20 мл) і насич. сольовим розчином (20 мл) і органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної TLC (EtOAc:петролейний етер, 1:5) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,20 г, 62 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 287,0.

Проміжна сполука 296. 6-(3-Етил-3-гідроксiazетидин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



Розчин NaOH (140 мг, 3,49 ммоль) у воді (3 мл) додавали до перемішаного розчину метил-6-(3-етил-3-гідроксiazетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 295 (200 мг, 0,70 ммоль), у MeOH (9 мл) при 25 °C і реакційну суміш перемішували при 25 °C протягом 3 год. pH реакційної суміші доводили до 4 за допомогою водн. розчину HCl (2 М) і реакційну суміш концентрували за зниженого тиску. Залишок розбавляли за допомогою EtOAc (75 мл) і органічний шар промивали послідовно водою (25 мл) і насич. сольовим розчином (25 мл), висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,15 г, 79 %) у вигляді червоної твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 273,0.

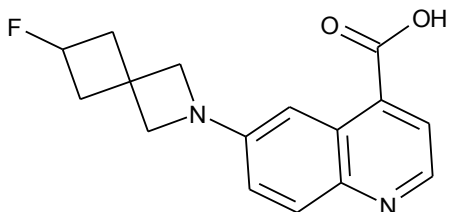
Проміжна сполука 297. Метил-6-(6-фтор-2-азаспіро[3.3]гептан-2-іл)хінолін-4-карбоксилат



Cs₂CO₃ (612 мг, 1,88 ммоль) додавали в суміш метил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (200 мг, 0,75 ммоль), трифторацетату 6-фтор-2-азаспіро[3.3]гептану (344 мг, 1,50 ммоль), Pd₂(dba)₃ (69

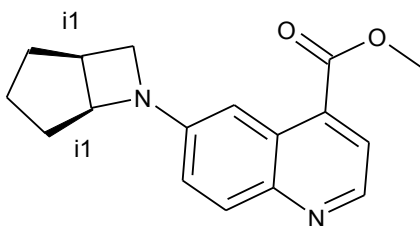
мг, 0,08 ммоль) і DavePhos (59 мг, 0,15 ммоль) в 1,4-діоксані (5 мл) при 25 °С і реакційну суміш перемішували при 100 °С протягом 2 год. Реакційну суміш розбавляли за допомогою DCM (10 мл) і розчинник видаляли за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної TLC (EtOAc:петролейний етер, 1:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,22 г, 97 %) у вигляді оранжевої смоли; MS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ 301.

Проміжна сполука 298. 6-(6-Фтор-2-азаспіро[3.3]гептан-2-іл)хінолін-4-карбонова кислота



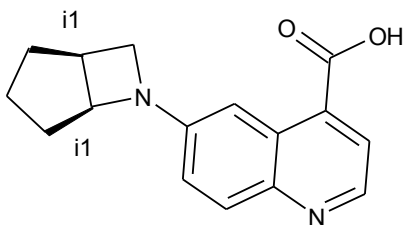
NaOH (146 мг, 3,65 ммоль) додавали в розчин метил-6-(6-фтор-2-азаспіро[3.3]гептан-2-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 297 (219 мг, 0,73 ммоль), у MeOH (6 мл) і воді (2 мл) при 25 °С і реакційну суміш перемішували при 25 °С протягом 1 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску, і залишок розбавляли водою (50 мл), і pH доводили до 3 за допомогою водн. розчину HCl (1 M). Водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc (3×50 мл), об'єднаний органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,205 г, 98 %) у вигляді оранжевої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ 287.

Проміжна сполука 299. гас-Метил-6-((1R,5R)-6-азабіцикло[3.2.0]гептан-6-іл)хінолін-4-карбоксилат



Розчин метил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (400 мг, 1,50 ммоль) в 1,4-діоксані (10 мл) додавали в суміш 6-азабіцикло[3.2.0]гептану (146 мг, 1,50 ммоль), Pd₂(dba)₃ (14 мг, 0,02 ммоль), XPhos (14 мг, 0,03 ммоль) і Cs₂CO₃ (980 мг, 3,01 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 100 °С протягом 3 год. Реакційну суміш фільтрували через силікагель і фільтрат концентрували за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної TLC (петролейний етер:EtOAc, 2:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,17 г, 40 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ 382,2.

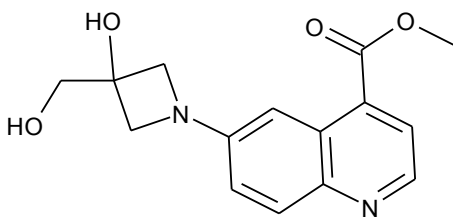
Проміжна сполука 300. гас-6-((1R,5R)-6-Азабіцикло[3.2.0]гептан-6-іл)хінолін-4-карбонова кислота



LiOH (25 мг, 1,1 ммоль) додавали до перемішаного розчину метил-6-(6-азабіцикло[3.2.0]гептан-6-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 299 (150 мг, 0,53 ммоль), у THF (3 мл) і воді (3 мл) і реакційну суміш перемішували при 25 °С протягом 4 год. pH реакційної суміші доводили до 5 за допомогою водн. розчину HCl (2 M) і реакційну суміш концентрували за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,13 г, 91 %) у вигляді червоної твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ 269,2.

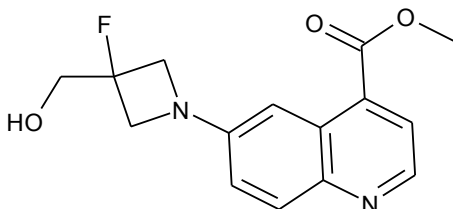
Проміжна сполука 301. Метил-6-(3-гідрокси-3-(гідроксиметил)азетидин-1-іл)хінолін-4-

карбоксилат



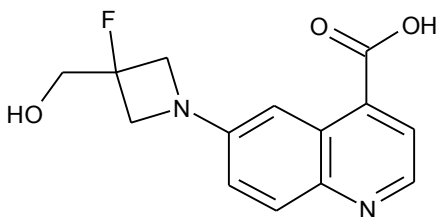
- 5 Cs₂CO₃ (814 мг, 2,50 ммоль) додавали в метил-6-бромхінолін-4-карбоксилат (266 мг, 1,00 ммоль), оксалат 3-(гідроксиметил)азетидин-3-олу (193 мг, 1,30 ммоль), Pd₂(dba)₃ (92 мг, 0,10 ммоль) і XPhos (95 мг, 0,20 ммоль) в 1,4-діоксані (5 мл) при 12 °С і реакційну суміш перемішували при 100 °С протягом 15 год. Реакційну суміш фільтрували через Celite® і фільтрат концентрували за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної
- 10 TLC (DCM:MeOH, 10:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,134 г, 46 %) у вигляді коричневої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 289.

Проміжна сполука 302. Метил-6-(3-фтор-3-(фторметил)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат



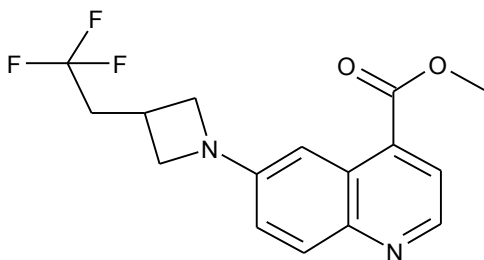
- 15 Розчин DAST (972 мкл, 7,35 ммоль) у безводному DCM (5 мл) додавали по краплях до перемішаного розчину метил-6-(3-гідрокси-3-(гідроксиметил)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 301 (212 мг, 0,74 ммоль), у безводному DCM (25 мл), охолодженого до -60 °С, протягом періоду часу, що становить 10 хв. Реакційну суміш нагрівали
- 20 до 25 °С і перемішували протягом 8 год. Реакційну суміш виливали в насич. розчин NaHCO₃ (25 мл, водн.) і екстрагували за допомогою DCM (5×75 мл). Об'єднаний органічний шар промивали водою (3×50 мл), висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної TLC (DCM:MeOH, 10:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,12 г, 56 %) у вигляді коричневого масла; MS (ESI)
- 25 маса/заряд [M+H]⁺ 293.

Проміжна сполука 303. 6-(3-Фтор-3-(фторметил)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



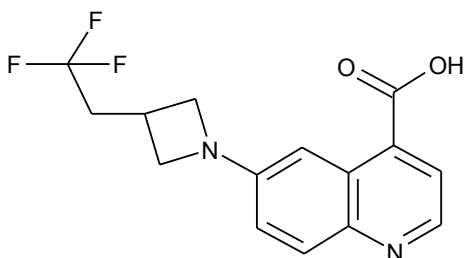
- 30 Розчин NaOH (45 мг, 1,13 ммоль) у воді (1 мл) повільно додавали до перемішаного розчину метил-6-(3-фтор-3-(фторметил)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 302 (110 мг, 0,38 ммоль), у MeOH (3 мл), охолодженого до 0 °С, і реакційну суміш перемішували при 28 °С протягом 1,5 год. Реакційну суміш підкисляли за допомогою водн. розчину HCl (2 M) і екстрагували за допомогою EtOAc (5×100 мл). Об'єднаний органічний шар
- 35 висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,10 г, 95 %) у вигляді бежевої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 279.

Проміжна сполука 304. Метил-6-(3-(2,2,2-трифторетил)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат



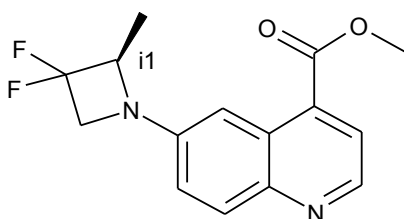
Cs_2CO_3 (563 мг, 1,73 ммоль) додавали в метил-6-бромхінолін-4-карбоксилат (200 мг, 0,75 ммоль), гідрохлорид 3-(2,2,2-трифторетил)азетидину (172 мг, 0,98 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (69 мг, 0,08 ммоль) і XPhos (72 мг, 0,15 ммоль) в 1,4-діоксані (20 мл) при 28 °С і реакційну суміш перемішували при 100 °С протягом 2 год. Реакційну суміш фільтрували через Celite® і фільтрат концентрували за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної TLC (DCM:MeOH, 10:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,415 г) у вигляді неочищеного продукту; MS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 325.

Проміжна сполука 305. 6-(3-(2,2,2-Трифторетил)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



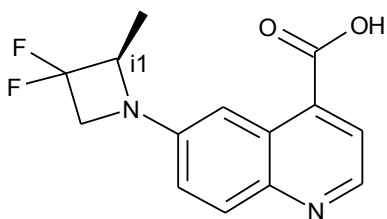
Розчин NaOH (134 мг, 3,36 ммоль) у воді (2 мл) додавали до перемішаного розчину метил-6-(3-(2,2,2-трифторетил)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 304 (363 мг, 1,12 ммоль), у MeOH (6 мл), охолодженого до 0 °С, і реакційну суміш перемішували при 20 °С протягом 2 год. Реакційну суміш підкисляли до pH 6 за допомогою водн. розчину HCl (2 М, водн.) і екстрагували за допомогою EtOAc (10×100 мл). Об'єднаний органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й випарювали за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,333 г, 96 %) у вигляді оранжевої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 311.

Проміжна сполука 306. рас-Метил-(R)-6-(3,3-дифтор-2-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат



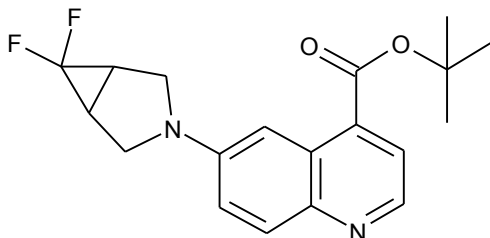
Cs_2CO_3 (735 мг, 2,25 ммоль) додавали в суміш метил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (200 мг, 0,75 ммоль), гідрохлориду 3,3-дифтор-2-метилазетидину (216 мг, 1,50 ммоль) і RuPhos Pd G3 (63 мг, 0,08 ммоль) в 1,4-діоксані (4 мл) при 20 °С і реакційну суміш перемішували при 100 °С протягом 4 год. Реакційну суміш розбавляли за допомогою DCM, і фільтрували через силікагель, і осад на фільтрі промивали за допомогою DCM. Фільтрат концентрували за зниженого тиску і неочищений продукт очищали за допомогою препаративної TLC (петролейний етер:EtOAc, 1:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,215 г, 98 %) у вигляді коричневої смоли; MS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 293.

Проміжна сполука 307. рас-(R)-6-(3,3-Дифтор-2-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



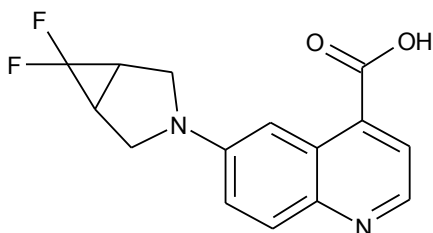
NaOH (146 мг, 3,66 ммоль) додавали в розчин метил-6-(3,3-дифтор-2-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 306 (214 мг, 0,73 ммоль), у MeOH (1,5 мл) і воді (0,5 мл) при 20 °C і реакційну суміш перемішували при 20 °C протягом 1 год. Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску, розбавляли водою і pH доводили до 3 за допомогою водн. розчину HCl (1 М). Реакційну суміш розбавляли водою (50 мл) і промивали за допомогою EtOAc (5×50 мл). Об'єднаний органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,198 г, 97 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 279.

Проміжна сполука 308. трет-Бутил-6-(6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл)хінолін-4-карбоксилат



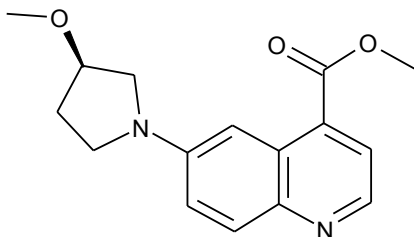
Cs₂CO₃ (132 мг, 0,41 ммоль) додавали в суміш трет-бутил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (50 мг, 0,16 ммоль), гідрохлориду 6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексану (28 мг, 0,18 ммоль), Pd₂(dba)₃ (15 мг, 0,02 ммоль) і XPhos (15 мг, 0,03 ммоль) в 1,4-діоксані (5 мл) при 20 °C і реакційну суміш перемішували при 100 °C протягом 5 год. Реакційну суміш фільтрували через Celite® і фільтрат концентрували за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної TLC (EtOAc:петролейний етер, 2:1), потім обернено-фазової флеш-хроматографії на колонці C18 (градієнт: 0-75 % MeCN у воді) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,137 г) у вигляді неочищеної жовтої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 347.

Проміжна сполука 309. 6-(6,6-Дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл)хінолін-4-карбонова кислота



TFA (5 мл) додавали до перемішаного розчину трет-бутил-6-(6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 308 (123 мг, 0,36 ммоль), у DCM (5 мл) при 15 °C і реакційну суміш перемішували при 15 °C протягом 15 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,198 г, 97 %) у вигляді неочищеної темно-червоної твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 291.

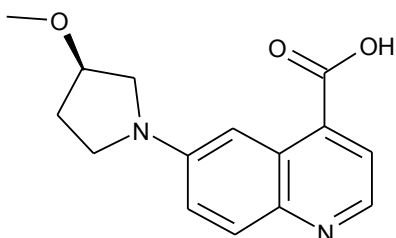
Проміжна сполука 310. Метил-(R)-6-(3-метоксипіролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат



5 Cs_2CO_3 (735 мг, 2,25 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (10 мг, 0,01 ммоль) і XPhos (11 мг, 0,02 ммоль) додавали в розчин метил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (300 мг, 1,13 ммоль) і (R)-3-метоксипіролідину (228 мг, 2,25 ммоль) в 1,4-діоксані (10 мл) і реакційну суміш перемішували при 100 °C протягом 2 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску і неочищений продукт очищали за допомогою препаративної TLC (петролейний етер:EtOAc, 2:1) з одержанням

указаної в заголовку сполуки (0,30 г, 93 %) у вигляді червоного масла, яке тверднуло після відстоювання; MS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 287,1.

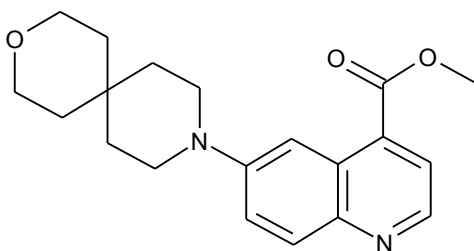
10 Проміжна сполука 311. (R)-6-(3-Метоксипіролідин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



15 LiOH (90 мг, 3,8 ммоль) додавали в розчин метил-(R)-6-(3-метоксипіролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 310 (270 мг, 0,94 ммоль), у THF (0,5 мл) і воді (0,5 мл) і реакційну суміш перемішували при 25 °C протягом 3 год. pH реакційної суміші доводили до 5 за допомогою водн. розчину HCl (2 M) і реакційну суміш концентрували за зниженого тиску з одержанням

указаної в заголовку сполуки (0,20 г, 78 %) у вигляді червоної твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 273.

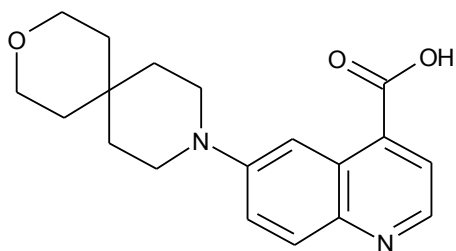
20 Проміжна сполука 312. Метил-6-(3-окса-9-азаспіро[5.5]ундекан-9-іл)хінолін-4-карбоксилат



25 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (52 мг, 0,06 ммоль) додавали в суміш метил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (300 мг, 1,13 ммоль), 3-окса-9-азаспіро[5.5]ундекану (263 мг, 1,69 ммоль), Cs_2CO_3 (735 мг, 2,25 ммоль) і XantPhos (98 мг, 0,17 ммоль) в 1,4-діоксані (15 мл) і реакційну суміш перемішували при 80 °C протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску, розбавляли за допомогою EtOAc і промивали водою. Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й випарювали за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної TLC (петролейний етер:EtOAc, 2:1) з одержанням

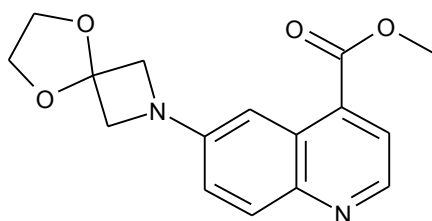
указаної в заголовку сполуки (0,24 г, 62 %) у вигляді жовтої смоли; MS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 341.

30 Проміжна сполука 313. 6-(3-Окса-9-азаспіро[5.5]ундекан-9-іл)хінолін-4-карбонова кислота



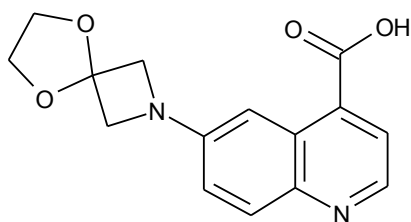
Розчин метил-6-(3-окса-9-азаспіро[5.5]ундекан-9-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 312 (230 мг, 0,68 ммоль), і LiOH (81 мг, 3,4 ммоль) у MeOH (10 мл) і воді (2 мл) перемішували за к. т. протягом 3 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску, і реакційну суміш розбавляли водою, і рН доводили до 6 за допомогою водн. розчину HCl (1 M). Осад збирали за допомогою фільтрування, промивали водою і висушували під вакуумом з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,20 г, 91 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 327.

Проміжна сполука 314. Метил-6-(5,8-діокса-2-азаспіро[3.4]октан-2-іл)хінолін-4-карбоксилат



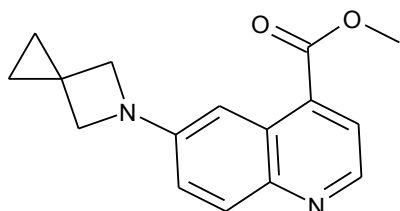
Розчин метил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (400 мг, 1,50 ммоль) в 1,4-діоксані (15 мл) додавали в суміш 5,8-діокса-2-азаспіро[3.4]октану (260 мг, 2,25 ммоль), Pd₂(dba)₃ (14 мг, 0,02 ммоль), XPhos (14 мг, 0,03 ммоль) і Cs₂CO₃ (980 мг, 3,01 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 100 °C протягом 3 год. Реакційну суміш фільтрували через силікагель і фільтрат концентрували за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної TLC (петролейний етер:EtOAc, 2:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,35 г, 78 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 301,1.

Проміжна сполука 315. 6-(5,8-Діокса-2-азаспіро[3.4]октан-2-іл)хінолін-4-карбонова кислота



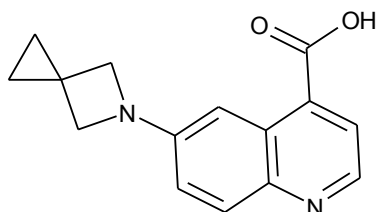
LiOH (115 мг, 4,79 ммоль) додавали до перемішаного розчину метил-6-(5,8-діокса-2-азаспіро[3.4]октан-2-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 314 (360 мг, 1,20 ммоль), у THF (5 мл) і воді (5 мл) і реакційну суміш перемішували при 25 °C протягом 4 год. рН реакційної суміші доводили до 5 за допомогою водн. розчину HCl (2 M) і реакційну суміш концентрували за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,30 г, 87 %) у вигляді червоної твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 287,1.

Проміжна сполука 316. Метил-6-(5-азаспіро[2.3]гексан-5-іл)хінолін-4-карбоксилат



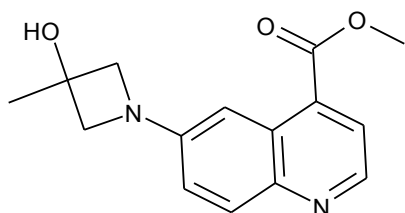
Cs_2CO_3 (612 мг, 1,88 ммоль) додавали в суміш метил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (200 мг, 0,75 ммоль), гідрохлориду 5-азаспіро[2.3]гексану (135 мг, 1,13 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (69 мг, 0,08 ммоль) і XPhos (72 мг, 0,15 ммоль) в 1,4-діоксані (4 мл) при 15 °C і реакційну суміш перемішували при 100 °C протягом 2 год. Реакційну суміш розбавляли за допомогою DCM і розчинник видаляли за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної TLC (петролейний етер:EtOAc, 1:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,189 г, 94 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 269.

Проміжна сполука 317. 6-(5-Азаспіро[2.3]гексан-5-іл)хінолін-4-карбонова кислота



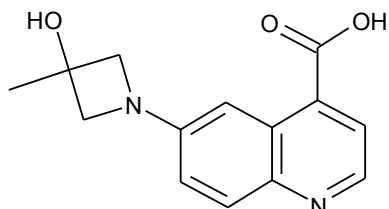
NaOH (140 мг, 3,50 ммоль) додавали в розчин метил-6-(5-азаспіро[2.3]гексан-5-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 316 (188 мг, 0,70 ммоль), у MeOH (1,5 мл) і воді (0,5 мл) при 15 °C і реакційну суміш перемішували при 15 °C протягом 1 год. Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску, розбавляли водою і рН доводили до 3 за допомогою водн. розчину HCl (1 M). Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc (50 мл) і промивали водою (10×50 мл). Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й випарювали за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,327 г) у вигляді оранжевої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 255.

Проміжна сполука 318. Метил-6-(3-гідрокси-3-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат



Cs_2CO_3 (1,30 г, 4,01 ммоль) додавали в суміш гідрохлориду метил-6-бромхінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 422 (303 мг, 1,00 ммоль), гідрохлориду 3-метилазетидин-3-олу (155 мг, 1,25 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (92 мг, 0,10 ммоль) і XPhos (95 мг, 0,20 ммоль) в 1,4-діоксані (7 мл) при 20 °C і реакційну суміш перемішували при 100 °C протягом 2 год. Реакційну суміш фільтрували і фільтрат концентрували за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної TLC (EtOAc:петролейний етер, 10:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,193 г, 71 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 273.

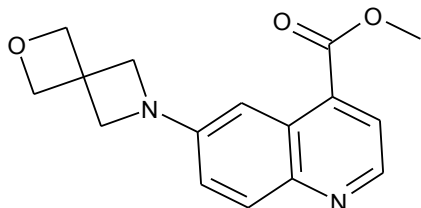
Проміжна сполука 319. 6-(3-Гідрокси-3-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



Розчин NaOH (110 мг, 2,75 ммоль) у воді (4 мл) повільно додавали до перемішаного розчину метил-6-(3-гідрокси-3-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 318 (150 мг, 0,55 ммоль), у MeOH (12 мл), охолодженого до 0 °C, і реакційну суміш перемішували при 20 °C протягом 1 год. рН реакційної суміші доводили до 6 за допомогою водн. розчину HCl (2 M) і суміш екстрагували за допомогою EtOAc (5×75 мл). Об'єднаний органічний шар промивали водою (3×50 мл), висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й

випарювали за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,095 г, 67 %) у вигляді жовтого масла, яке тверднуло після відстоювання; MS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ 259.

Проміжна сполука 320. Метил-6-(2-окса-6-азаспіро[3.3]гептан-6-іл)хінолін-4-карбоксилат



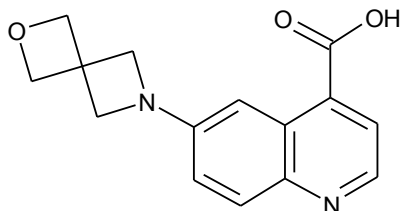
5

CS_2CO_3 (1,53 г, 4,70 ммоль) додавали в суміш метил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (500 мг, 1,88 ммоль), оксалату 2-окса-6-азаспіро[3.3]гептану (462 мг, 2,44 ммоль) і RuPhos Pd G3 (157 мг, 0,19 ммоль) в 1,4-діоксані (15 мл) при 28 °C і реакційну суміш перемішували при 100 °C протягом 4 год. Реакційну суміш фільтрували через Celite® і фільтрат концентрували за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної TLC (DCM:MeOH, 10:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,254 г, 48 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ 285.

10

Проміжна сполука 321. 6-(2-Окса-6-азаспіро[3.3]гептан-6-іл)хінолін-4-карбонова кислота

15

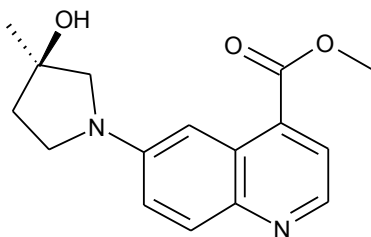


Розчин NaOH (196 мг, 4,90 ммоль) у воді (3 мл) повільно додавали до перемішуваної суспензії метил-6-(2-окса-6-азаспіро[3.3]гептан-6-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 320 (232 мг, 0,82 ммоль), у MeOH (12 мл), охолодженої до 0 °C, і реакційну суміш перемішували при 25 °C протягом 1 год. Реакційну суміш розбавляли водою (20 мл), pH доводили до 6 за допомогою водн. розчину HCl (2 M) і реакційну суміш екстрагували за допомогою EtOAc (6×100 мл). Об'єднаний органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й випарювали за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,19 г, 86 %) у вигляді червоної твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ 271.

20

25

Проміжна сполука 322. Метил-(R)-6-(3-гідрокси-3-метилпіролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат

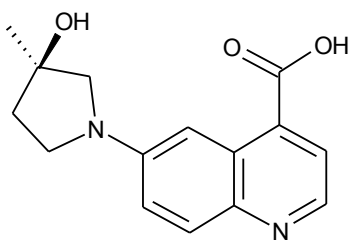


30

$Pd_2(dba)_3$ (52 мг, 0,06 ммоль) додавали в суміш метил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (300 мг, 1,13 ммоль), (R)-3-метилпіролідин-3-олу (228 мг, 2,25 ммоль), XPhos (81 мг, 0,17 ммоль) і CS_2CO_3 (735 мг, 2,25 ммоль) в 1,4-діоксані (15 мл) і реакційну суміш перемішували при 100 °C протягом 3 год. Реакційну суміш фільтрували і фільтрат концентрували під вакуумом. Залишок розбавляли за допомогою EtOAc і промивали водою. Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й випарювали за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної TLC (петролейний етер:EtOAc, 1:3) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,28 г, 87 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ 287.

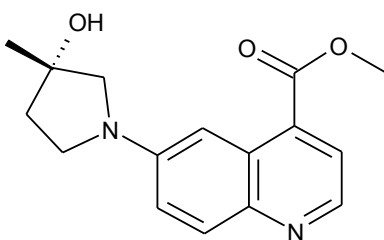
35

Проміжна сполука 323. (R)-6-(3-Гідрокси-3-метилпіролідин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



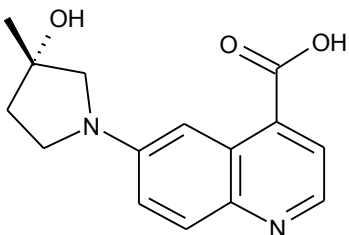
Розчин метил-(R)-6-(3-гідрокси-3-метилпіролідін-1-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 322 (280 мг, 0,98 ммоль), і LiOH (94 мг, 3,91 ммоль) у MeOH (10 мл) і воді (2 мл) перемішували за к. т. протягом 1 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску. Залишок розбавляли водою і рН доводили до 6 за допомогою водн. розчину HCl (1 M). Осад збирали за допомогою фільтрування, промивали водою і висушували під вакуумом з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,22 г, 83 %) у вигляді оранжевої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 273.

Проміжна сполука 324. Метил-(S)-6-(3-гідрокси-3-метилпіролідін-1-іл)хінолін-4-карбоксилат



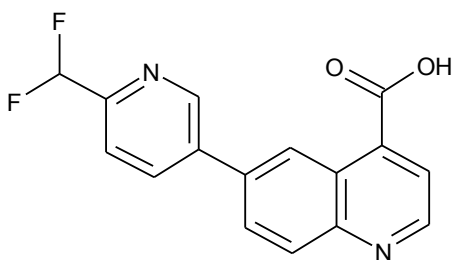
Pd₂(dba)₃ (52 мг, 0,06 ммоль) додавали в суміш метил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (300 мг, 1,13 ммоль), гідрохлориду (S)-3-метилпіролідін-3-олу (233 мг, 1,69 ммоль), XPhos (81 мг, 0,17 ммоль) і Cs₂CO₃ (1,10 г, 3,38 ммоль) в 1,4-діоксані (10 мл) і реакційну суміш перемішували при 100 °C протягом 2 год. Реакційну суміш фільтрували і фільтрат концентрували за зниженого тиску. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc і промивали водою. Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної TLC (петролейний етер:EtOAc, 1:3) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,26 г, 81 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 287.

Проміжна сполука 325. (S)-6-(3-Гідрокси-3-метилпіролідін-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



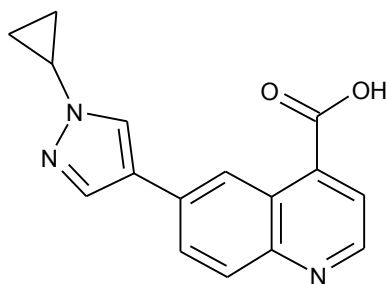
Розчин метил-(S)-6-(3-гідрокси-3-метилпіролідін-1-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 324 (250 мг, 0,87 ммоль), і LiOH (63 мг, 2,6 ммоль) у MeOH (10 мл) і воді (2 мл) перемішували за к. т. протягом 2 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску. Реакційну суміш розбавляли водою і рН доводили до 6 за допомогою водн. розчину HCl (1 M). Осад збирали за допомогою фільтрування, промивали водою і висушували під вакуумом з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,21 г, 88 %) у вигляді оранжевої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 273.

Проміжна сполука 326. 6-(6-(Дифторметил)піридин-3-іл)хінолін-4-карбонова кислота



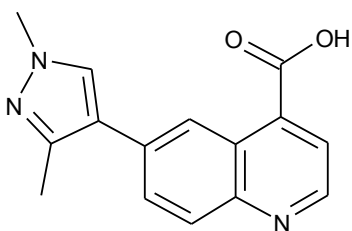
Суміш 6-(дифторметил)піридин-3-іл)боронової кислоти (103 мг, 0,60 ммоль), 6-бромхінолін-4-карбонової кислоти (150 мг, 0,60 ммоль), Cs_2CO_3 (388 мг, 1,19 ммоль) і $\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$ (58 мг, 0,09 ммоль) в 1,4-діоксані (4,8 мл) і воді (1,2 мл) перемішували за к. т. протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску, розбавляли водою і рН доводили до 2 за допомогою водн. розчину HCl (1 М). Осад відфільтровували, промивали діетиловим етером і висушували під вакуумом з одержанням указаної в заголовку сполуки (143 мг, 80 %); MS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 301,1.

Проміжна сполука 327. 6-(1-Циклопропіл-1H-піразол-4-іл)хінолін-4-карбонова кислота



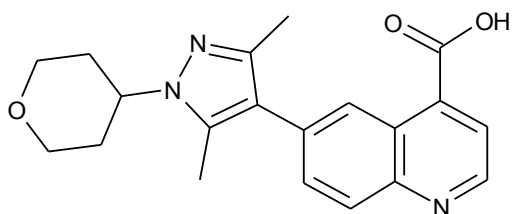
Суміш 6-бромхінолін-4-карбонової кислоти (150 мг, 0,60 ммоль), (1-циклопропіл-1H-піразол-4-іл)боронової кислоти (136 мг, 0,89 ммоль), Cs_2CO_3 (388 мг, 1,19 ммоль) і $\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$ (58 мг, 0,09 ммоль) в 1,4-діоксані (4,8 мл) і воді (1,2 мл) перемішували за к. т. протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску, розбавляли водою і рН доводили до 2 за допомогою водн. розчину HCl (1 М). Осад відфільтровували, промивали діетиловим етером і висушували під вакуумом з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,124 г, 75 %); MS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 280,1.

Проміжна сполука 328. 6-(1,3-Диметил-1H-піразол-4-іл)хінолін-4-карбонова кислота



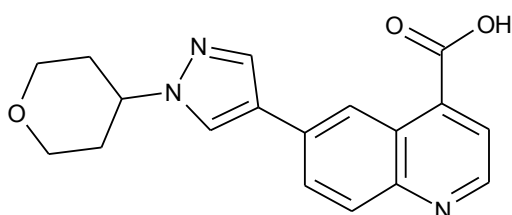
Суміш 1,3-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу (0,448 г, 2,02 ммоль), 6-бромхінолін-4-карбонової кислоти (0,508 г, 2,02 ммоль), Cs_2CO_3 (1,31 г, 4,03 ммоль) і $\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$ (0,131 г, 0,20 ммоль) в 1,4-діоксані (10 мл) і воді (2,5 мл) перемішували протягом ночі. Додавали $\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$ (25 мг, 0,04 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 6 год. Додавали $\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$ (25 мг, 0,04 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 4 днів. Реакційну суміш розбавляли декількома мл DMSO і випарювали за зниженого тиску та неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod E (градієнт: 0-30 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,314 г, 58 %); MS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 268.

Проміжна сполука 329. 6-(3,5-Диметил-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1H-піразол-4-іл)хінолін-4-карбонова кислота



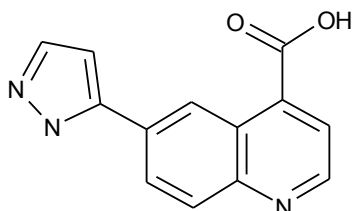
Суміш 3,5-диметил-1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразолу (68 мг, 0,22 ммоль), 6-бромхінолін-4-карбонової кислоти (56 мг, 0,22 ммоль), Cs₂CO₃ (145 мг, 0,44 ммоль) і Pd(dtbpf)Cl₂ (14 мг, 0,02 ммоль) в 1,4-діоксані (1 мл) і воді (0,25 мл) перемішували протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли декількома мл DMSO і випарювали за зниженого тиску та неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod E (градієнт: 5-45 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (40 мг, 51 %); MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 352.

Проміжна сполука 330. 6-(1-(Тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1Н-піразол-4-іл)хінолін-4-карбонова кислота



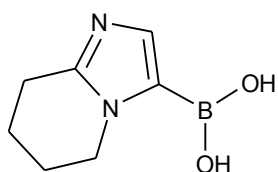
Суміш (1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1Н-піразол-4-іл)боронової кислоти (40 мг, 0,21 ммоль), 6-бромхінолін-4-карбонової кислоти (52 мг, 0,21 ммоль), Cs₂CO₃ (134 мг, 0,41 ммоль) і Pd(dtbpf)Cl₂ (13 мг, 0,02 ммоль) в 1,4-діоксані (1 мл) і воді (0,25 мл) перемішували протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли декількома мл DMSO і випарювали за зниженого тиску та неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod E (градієнт: 5-45 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (26 мг, 39 %); MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 324.

Проміжна сполука 331. 6-(1-Метил-1Н-піразол-5-іл)хінолін-4-карбонова кислота



Суміш 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразолу (41 мг, 0,20 ммоль), 6-бромхінолін-4-карбонової кислоти (50 мг, 0,20 ммоль), Cs₂CO₃ (194 мг, 0,60 ммоль) і Pd(dtbpf)Cl₂ (22 мг, 0,03 ммоль) в 1,4-діоксані (1 мл) і воді (0,25 мл) перемішували протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли декількома мл DMSO і випарювали за зниженого тиску та неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod E (градієнт: 0-30 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (29 мг, 58 %); MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 254.

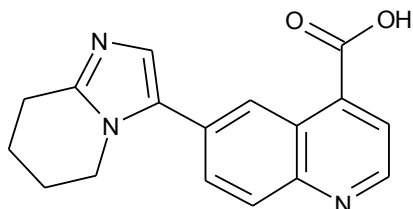
Проміжна сполука 332. (5,6,7,8-Тетрагідроімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)боронова кислота



Розчин n-BuLi (280 мл, 0,69 моль, 2,5 М у гексані) додавали за допомогою канюлі в розчин 5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піридину в THF при -60°C і протягом 20 хв. Реакційну суміш перемішували за к. т. протягом 30 хв., і потім охолоджували до -60°C, і додавали по краплях в

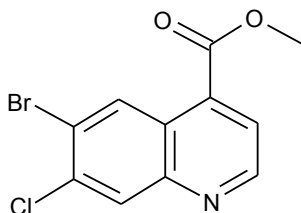
розчин $\text{B}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O})_3$ (150 г, 0,7 моль). Реакційну суміш перемішували за к. т. протягом 6 год. і потім гасили за допомогою додавання водн. розчину HCl (1 М). Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску і рН доводили до 2 за допомогою водн. розчину HCl (1 М). Реакційну суміш фільтрували й осад на фільтрі промивали за допомогою EtOAc і висушували під вакуумом з одержанням указаної в заголовку сполуки (54 г, 57 %); MS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 167,1.

Проміжна сполука 333. 6-(5,6,7,8-Тетрагідроімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-4-карбонова кислота



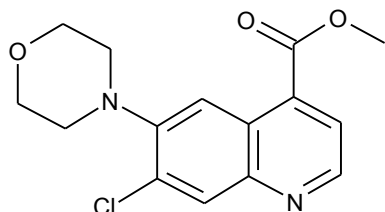
Суміш (5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)боронової кислоти, проміжної сполуки 332 (37 мг, 0,22 ммоль), 6-бромхінолін-4-карбонової кислоти (56 мг, 0,22 ммоль), Cs_2CO_3 (145 мг, 0,44 ммоль) і $\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$ (14 мг, 0,02 ммоль) в 1,4-діоксані (1 мл) і воді (0,25 мл) перемішували протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли декількома мл DMSO і випарювали за зниженого тиску й неочищену сполуку очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod E (градієнт: 0-45 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (25 мг, 38 %); MS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 294.

Проміжна сполука 334. Метил-6-бром-7-хлорхінолін-4-карбоксилат



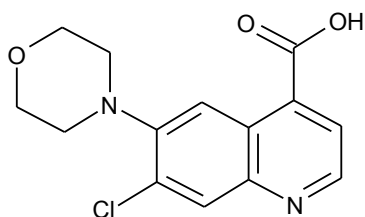
SOCl_2 (410 мкл, 5,62 ммоль) повільно додавали в розчин 6-бром-7-хлорхінолін-4-карбонової кислоти (322 мг, 1,12 ммоль) у MeOH (10 мл) при 20 °С і реакційну суміш перемішували при 60 °С протягом 4 год. Реакційну суміш розбавляли за допомогою DCM (75 мл) і послідовно промивали водою (20 мл) і насич. сольовим розчином (20 мл, водн.). Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й випарювали за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної TLC (DCM:MeOH, 40:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,188 г, 56 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 301,9.

Проміжна сполука 335. Метил-7-хлор-6-морфолінохінолін-4-карбоксилат



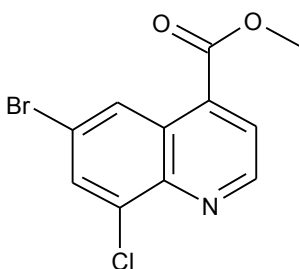
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (46 мг, 0,05 ммоль) додавали в суспензію метил-6-бром-7-хлорхінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 334 (150 мг, 0,50 ммоль), морфоліну (217 мг, 2,50 ммоль), Cs_2CO_3 (22 мг, 0,07 ммоль) і XantPhos (58 мг, 0,10 ммоль) в 1,4-діоксані (15 мл) при 20 °С і реакційну суміш перемішували при 100 °С протягом 5 год. Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску, розбавляли за допомогою EtOAc (75 мл) і послідовно промивали водою (15 мл) і насич. сольовим розчином (15 мл, водн.). Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й випарювали за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної TLC (DCM:MeOH, 40:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,074 г, 48 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 307,0.

Проміжна сполука 336. 7-Хлор-6-морфолінохінолін-4-карбонова кислота



5 NaOH (46 мг, 1,1 ммоль) додавали в розчин метил-7-хлор-6-морфолінохінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 335 (70 мг, 0,23 ммоль), у MeOH (9 мл) і воді (1 мл) при 20 °С і реакційну суміш перемішували при 25 °С протягом 3 год. рН реакційної суміші доводили до 3 із застосуванням водн. розчину HCl (2 М, 15 мл). Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску, розбавляли за допомогою EtOAc (20 мл) і промивали водою (10 мл). Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,060 г, 90 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 292,9.

Проміжна сполука 337. Метил-6-бром-8-хлорхінолін-4-карбоксилат

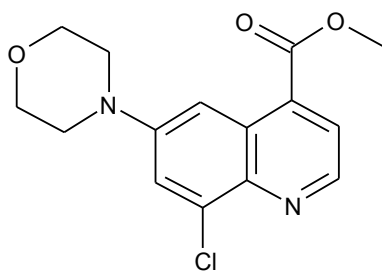


15

SOCl₂ (159 мкл, 2,18 ммоль) повільно додавали в розчин 6-бром-8-хлорхінолін-4-карбонової кислоти (125 мг, 0,44 ммоль) у MeOH (10 мл) при 20 °С і реакційну суміш перемішували при 60 °С протягом 3 год. Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску, розбавляли за допомогою EtOAc (50 мл) і послідовно промивали водою (15 мл) і насич. сольовим розчином (15 мл). Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної TLC (EtOAc:петролейний етер, 1:5) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,10 г, 76 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 301,9.

20

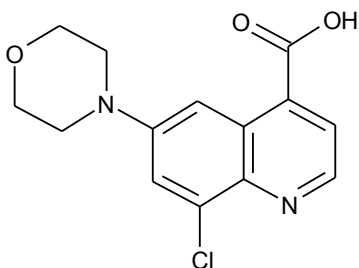
Проміжна сполука 338. Метил-8-хлор-6-морфолінохінолін-4-карбоксилат



30 Pd₂(dba)₃ (30 мг, 0,03 ммоль) додавали в суспензію метил-6-бром-8-хлорхінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 337 (100 мг, 0,33 ммоль), морфоліну (145 мг, 1,66 ммоль), XantPhos (38 мг, 0,07 ммоль) і Cs₂CO₃ (217 мг, 0,67 ммоль) в 1,4-діоксані (15 мл) при 20 °С і реакційну суміш перемішували при 100 °С протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску, розбавляли за допомогою EtOAc (50 мл) і послідовно промивали насич. сольовим розчином (15 мл) і водою (15 мл). Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної TLC (EtOAc:петролейний етер, 1:5) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,082 г, 80 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 307.

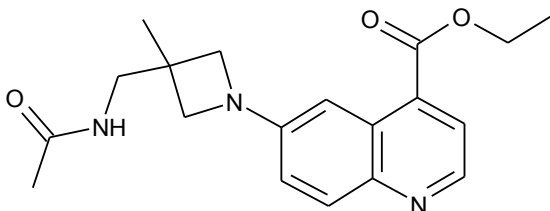
35

Проміжна сполука 339. 8-Хлор-6-морфолінохінолін-4-карбонова кислота



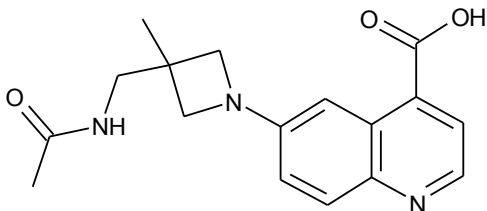
Розчин NaOH (52 мг, 1,3 ммоль) у воді (3 мл) додавали до перемішаного розчину метил-8-хлор-6-морфолінохінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 338 (80 мг, 0,26 ммоль), у MeOH (9 мл) при 20 °С і реакційну суміш перемішували при 25 °С протягом 2 год. рН реакційної суміші доводили до 4 за допомогою водн. розчину HCl (2 М). Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску, розбавляли за допомогою EtOAc (50 мл) і послідовно промивали насич. сольовим розчином (20 мл) і водою (15 мл). Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,070 г, 92 %) у вигляді червоної твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 293,0.

Проміжна сполука 340. Етил-6-(3-(ацетамідометил)-3-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат



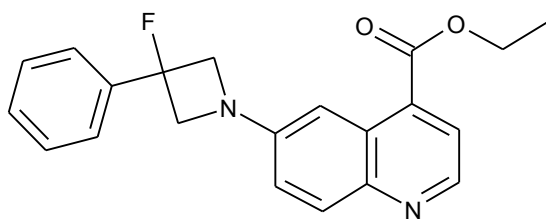
У флакон об'ємом 5 мл відбирали наважку етил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (100 мг, 0,36 ммоль), гідрохлориду N-((3-метилазетидин-3-іл)метил)ацетаміду (128 мг, 0,71 ммоль), Cs₂CO₃ (465 мг, 1,43 ммоль), XPhos (34 мг, 0,07 ммоль) і Pd₂(dba)₃ (33 мг, 0,04 ммоль). Додавали діоксан (2 мл) і реакційну суміш продували за допомогою N₂ (газ) протягом 10 хв. Флакон герметично закривали і реакційну суміш перемішували при 100 °С протягом 2 год. Після охолодження до к. т. додавали воду (10 мл) і DCM (10 мл) і реакційну суміш перемішували, і фільтрували через фазовий сепаратор, і випарювали. Залишок очищали за допомогою прямофазової флеш-хроматографії на силікагелі (градієнт: 20-100 % EtOAc (що містить 5 % 2 М NH₃ в MeOH) у гептані) з одержанням указаної в заголовку сполуки (47 мг, 39 %); MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 342,3.

Проміжна сполука 341. 6-(3-(Ацетамідометил)-3-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



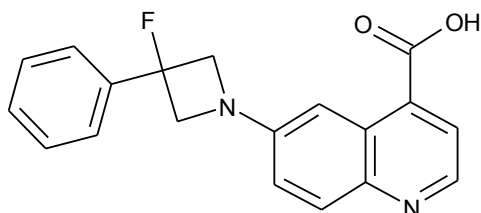
Водн. розчин NaOH (1 М, 264 мкл, 0,26 ммоль, 1 М) додавали в розчин етил-6-(3-(ацетамідометил)-3-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 340 (45 мг, 0,13 ммоль), у MeOH (1,5 мл). Реакційну суміш перемішували при 50 °С протягом 20 хв., потім охолоджували до к. т. Додавали водн. розчин HCl (3,8 М, 87 мкл, 0,33 ммоль, 3,8 М) та реакційну суміш випарювали за зниженого тиску і разом випарювали за зниженого тиску за допомогою EtOH (2×) і MeCN (1×) з одержанням неочищеної вказаної в заголовку сполуки; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 314,2.

Проміжна сполука 342. Етил-6-(3-фтор-3-фенілазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат



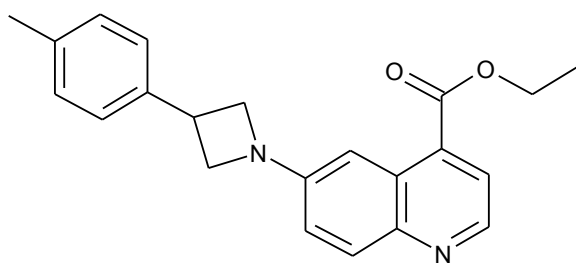
У флакон об'ємом 5 мл відбирали наважку етил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (120 мг, 0,43 ммоль), гідрохлориду 3-фтор-3-фенілазетидину (161 мг, 0,86 ммоль), Cs₂CO₃ (558 мг, 1,71 ммоль), XPhos (41 мг, 0,09 ммоль) і Pd₂(dba)₃ (39 мг, 0,04 ммоль). Додавали діоксан (2 мл) і реакційну суміш продували за допомогою N₂ (газ) протягом 10 хв. Флакон герметично закривали і реакційну суміш перемішували при 100 °С протягом 2 год. Після охолодження до к. т. додавали воду (10 мл) і DCM (10 мл) і реакційну суміш перемішували, фільтрували через фазорозділювач і випарювали за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою прямофазової флеш-хроматографії на силікагелі (градієнт: 5-50 % EtOAc в гептані) з одержанням указаної в заголовку сполуки (26 мг, 17 %); MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 351,3.

Проміжна сполука 343. 6-(3-Фтор-3-фенілазетидин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



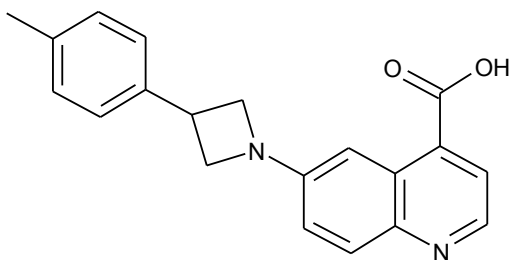
Водн. розчин NaOH (1 М, 143 мкл, 0,14 ммоль) додавали в розчин етил-6-(3-фтор-3-фенілазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 342 (25 мг, 0,07 ммоль), у MeOH (1 мл) і реакційну суміш перемішували при 50 °С протягом 20 хв. та потім охолоджували до к. т. Додавали водн. розчин HCl (3,8 М, 47 мкл, 0,18 ммоль) і реакційну суміш випарювали за зниженого тиску та разом випарювали за зниженого тиску за допомогою EtOH (2×) і MeCN (1×) з одержанням неочищеної вказаної в заголовку сполуки; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ : 323,2.

Проміжна сполука 344. Етил-6-(3-(п-толіл)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат



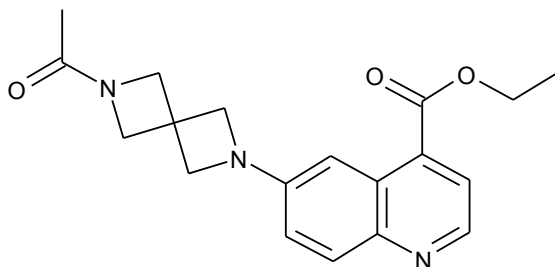
У флакон об'ємом 5 мл відбирали наважку етил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (150 мг, 0,54 ммоль), гідрохлориду 3-(п-толіл)азетидину (148 мг, 0,80 ммоль), Cs₂CO₃ (698 мг, 2,14 ммоль), XPhos (51 мг, 0,11 ммоль) і Pd₂(dba)₃ (49 мг, 0,05 ммоль). Додавали діоксан (2 мл) і реакційну суміш продували за допомогою N₂ (газ) протягом 10 хв. Флакон герметично закривали і реакційну суміш перемішували при 100 °С протягом 3 год. Після охолодження до к. т. додавали воду (10 мл) і DCM (15 мл) і реакційну суміш перемішували, фільтрували через фазорозділювач і випарювали за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою прямофазової флеш-хроматографії на силікагелі (градієнт: 5-50 % EtOAc в гептані) з одержанням указаної в заголовку сполуки (22 мг, 12 %); MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 347,3.

Проміжна сполука 345. 6-(3-(п-Толіл)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



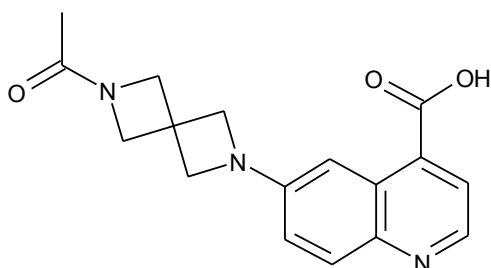
Додавали водн. розчин NaOH (1 М, 115 мкл, 0,12 ммоль) у розчин етил-6-(3-(п-толіл)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 344 (20 мг, 0,06 ммоль), у MeOH (1 мл). Реакційну суміш перемішували при 50 °С протягом 20 хв., потім охолоджували до к. т. Додавали водн. розчин HCl (1 М, 144 мкл, 0,14 ммоль) і реакційну суміш перемішували, випарювали за зниженого тиску і разом випарювали за зниженого тиску за допомогою EtOH (2×) і MeCN (1×) з одержанням неочищеної вказаної в заголовку сполуки; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 319,2.

Проміжна сполука 346. Етил-6-(6-ацетил-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-іл)хінолін-4-карбоксилат



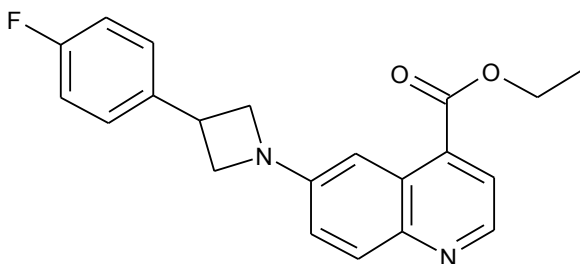
У флакон об'ємом 5 мл відбирали наважку етил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (120 мг, 0,43 ммоль), оксалату 1-(2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-іл)етан-1-ону (148 мг, 0,64 ммоль), Cs₂CO₃ (558 мг, 1,71 ммоль), XPhos (41 мг, 0,09 ммоль) і Pd₂(dba)₃ (39 мг, 0,04 ммоль). Додавали діоксан (2,5 мл) і реакційну суміш продували за допомогою N₂ (газ) протягом 10 хв. Флакон герметично закривали і реакційну суміш перемішували при 100 °С протягом 3 год. Після охолодження до к. т. додавали воду (10 мл) і DCM (15 мл) і реакційну суміш перемішували, фільтрували через фазорозділювач і випарювали за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою прямофазової флеш-хроматографії на силікагелі (градієнт: 25-100 % EtOAc (що містить 5 % 2 М NH₃ в MeOH) в гептані) з одержанням вказаної в заголовку сполуки (120 мг, 83 %); MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 340,29.

Проміжна сполука 347. 6-(6-Ацетил-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-іл)хінолін-4-карбонова кислота



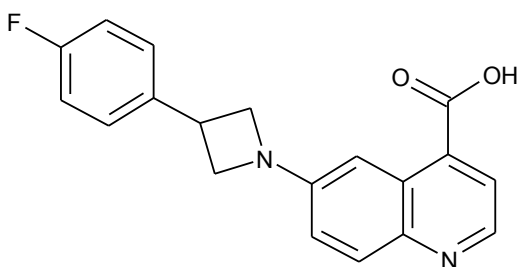
Водн. розчин NaOH (1 М, 707 мкл, 0,71 ммоль) додавали в розчин етил-6-(6-ацетил-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 346 (120 мг, 0,35 ммоль), у MeOH (4 мл). Реакційну суміш перемішували при 50 °С протягом 20 хв. і потім охолоджували до к. т. Додавали водн. розчин HCl (1 М, 884 мкл, 0,88 ммоль) і реакційну суміш перемішували, випарювали за зниженого тиску і разом випарювали за зниженого тиску за допомогою EtOH (2×) і MeCN (1×) з одержанням неочищеної вказаної в заголовку сполуки; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 312,2.

Проміжна сполука 348. Етил-6-(3-(4-фторфеніл)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат



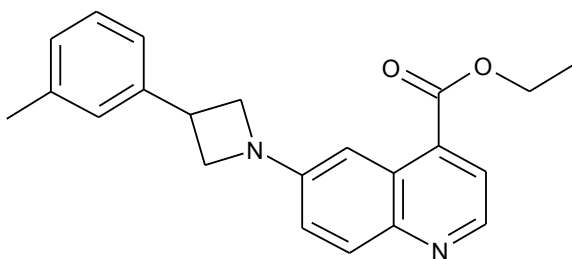
У флакон об'ємом 5 мл відбирали наважку етил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (120 мг, 0,43 ммоль), гідрохлориду 3-(4-фторфеніл)-азетидину (121 мг, 0,64 ммоль), Cs₂CO₃ (558 мг, 1,71 ммоль), XPhos (41 мг, 0,09 ммоль) і Pd₂(dba)₃ (39 мг, 0,04 ммоль). Додавали толуол (2,5 мл) і реакційну суміш продували за допомогою N₂ (газ) протягом 10 хв. Флакон герметично закривали і реакційну суміш перемішували при 110 °С протягом 2 год. Після охолодження до к. т. додавали воду (10 мл) і DCM (15 мл) і реакційну суміш перемішували, фільтрували через фазорозділювач і випарювали за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою прямофазової флеш-хроматографії на силікагелі (градієнт: 5-50 % EtOAc в гептані) з одержанням указаної в заголовку сполуки (130 мг, 87 %); MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 351,2.

Проміжна сполука 349. 6-(3-(4-Фторфеніл)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



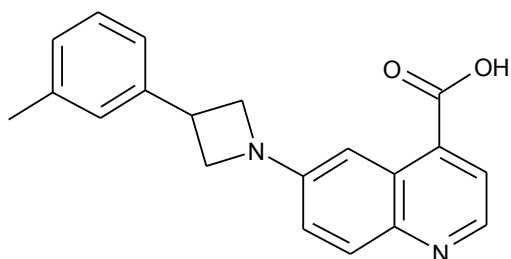
Водн. розчин NaOH (1 М, 685 мкл, 0,68 ммоль) додавали в розчин етил-6-(3-(4-фторфеніл)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 348 (120 мг, 0,34 ммоль), у MeOH (4 мл). Реакційну суміш перемішували при 50 °С протягом 20 хв., потім охолоджували до к. т. Додавали водн. розчин HCl (1 М, 856 мкл, 0,86 ммоль) і реакційну суміш перемішували, випарювали за зниженого тиску і разом випарювали за зниженого тиску за допомогою EtOH (2×) і MeCN (1×) з одержанням неочищеної вказаної в заголовку сполуки; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 323,19.

Проміжна сполука 350. Етил-6-(3-(м-толіл)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат



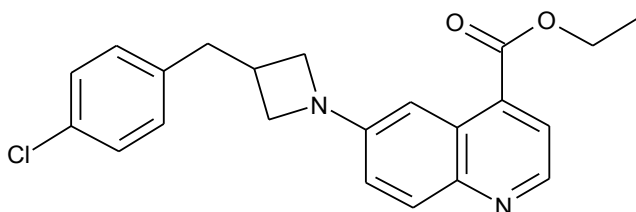
У флакон об'ємом 5 мл відбирали наважку етил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (120 мг, 0,43 ммоль), гідрохлориду 3-(м-толіл)азетидину (118 мг, 0,64 ммоль), Cs₂CO₃ (558 мг, 1,71 ммоль), XPhos (41 мг, 0,09 ммоль) і Pd₂(dba)₃ (39 мг, 0,04 ммоль). Додавали толуол (2,5 мл) і реакційну суміш продували за допомогою N₂ (газ) протягом 10 хв. Флакон герметично закривали і реакційну суміш перемішували при 100 °С протягом 3 год. Після охолодження до к. т. додавали воду (10 мл) і DCM (15 мл) і реакційну суміш перемішували, фільтрували через фазорозділювач і випарювали за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою прямофазової флеш-хроматографії на силікагелі (градієнт: 5-50 % EtOAc в гептані) з одержанням указаної в заголовку сполуки (128 мг, 86 %); MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 347,36.

Проміжна сполука 351. 6-(3-(м-Толіл)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



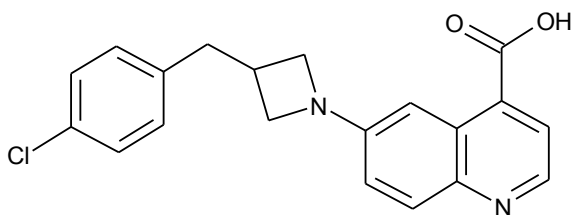
5 Водн. розчин NaOH (1 М, 687 мкл, 0,69 ммоль) додавали в розчин етил-6-(3-(м-толіл)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 350 (119 мг, 0,34 ммоль), у MeOH (4 мл). Реакційну суміш перемішували при 50 °С протягом 20 хв., потім охолоджували до к. т. Додавали водн. розчин HCl (1 М, 859 мкл, 0,86 ммоль) і реакційну суміш перемішували, випарювали за зниженого тиску і разом випарювали за зниженого тиску за допомогою EtOH (2×), MeCN (1×) з одержанням неочищеної вказаної в заголовку сполуки; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 319,2.

Проміжна сполука 352. Етил-6-(3-(4-хлорбензил)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат



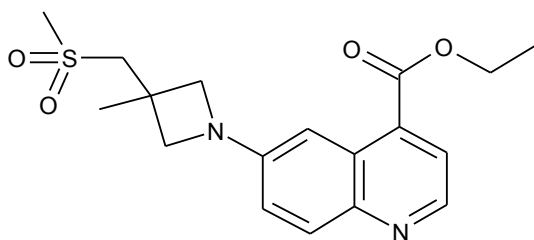
15 У флакон об'ємом 5 мл відбирали наважку етил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (100 мг, 0,36 ммоль), гідрохлориду 3-(4-хлорбензил)азетидину (117 мг, 0,54 ммоль), Cs₂CO₃ (465 мг, 1,43 ммоль), XPhos (34 мг, 0,07 ммоль) і Pd₂(dba)₃ (33 мг, 0,04 ммоль). Додавали толуол (2 мл) і реакційну суміш продували за допомогою N₂ (газ) протягом 10 хв. Флакон герметично закривали і реакційну суміш перемішували при 110 °С протягом 1 год. Після охолодження до к. т. додавали воду (10 мл) і DCM (15 мл) і реакційну суміш перемішували, фільтрували через фазорозділювач і випарювали за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою прямофазової флеш-хроматографії на силікагелі (градієнт: 5-50 % EtOAc в гептані) з одержанням вказаної в заголовку сполуки (110 мг, 81 %); MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 381,22.

25 Проміжна сполука 353. 6-(3-(4-Хлорбензил)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



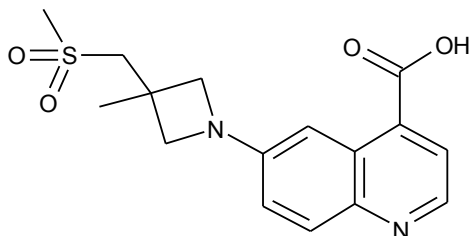
30 Водн. розчин NaOH (1 М, 525 мкл, 0,53 ммоль) додавали в розчин етил-6-(3-(4-хлорбензил)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 352 (100 мг, 0,26 ммоль), у MeOH (3 мл). Реакційну суміш перемішували при 50 °С протягом 20 хв., потім охолоджували до к. т. Додавали водн. розчин HCl (1 М, 656 мкл, 0,66 ммоль) і реакційну суміш перемішували, випарювали за зниженого тиску і разом випарювали за зниженого тиску за допомогою EtOH (2×) і MeCN (1×) з одержанням неочищеної вказаної в заголовку сполуки; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 353,2.

35 Проміжна сполука 354. Етил-6-(3-метил-3-((метилсульфоніл)метил)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат



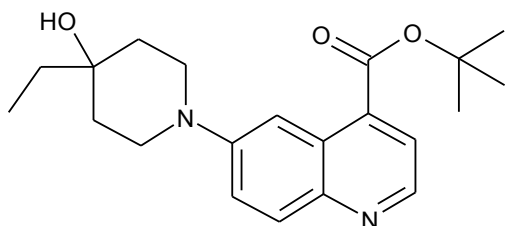
У флакон об'ємом 5 мл відбирали наважку етил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (100 мг, 0,36 ммоль), гідрохлориду 3-метил-3-((метилсульфоніл)метил)азетидину (143 мг, 0,71 ммоль), Cs₂CO₃ (465 мг, 1,43 ммоль), XPhos (34 мг, 0,07 ммоль) і Pd₂(dba)₃ (33 мг, 0,04 ммоль). Додавали діоксан (2 мл) і реакційну суміш продували за допомогою N₂ (газ) протягом 10 хв. Флакон герметично закривали і реакційну суміш перемішували при 100 °С протягом 2 год. Після охолодження до к. т. додавали воду (10 мл) і DCM (10 мл) і реакційну суміш перемішували, фільтрували через фазорозділювач і випарювали за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою прямофазової флеш-хроматографії на силікагелі (градієнт: 10-100 % EtOAc в гептані) з одержанням указаної в заголовку сполуки (77 мг, 60 %); MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 363,21.

Проміжна сполука 355. 6-(3-Метил-3-((метилсульфоніл)метил)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



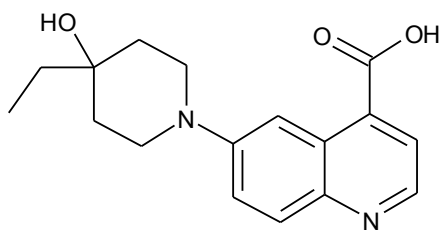
Водн. розчин NaOH (1 М, 386 мкл, 0,39 ммоль) додавали в розчин етил-6-(3-метил-3-((метилсульфоніл)метил)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 354 (70 мг, 0,19 ммоль), у MeOH (2 мл). Реакційну суміш перемішували при 50 °С протягом 20 хв., потім охолоджували до к. т. Додавали водн. розчин HCl (3,8 М, 127 мкл, 0,48 ммоль) і реакційну суміш перемішували, випарювали за зниженого тиску і разом випарювали за зниженого тиску за допомогою EtOH (2×) і MeCN (1×) з одержанням неочищеної вказаної в заголовку сполуки MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 335,1.

Проміжна сполука 356. трет-Бутил-6-(4-етил-4-гідроксипіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат



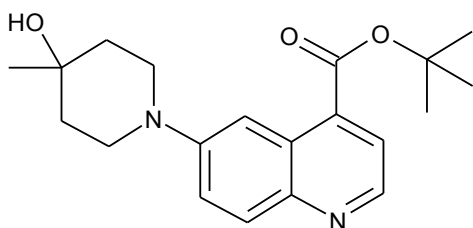
Cs₂CO₃ (206 мг, 0,63 ммоль) додавали в суміш трет-бутил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (150 мг, 0,49 ммоль), гідрохлориду 4-етилпіперидин-4-олу (105 мг, 0,63 ммоль), XPhos (46 мг, 0,10 ммоль) і Pd₂(dba)₃ (45 мг, 0,05 ммоль) в 1,4-діоксані (10 мл) і реакційну суміш перемішували при 100 °С протягом 15 год. Додавали гідрохлорид 4-етилпіперидин-4-олу (105 мг, 0,63 ммоль), Cs₂CO₃ (206 мг, 0,63 ммоль), XPhos (46 мг, 0,10 ммоль) і Pd₂(dba)₃ (45 мг, 0,05 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 100 °С додатково протягом 24 год. Реакційну суміш фільтрували і фільтрат концентрували за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (EtOAc:петролейний етер; 3:2) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,147 г, 85 %) у вигляді коричневої смоли; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 357.

Проміжна сполука 357. 6-(4-Етил-4-гідроксипіперидин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



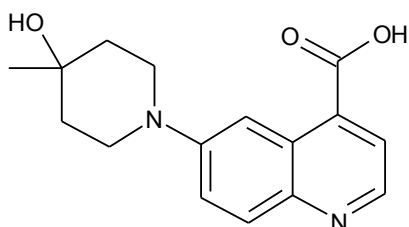
5 HCl в 1,4-діоксані (4 М, 5 мл) додавали до перемішаного розчину трет-бутил-6-(4-етил-4-гідроксипіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 356 (130 мг, 0,36 ммоль), в 1,4-діоксані (5 мл) і реакційну суміш перемішували при 50 °С протягом 15 год. Леткі речовини видаляли за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,105 г, 96 %) у вигляді червоної твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ 301.

Проміжна сполука 358. трет-Бутил-6-(4-гідрокси-4-метилпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат



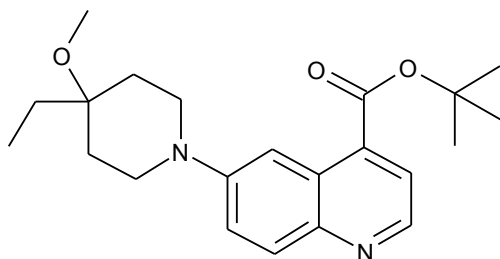
15 CS_2CO_3 (793 мг, 2,43 ммоль) додавали до перемішаного розчину трет-бутил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (250 мг, 0,81 ммоль), 4-метилпіперидин-4-олу (140 мг, 1,22 ммоль), XPhos (58 мг, 0,12 ммоль) і $Pd_2(dba)_3$ (74 мг, 0,08 ммоль) в 1,4-діоксані (10 мл) і перемішували при 80 °С протягом 2 год. Леткі речовини видаляли за зниженого тиску, розбавляли за допомогою EtOAc і промивали за допомогою H_2O . Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й випарювали. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (EtOAc:петролейний етер; 1:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,20 г, 72 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ 343.

Проміжна сполука 359. 6-(4-Гідрокси-4-метилпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



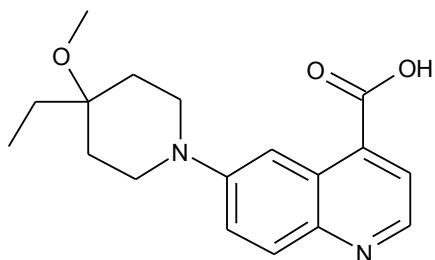
25 Розчин DCM (6 мл) і TFA (3 мл) додавали в трет-бутил-6-(4-гідрокси-4-метилпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат, проміжну сполуку 358 (100 мг, 0,29 ммоль), і перемішували за к. т. протягом 2 год. Леткі речовини видаляли за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,084 г, 100 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ 287.

Проміжна сполука 360. трет-Бутил-6-(4-етил-4-метоксипіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат



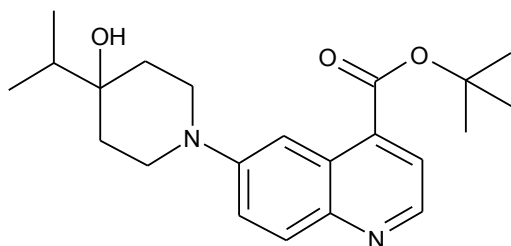
Cs_2CO_3 (634 мг, 1,95 ммоль) додавали в суміш трет-бутил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (200 мг, 0,65 ммоль), гідрохлориду 4-етил-4-метоксипіперидину (128 мг, 0,71 ммоль), XPhos (93 мг, 0,19 ммоль) і $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (59 мг, 0,06 ммоль) в 1,4-діоксані (10 мл) і перемішували при 80 °C протягом 20 год. Леткі речовини видаляли за зниженого тиску, розбавляли за допомогою EtOAc (20 мл) і промивали за допомогою H_2O (20 мл). Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й випарювали. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (EtOAc:петролейний етер; 1:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,20 г, 83 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 371.

Проміжна сполука 361. 6-(4-Етил-4-метоксипіперидин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



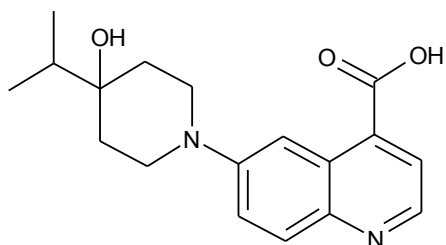
Розчин DCM (10 мл) і TFA (3 мл) додавали в трет-бутил-6-(4-етил-4-метоксипіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат, проміжну сполуку 360 (100 мг, 0,29 ммоль), і перемішували за к. т. протягом 5 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску і тверду речовину додатково висушували під вакуумом з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,085 г, 100 %) у вигляді твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 315.

Проміжна сполука 362. трет-Бутил-6-(4-гідрокси-4-ізопропілпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат



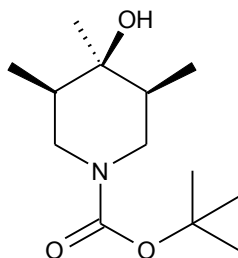
Cs_2CO_3 (275 мг, 0,84 ммоль) додавали в суміш трет-бутил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (200 мг, 0,65 ммоль), 4-ізопропілпіперидин-4-олу (121 мг, 0,84 ммоль), XPhos (62 мг, 0,13 ммоль) і $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (59 мг, 0,06 ммоль) в 1,4-діоксані (10 мл) і перемішували при 100 °C протягом 15 год. Реакційну суміш фільтрували, фільтрат концентрували за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (EtOAc:петролейний етер; 3:2) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,209 г, 87 %) у вигляді коричневої смоли; MS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 371.

Проміжна сполука 363. 6-(4-Гідрокси-4-ізопропілпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



HCl в 1,4-діоксані (4 M, 5 мл) повільно додавали до перемішаного розчину трет-бутил-6-(4-гідрокси-4-ізопропілпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 362 (185 мг, 0,50 ммоль), в 1,4-діоксані (5 мл) при 28 °C і реакційну суміш перемішували при 50 °C протягом 15 год. Леткі речовини видаляли за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,155 г, 91 %) у вигляді червоної твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 315.

Проміжна сполука 364. трет-Бутил-(3R,4s,5S)-4-гідрокси-3,4,5-триметилпіперидин-1-карбоксилат



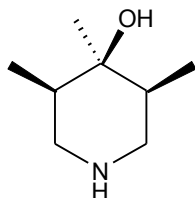
5

MeMgBr (120 мл, 360 ммоль) повільно додавали до перемішаного розчину трет-бутил-(3R,5S)-3,5-диметил-4-оксопіперидин-1-карбоксилату (30,8 г, 136 ммоль) у THF (500 мл) при 0 °С. Забезпечували повернення температури реакційної суміші до к. т. і її перемішували протягом ночі. Реакцію гасили за допомогою насич. розчину NH₄Cl (водн.) і екстрагували за допомогою EtOAc (3×400 мл). Об'єднані органічні шари концентрували з одержанням указаної в заголовку сполуки (33 г, 100 %) у вигляді білої твердої речовини; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 3,95-3,55 (m, 2 H), 2,80 - 2,55 (m, 2H), 1,58-1,50 (m, 2 H), 1,50 (s, 9 H), 1,18 (s, 3 H), 0,92-0,90 (m, 6 H).

10

Проміжна сполука 365. (3R,4s,5S)-3,4,5-Триметилпіперидин-4-ол

15

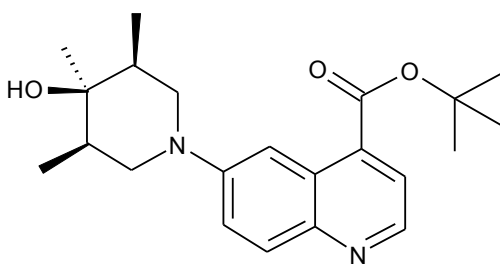


20

Метанольний розчин HCl (400 мл) додавали в розчин трет-бутил-(3R,4s,5S)-4-гідрокси-3,4,5-триметилпіперидин-1-карбоксилату, проміжної сполуки 364 (33 г, 0,23 моль), у MeOH (100 мл). Реакційну суміш перемішували за к. т. протягом 5 год. і потім концентрували з одержанням указаної в заголовку сполуки (24,5 г, 100 %) у вигляді білої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 144,1.

Проміжна сполука 366. трет-Бутил-6-((3R,4s,5S)-4-гідрокси-3,4,5-триметилпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат

25

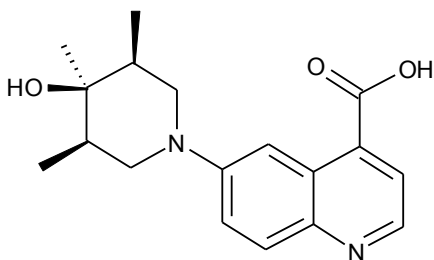


30

Cs₂CO₃ (137 мг, 0,42 ммоль) додавали в суміш трет-бутил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (100 мг, 0,32 ммоль), (3R,4s,5S)-3,4,5-триметилпіперидин-4-олу, проміжної сполуки 365 (76 мг, 0,42 ммоль), XPhos (30 мг, 0,06 ммоль) і Pd₂(dba)₃ (30 мг, 0,03 ммоль) в 1,4-діоксані (5 мл) при 25 °С. Одержану суспензію перемішували при 100 °С протягом 23 год. Реакційну суміш фільтрували і фільтрат концентрували за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (EtOAc:петролейний етер; 1:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,118 г, 98 %) у вигляді оранжевої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 371.

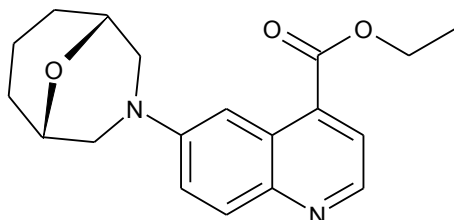
35

Проміжна сполука 367. 6-((3R,4s,5S)-4-Гідрокси-3,4,5-триметилпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



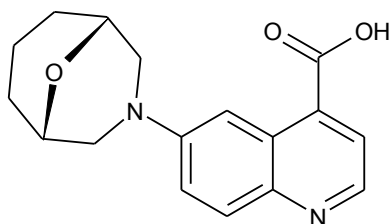
HCl у діоксані (4 М, 5 мл) повільно додавали до перемішаного розчину трет-бутил-6-((3R,4s,5S)-4-гідрокси-3,4,5-триметилпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 366 (105 мг, 0,28 ммоль), в 1,4-діоксані (5 мл) при 20 °С і реакційну суміш перемішували при 50 °С протягом 3 год. Леткі речовини видаляли за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,85 г, 95 %) у вигляді темно-червоної твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ 315.

Проміжна сполука 368. Етил-6-((1R,5S)-9-окса-3-азабіцикло[3.3.1]нонан-3-іл)хінолін-4-карбоксилат



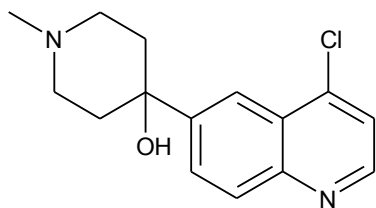
Суміш етил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (0,098 г, 0,35 ммоль), гідрохлориду 9-окса-3-азабіцикло[3.3.1]нонану (0,074 г, 0,46 ммоль), RuPhos Pd G4 (30 мг, 0,04 ммоль), Cs_2CO_3 (0,342 г, 1,05 ммоль) і діоксану (0,9 мл) дегазували за допомогою 5 циклів вакуум/ N_2 (газ) і енергійно перемішували при 90 °С протягом 17 год. Забезпечували повернення температури реакційної суміші до к. т. і її розбавляли за допомогою EtOAc (3 мл) та перемішували з поглиначем SilaMet S-тіол (0,15 г; 1,4 ммоль/г) за к. т. протягом 7 год. Суміш фільтрували через Celite® 521. Фільтр промивали за допомогою EtOAc та об'єднані фільтрати концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod G (градієнт: 35-75 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,085 г, 75 %) у вигляді жовтого сиропу; MS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ 327,3.

Проміжна сполука 369. 6-((1R,5S)-9-Окса-3-азабіцикло[3.3.1]нонан-3-іл)хінолін-4-карбонова кислота



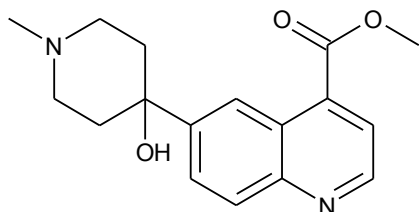
NaOH (3,8 М, 156 мкл, водн. розчин) додавали в розчин етил-6-((1R,5S)-9-окса-3-азабіцикло[3.3.1]нонан-3-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 368 (77 мг, 0,24 ммоль), у MeOH (2 мл) і реакційну суміш перемішували при 50 °С протягом 1 год. Додавали по краплях водн. розчин HCl (3 М, 125 мкл) та одержану суміш концентрували й ліофілізували із суміші MeCN/ H_2O з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,097 г) у вигляді червоної твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ 299,22.

Проміжна сполука 370. 4-(4-Хлорхінолін-6-іл)-1-метилпіперидин-4-ол



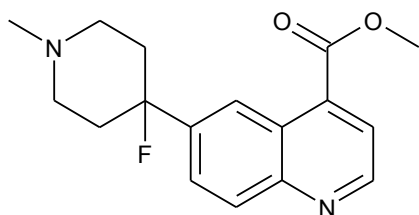
6-Бром-4-хлорхінолін (1 г, 4 ммоль) розчиняли в THF (25 мл) у висушеній двогорлій колбі в атмосфері аргону, охолоджували до -70°C і повільно додавали по краплях $n\text{-BuLi}$ (2,47 мл, 6,19 ммоль) так, щоб внутрішня температура не перевищувала -65°C . Реакційну суміш перемішували протягом 1 год. при -70°C . Повільно додавали по краплях 1-метилпіперидин-4-он (0,70 г, 6,2 ммоль) у THF (3 мл) так, щоб внутрішня температура не перевищувала -65°C . Реакційну суміш перемішували протягом 1 год. при -70°C , і потім забезпечували повернення її температури до к. т., і її перемішували протягом 3 год. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc і промивали за допомогою H_2O . Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (DCM:MeOH; 10:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,30 г, 26 %) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 277.

Проміжна сполука 371. Метил-6-(4-гідрокси-1-метилпіперидин-4-іл)хінолін-4-карбоксилат



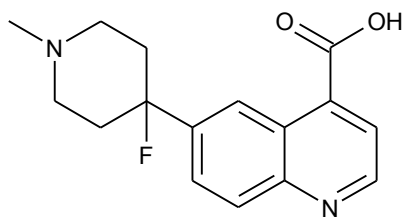
TEA (0,45 мл, 3,3 ммоль) додавали до перемішаного розчину 4-(4-хлорхінолін-6-іл)-1-метилпіперидин-4-олу, проміжної сполуки 370 (300 мг, 1,08 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (24 мг, 0,11 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (40 мг, 0,05 ммоль) і dppf (90 мг, 0,16 ммоль) у MeOH (15 мл). Одержану суміш перемішували в атмосфері CO (газ) за тиску 10 атм і 100°C протягом 12 год. Реакційну суміш фільтрували і фільтрат концентрували під вакуумом. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (DCM:MeOH; 10:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,25 г, 77 %) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 301.

Проміжна сполука 372. Метил-6-(4-фтор-1-метилпіперидин-4-іл)хінолін-4-карбоксилат



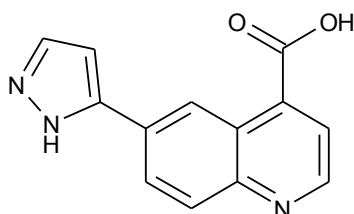
DAST (0,22 мл, 1,7 ммоль) у DCM (2 мл) додавали по краплях у розчин метил-6-(4-гідрокси-1-метилпіперидин-4-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 371 (250 мг, 0,83 ммоль), у DCM (10 мл) при 0°C . Забезпечували повернення температури реакційної суміші до к. т. і її перемішували протягом 2 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску та реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc і промивали за допомогою H_2O . Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й випарювали. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (DCM:MeOH; 10:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,25 г, 53 %) у вигляді білої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 303.

Проміжна сполука 373. 6-(4-Фтор-1-метилпіперидин-4-іл)хінолін-4-карбонова кислота



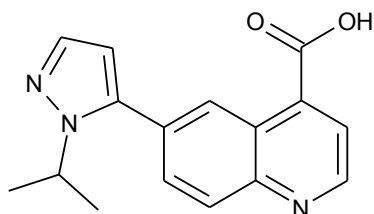
Метил-6-(4-фтор-1-метилпіперидин-4-іл)хінолін-4-карбоксилат, проміжну сполуку 372 (230 мг, 0,55 ммоль), і LiOH (132 мг, 5,52 ммоль) розчиняли в суміші MeOH (8 мл) і H₂O (2 мл). Реакційну суміш перемішували за к. т. протягом 2 год. і леткі речовини видаляли за зниженого тиску. Реакційну суміш розбавляли за допомогою H₂O і pH 6 встановлювали за допомогою водн. розчину HCl (0,1 М). Додавали EtOAc і суміш промивали за допомогою H₂O. Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,145 г, 91 %) у вигляді білої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 289.

Проміжна сполука 374. 6-(1H-Піразол-5-іл)хінолін-4-карбонова кислота



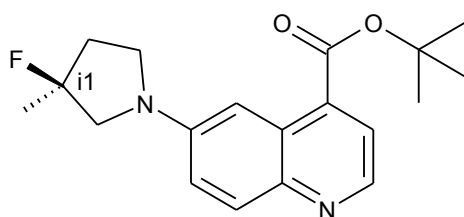
Суміш 1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу (59 мг, 0,21 ммоль), 6-бромхінолін-4-карбонової кислоти (53 мг, 0,21 ммоль), Cs₂CO₃ (137 мг, 0,42 ммоль) і Pd(dtbpf)Cl₂ (14 мг, 0,02 ммоль) в 1,4-діоксані (1 мл) і H₂O (0,250 мл) перемішували за к. т. протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли за допомогою DMSO і концентрували за зниженого тиску. Сполуку очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod E (градієнт: 5-45 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (32 мг, 64 %); MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 240,2.

Проміжна сполука 375. 6-(1-Ізопропіл-1H-піразол-5-іл)хінолін-4-карбонова кислота



Суміш 1-ізопропіл-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу (48 мг, 0,20 ммоль), 6-бромхінолін-4-карбонової кислоти (51 мг, 0,20 ммоль), Cs₂CO₃ (198 мг, 0,61 ммоль) і Pd(dtbpf)Cl₂ (13 мг, 0,02 ммоль) в 1,4-діоксані (1 мл) і H₂O (0,25 мл) перемішували за к. т. протягом ночі. Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки (56 мг); MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 282,2.

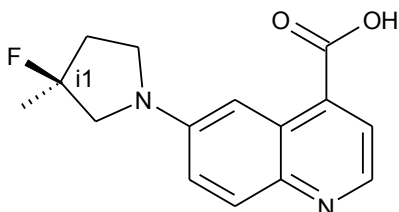
Проміжна сполука 376. гас-трет-Бутил-(R)-6-(3-фтор-3-метилпіролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат



Cs₂CO₃ (587 мг, 1,80 ммоль) додавали в суміш трет-бутил-6-бромхінолін-4-карбоксилату

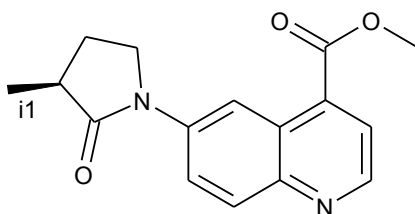
(185 мг, 0,60 ммоль), гідрохлориду 3-фтор-3-метилпіролідину (168 мг, 1,20 ммоль) і $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (55 мг, 0,06 ммоль), XPhos (57 мг, 0,12 ммоль) в 1,4-діоксані (4 мл). Одержану суспензію перемішували при 100 °С протягом 2 год. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc і H_2O (50 мл) і екстрагували за допомогою EtOAc (3×50 мл). Органічні шари об'єднували й промивали сольовим розчином (150 мл). Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й випарювали. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (EtOAc:петролейний етер; 1:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,188 г, 95 %) у вигляді коричневої смоли; MS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 331.

Проміжна сполука 377. *rac*-(R)-6-(3-Фтор-3-метилпіролідин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



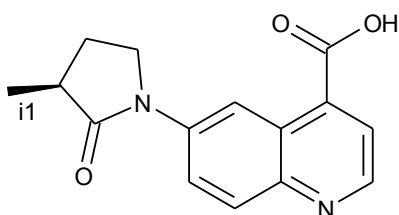
TFA (2 мл) додавали в *rac*-трет-бутил-(R)-6-(3-фтор-3-метилпіролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат, проміжну сполуку 376 (187 мг, 0,57 ммоль), у DCM (2 мл) при 10 °С і перемішували протягом ночі. Леткі речовини видаляли за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,494 г) у вигляді червоної смоли; MS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 275.

Проміжна сполука 378. *rac*-(R)-6-(3-Метил-2-оксопіролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат



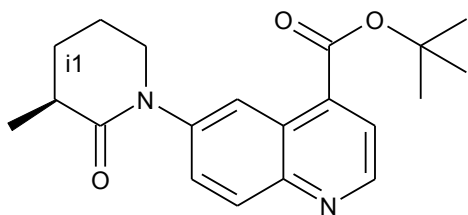
Cs_2CO_3 (244 мг, 0,75 ммоль) додавали в суміш метил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (133 мг, 0,50 ммоль), 3-метилпіролідин-2-ону (64 мг, 0,65 ммоль) і XPhos Pd G3 (42 мг, 0,05 ммоль) в 1,4-діоксані (7 мл) при 20 °С. Одержану суспензію перемішували при 100 °С протягом 2 год. і фільтрували через шар Celite®. Фільтрат концентрували за зниженого тиску й одержаний осад очищали за допомогою препаративної TLC (EtOAc:петролейний етер; 3:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,55 г) у вигляді бежевої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 285.

Проміжна сполука 379. *rac*-(R)-6-(3-Метил-2-оксопіролідин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



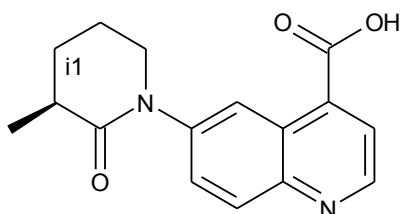
NaOH (366 мг, 9,14 ммоль) додавали до перемішаного розчину *rac*-(R)-6-(3-метил-2-оксопіролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 378 (520 мг, 1,83 ммоль), у MeOH (9 мл) і H_2O (3 мл) при 20 °С і перемішували протягом 1 год. Реакційну суміш підкисляли за допомогою водн. розчину HCl (2 M). Водн. шар екстрагували за допомогою EtOAc (6×50 мл), об'єднані органічні шари промивали за допомогою H_2O (3×25 мл) і органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й випарювали з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,31 г, 63 %) у вигляді бежевого масла; MS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 271.

Проміжна сполука 380. *rac*-трет-Бутил-(R)-6-(3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат



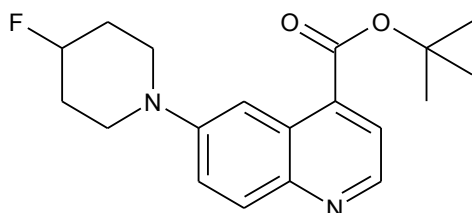
5 Cs_2CO_3 (634 мг, 1,95 ммоль) додавали в суміш трет-бутил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (400 мг, 1,30 ммоль), 3-метилпіперидин-2-ону (588 мг, 5,19 ммоль) і $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (12 мг, 0,01 ммоль), XPhos (12 мг, 0,03 ммоль) в 1,4-діоксані (20 мл). Одержану суспензію перемішували при 100 °С протягом 24 год. Реакційну суміш фільтрували через силікагель і леткі речовини видаляли за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (EtOAc:петролейний етер; 4:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,33 г, 75 %) у вигляді коричневої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 341,20.

10 Проміжна сполука 381. гас-(R)-6-(3-Метил-2-оксопіперидин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



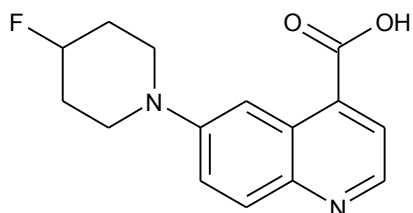
15 TFA (0,27 мл, 3,5 ммоль) додавали в розчин гас-трет-бутил-(R)-6-(3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 380 (300 мг, 0,88 ммоль), у DCM (5 мл) і перемішували при 25 °С протягом 6 год. Леткі речовини видаляли за зниженого тиску і тверду речовину додатково висушували під вакуумом з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,33 г) у вигляді коричневої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 285,1.

20 Проміжна сполука 382. трет-Бутил-6-(4-фторпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат



25 Cs_2CO_3 (977 мг, 3,00 ммоль) додавали в суміш трет-бутил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (308 мг, 1,00 ммоль), гідрохлориду 4-фторпіперидину (153 мг, 1,10 ммоль) і $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (92 мг, 0,10 ммоль), XPhos (95 мг, 0,20 ммоль) в 1,4-діоксані (1 мл). Одержану суспензію перемішували при 100 °С протягом 2 год. і фільтрували через Celite®. Розчинник видаляли за зниженого тиску і залишок очищали за допомогою препаративної TLC (EtOAc:петролейний етер; 2:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,33 г, 100 %) у вигляді жовтої смоли; MS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 331.

30 Проміжна сполука 383. 6-(4-Фторпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота

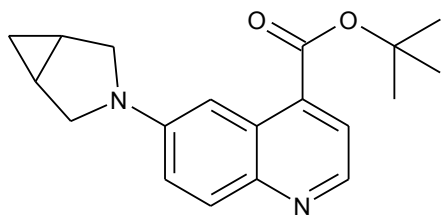


35 трет-Бутил-6-(4-фторпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат, проміжну сполуку 382 (320 мг, 0,97 ммоль), додавали в суміш TFA (4,5 мл) у DCM (4,5 мл) і перемішували при 20 °С протягом

15 год. Леткі речовини видаляли за зниженого тиску і тверду речовину додатково висушували під вакуумом з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,674 г) у вигляді темно-червоної смоли; MS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ 275.

Проміжна сполука 384. трет-Бутил-6-(3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл)хінолін-4-карбоксилат

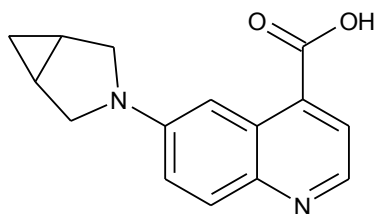
5



10 CS_2CO_3 (977 мг, 3,00 ммоль) додавали в суміш трет-бутил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (308 мг, 1,00 ммоль), гідрохлориду 3-азабіцикло[3.1.0]гексану (239 мг, 2,00 ммоль) і $Pd_2(dba)_3$ (92 мг, 0,10 ммоль), XPhos (95 мг, 0,20 ммоль) в 1,4-діоксані (3 мл). Одержану суспензію перемішували при 100 °C протягом 2 год. Реакційну суміш розбавляли за допомогою DCM і концентрували за зниженого тиску. Реакційну суміш розділяли між H_2O і EtOAc, екстрагували за допомогою EtOAc (3×20 мл) і органічні фази промивали сольовим розчином (20 мл). Органічні фази висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою

15 препаративної TLC (EtOAc:петролейний етер; 1:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,281 г, 91 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ 311.

Проміжна сполука 385. 6-(3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл)хінолін-4-карбонова кислота



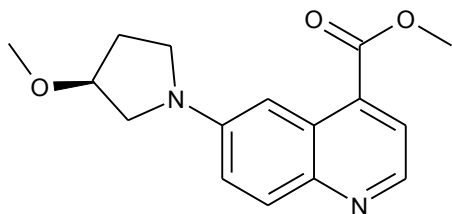
20

трет-Бутил-6-(3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл)хінолін-4-карбоксилат, проміжну сполуку 384 (320 мг, 0,97 ммоль), додавали в суміш TFA (3 мл) у DCM (3 мл) і перемішували при 10 °C протягом ночі. Розчинник видаляли за зниженого тиску і тверду речовину додатково висушували під вакуумом з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,435 г) у вигляді

25

червоної смоли; MS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ 255.

Проміжна сполука 386. Метил-(S)-6-(3-метоксипіролідін-1-іл)хінолін-4-карбоксилат

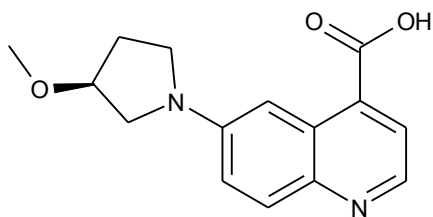


30

CS_2CO_3 (735 мг, 2,25 ммоль) додавали в суміш метил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (300 мг, 1,13 ммоль), (S)-3-метоксипіролідину (171 мг, 1,69 ммоль) і $Pd_2(dba)_3$ (10 мг, 0,01 ммоль), XPhos (11 мг, 0,02 ммоль) в 1,4-діоксані (10 мл). Одержану суспензію перемішували при 100 °C протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (EtOAc:петролейний етер; 1:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,298 г, 92 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ 287.

35

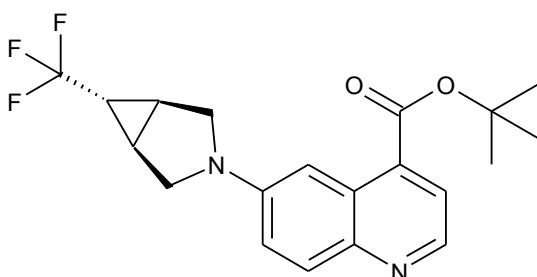
Проміжна сполука 387. (S)-6-(3-Метоксипіролідін-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



Метил-(S)-6-(3-метоксипіролідін-1-іл)хінолін-4-карбоксилат, проміжну сполуку 386 (270 мг, 0,94 ммоль), і LiOH (132 мг, 5,52 ммоль) розчиняли в суміші THF (5 мл) і H₂O (5 мл) в атмосфері повітря. Реакційну суміш перемішували при 25 °С протягом 3 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску, і реакційну суміш розбавляли за допомогою H₂O, і рН 5 встановлювали за допомогою водн. розчину HCl (2 М). Реакційну суміш концентрували під вакуумом з одержанням

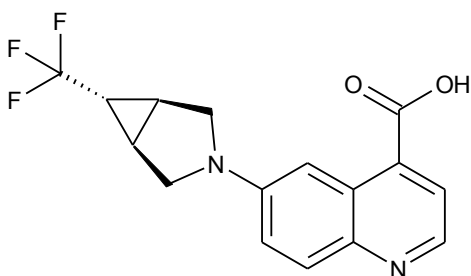
указаної в заголовку сполуки (0,20 г, 78 %) у вигляді червоної твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 273,1.

Проміжна сполука 388. трет-Бутил-6-((1R,5S,6r)-6-(трифторметил)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл)хінолін-4-карбоксилат



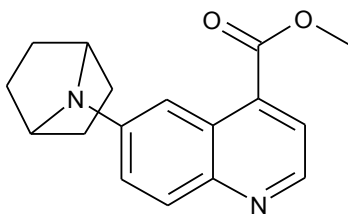
Cs₂CO₃ (977 мг, 3,00 ммоль) додавали в перемішувану суспензію трет-бутил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (308 мг, 1,00 ммоль), гідрохлориду (1R,5S,6r)-6-(трифторметил)-3-азабіцикло[3.1.0]гексану (375 мг, 2,00 ммоль) і Pd₂(dba)₃ (92 мг, 0,10 ммоль), XPhos (95 мг, 0,20 ммоль) в 1,4-діоксані (3 мл). Одержану суспензію перемішували при 100 °С протягом 2 год. Реакційну суміш розбавляли за допомогою DCM і концентрували за зниженого тиску. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc (50 мл) і промивали за допомогою H₂O (3×50 мл), органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (EtOAc:петролейний етер; 1:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,455 г, 92 %) у вигляді коричневої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 379.

Проміжна сполука 389. 6-((1R,5S,6r)-6-(Трифторметил)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл)хінолін-4-карбонова кислота



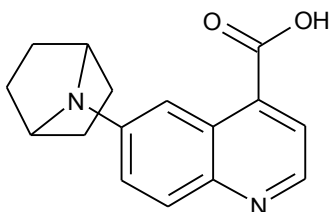
трет-Бутил-6-((1R,5S,6r)-6-(трифторметил)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл)хінолін-4-карбоксилат, проміжну сполуку 388 (454 мг, 1,20 ммоль), додавали в суміш TFA (5 мл) у DCM (5 мл) і перемішували при 13 °С протягом ночі в атмосфері повітря. Розчинник видаляли за зниженого тиску і тверду речовину додатково висушували під вакуумом з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,728 г) у вигляді червоної смоли; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 323.

Проміжна сполука 390. Метил-6-(7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)хінолін-4-карбоксилат



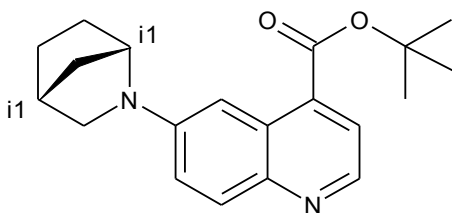
5 Cs_2CO_3 (1,47 г, 4,51 ммоль) додавали в суміш метил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (200 мг, 0,75 ммоль), гідрохлориду 7-азабіцикло[2.2.1]гептану (201 мг, 1,50 ммоль) і каталізатор на основі Pd [CAS: 1810068-35-9] (43 мг, 0,04 ммоль) в 1,4-діоксані (3 мл). Одержану суспензію перемішували при 100 °С протягом 2 днів. Реакційну суміш розбавляли за допомогою H_2O (50 мл), екстрагували за допомогою EtOAc (3×50 мл), органічні шари промивали за допомогою сольового розчину (200 мл), висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й концентрували за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (EtOAc:петролейний етер; 1:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,039 г, 18 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 283.

Проміжна сполука 391. 6-(7-Азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)хінолін-4-карбонова кислота



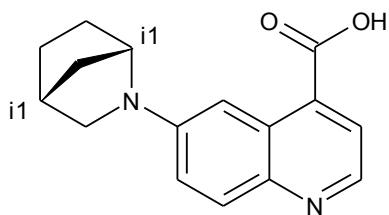
15 Метил-6-(7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)хінолін-4-карбоксилат, проміжну сполуку 390 (36 мг, 0,13 ммоль), і NaOH (25 мг, 0,63 ммоль) розчиняли в суміші MeOH (3 мл) і H_2O (1 мл) в атмосфері повітря. Реакційну суміш перемішували при 10 °С протягом 1 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску. Реакційну суміш розбавляли за допомогою H_2O (20 мл) і pH 3 встановлювали за допомогою водн. розчину HCl (1 M). Реакційну суміш розбавляли за допомогою H_2O (10 мл) і екстрагували за допомогою EtOAc (6×30 мл), висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й концентрували під вакуумом. Матеріал очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod P (градієнт: 5-17 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,030 г, 89 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 269.

25 Проміжна сполука 392. гас-трет-Бутил-6-((1R,4S)-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)хінолін-4-карбоксилат



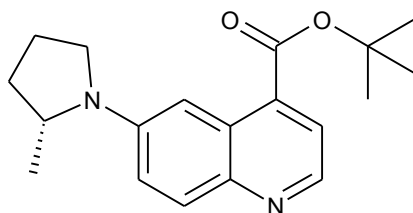
30 Cs_2CO_3 (651 мг, 2,00 ммоль) додавали в суміш трет-бутил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (154 мг, 0,50 ммоль), 2-азабіцикло[2.2.1]гептану (97 мг, 1,0 ммоль) і каталізатора на основі Pd [CAS: 1810068-35-9] (29 мг, 0,02 ммоль) в 1,4-діоксані (5 мл). Одержану суспензію перемішували при 100 °С протягом 24 год. Додавали 2-азабіцикло[2.2.1]гептан (97 мг, 1,00 ммоль) і Cs_2CO_3 (651 мг, 2,00 ммоль) і суспензію перемішували при 100 °С додатково протягом 18 год. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc (10 мл) і фільтрували через Celite®, фільтрувальний шар промивали за допомогою EtOAc (3×2 мл) і об'єднаний фільтрат концентрували під вакуумом. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (EtOAc:петролейний етер; 2:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,059 г, 36 %) у вигляді жовтої смоли; MS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 325.

40 Проміжна сполука 393. гас-6-((1R,4S)-2-Азабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)хінолін-4-карбонова кислота



5 трет-Бутил-6-(2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)хінолін-4-карбоксилат, проміжну сполуку 392 (50 мг, 0,15 ммоль), додавали в суміш TFA (3 мл) у DCM (5 мл) і перемішували при 10 °С протягом ночі в атмосфері повітря. Леткі речовини видаляли за зниженого тиску і тверду речовину додатково висушували під вакуумом з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,11 г) у вигляді темно-фіолетової смоли; MS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ 269.

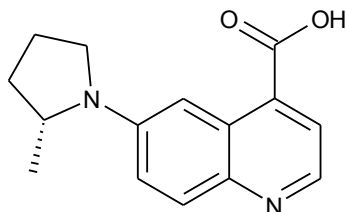
Проміжна сполука 394. трет-Бутил-(R)-6-(2-метилпіролідін-1-іл)хінолін-4-карбоксилат



10

15 CS_2CO_3 (634 мг, 1,95 ммоль) додавали в суміш трет-бутил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (200 мг, 0,65 ммоль), (R)-2-метилпіролідину (111 мг, 1,30 ммоль) і каталізатора на основі Pd [CAS: 1810068-35-9] (37 мг, 0,03 ммоль) в 1,4-діоксані (5 мл). Одержану суспензію перемішували при 100 °С протягом ночі. Розчинник видаляли за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (EtOAc:петролейний етер; 3:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,19 г, 94 %) у вигляді жовтої смоли; MS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ 313,3.

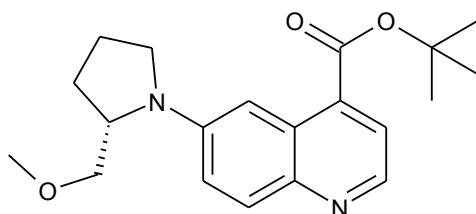
Проміжна сполука 395. (R)-6-(2-Метилпіролідін-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



20

25 трет-Бутил-(R)-6-(2-метилпіролідін-1-іл)хінолін-4-карбоксилат, проміжну сполуку 394 (190 мг, 0,61 ммоль), додавали в суміш TFA (69 мг, 0,61 ммоль) у DCM (5 мл) і перемішували при 25 °С протягом ночі в атмосфері повітря. Розчинник видаляли за зниженого тиску і тверду речовину додатково висушували під вакуумом з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,18 г) у вигляді коричневої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ 257.

Проміжна сполука 396. трет-Бутил-(S)-6-(2-(метоксиметил)піролідін-1-іл)хінолін-4-карбоксилат

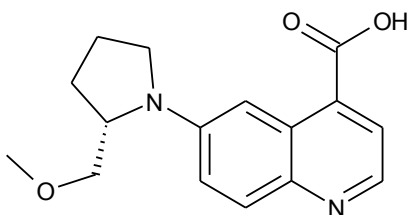


30

35 CS_2CO_3 (952 мг, 2,92 ммоль) додавали в суміш трет-бутил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (300 мг, 0,97 ммоль), (S)-2-(метоксиметил)піролідину (224 мг, 1,95 ммоль) і каталізатора на основі Pd [CAS: 1810068-35-9] (56 мг, 0,05 ммоль) в 1,4-діоксані (15 мл). Одержану суспензію перемішували при 100 °С протягом 8 год. Реакційну суміш фільтрували і фільтрат концентрували за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC

(EtOAc:петролейний етер; 2:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,18 г, 54 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ 343.

Проміжна сполука 397. (S)-6-(2-(Метоксиметил)піролідин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота

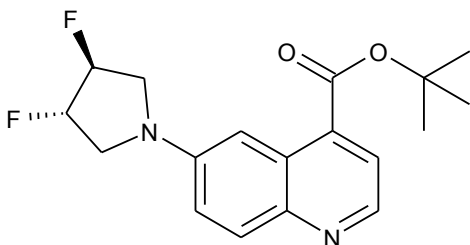


5

трет-Бутил-(S)-6-(2-(метоксиметил)піролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат, проміжну сполуку 396 (180 мг, 0,53 ммоль), додавали в суміш TFA (5 мл) у DCM (10 мл) і перемішували за к. т. протягом 6 год. в атмосфері повітря. Розчинник видаляли за зниженого тиску і тверду речовину додатково висушували під вакуумом з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,15 г, 100 %) у вигляді темно-жовтої речовини; MS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ 287.

10

Проміжна сполука 398. трет-Бутил-6-((3S,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат



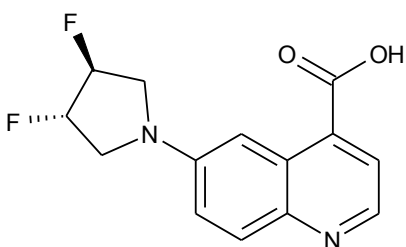
15

CS_2CO_3 (952 мг, 2,92 ммоль) додавали в суміш трет-бутил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (300 мг, 0,97 ммоль), (3S,4S)-3,4-дифторпіролідину (115 мг, 1,07 ммоль) і $Pd_2(dba)_3$ (89 мг, 0,10 ммоль), XantPhos (113 мг, 0,19 ммоль) в 1,4-діоксані (6 мл). Одержану суспензію перемішували при 100 °C протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (EtOAc:петролейний етер; 1:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,30 г, 92 %) у вигляді червоної твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ 335,3.

20

Проміжна сполука 399. 6-((3S,4S)-3,4-Дифторпіролідин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота

25

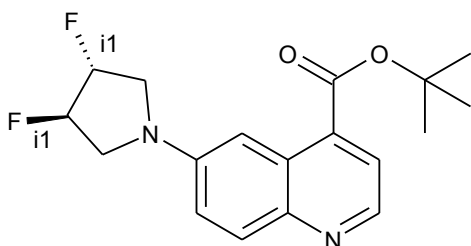


трет-Бутил-6-((3S,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат, проміжну сполуку 398 (300 мг, 0,90 ммоль), додавали в суміш TFA (512 мг, 4,49 ммоль) у DCM (5 мл) і перемішували при 25 °C протягом ночі в атмосфері повітря. Розчинник видаляли за зниженого тиску і тверду речовину додатково висушували під вакуумом з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,3 г) у вигляді твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ 279,2.

30

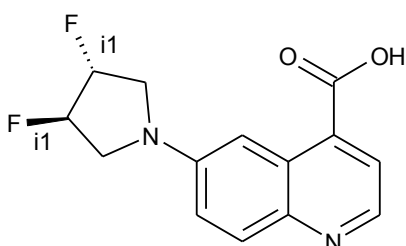
Проміжна сполука 400. rac-трет-Бутил-6-((3R,4R)-3,4-дифторпіролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат

35



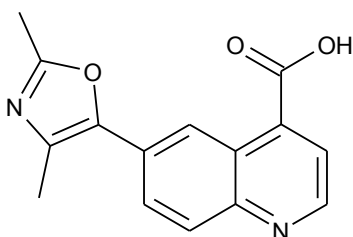
5 Cs_2CO_3 (952 мг, 2,92 ммоль) додавали в суміш трет-бутил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (300 мг, 0,97 ммоль), гас-(3R,4R)-3,4-дифторпіролідину (115 мг, 1,07 ммоль) і $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (89 мг, 0,10 ммоль), XantPhos (113 мг, 0,19 ммоль) в 1,4-діоксані (8 мл). Одержану суспензію перемішували при 100 °С протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (EtOAc:петролейний етер; 2:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,27 г, 83 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 335,3.

10 Проміжна сполука 401. гас-6-((3R,4R)-3,4-Дифторпіролідин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



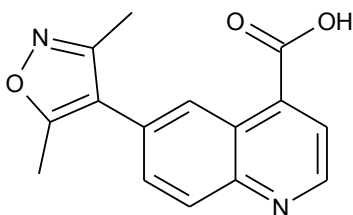
15 гас-трет-Бутил-6-((3R,4R)-3,4-дифторпіролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат, проміжну сполуку 400 (260 мг, 0,78 ммоль), додавали в суміш TFA (443 мг, 3,89 ммоль) у DCM (5 мл) і перемішували при 25 °С протягом 5 год. в атмосфері повітря. Розчинник видаляли за зниженого тиску і тверду речовину додатково висушували під вакуумом з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,23 г, 100 %) у вигляді твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 279,2.

20 Проміжна сполука 402. 6-(2,4-Диметилксазол-5-іл)хінолін-4-карбонова кислота



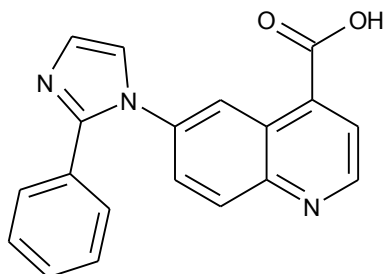
25 Суміш 2,4-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)оксазолу (54 мг, 0,24 ммоль), 6-бромхінолін-4-карбонової кислоти (61 мг, 0,24 ммоль), Cs_2CO_3 (237 мг, 0,73 ммоль) і $\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$ (13 мг, 0,02 ммоль) в 1,4-діоксані (2 мл) і H_2O (0,5 мл) перемішували за к. т. протягом ночі. Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску й очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod E (градієнт: 5-45 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (18 мг, 28 %); MS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 269.

30 Проміжна сполука 403. 6-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)хінолін-4-карбонова кислота



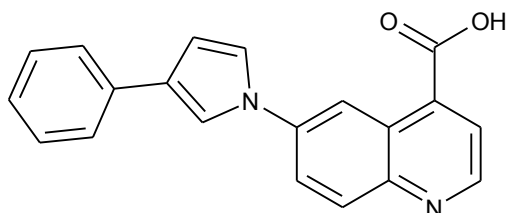
Суміш (3,5-диметилізоксазол-4-іл)боронової кислоти (37 мг, 0,26 ммоль), 6-бромхінолін-4-карбонової кислоти (60 мг, 0,24 ммоль), Cs_2CO_3 (194 мг, 0,60 ммоль) і $\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$ (16 мг, 0,02 ммоль) в 1,4-діоксані (2 мл) і H_2O (0,5 мл) перемішували в атмосфері аргону за к. т. протягом ночі. H_2O додавали в реакційну суміш і водн. шар екстрагували за допомогою EtOAc . Водн. шар підкисляли за допомогою водн. розчину HCl (2 М) до pH 3 і концентрували за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки, яку застосовували на наступній стадії без додаткового очищення; MS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 269,2.

Проміжна сполука 404. 6-(2-Феніл-1Н-імідазол-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



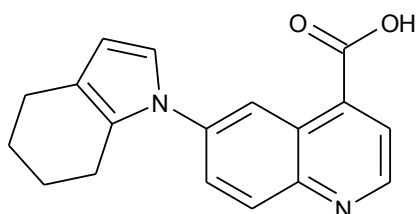
Суміш 2-феніл-1Н-імідазолу (86 мг, 0,60 ммоль), 6-бромхінолін-4-карбонової кислоти (100 мг, 0,40 ммоль), Cs_2CO_3 (194 мг, 0,60 ммоль) і Cu_2O (6 мг, 0,04 ммоль) у DMF (3 мл) перемішували при 150 °C протягом 14 год. pH реакційної суміші доводили до pH 6 за допомогою водн. розчину HCl (1 М) і фільтрували через шар Celite®. Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску й очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod B (градієнт: 2-30 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,033 г, 26 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 316.

Проміжна сполука 405. 6-(3-Феніл-1Н-пірол-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



K_2CO_3 (208 мг, 1,50 ммоль) додавали в суміш метил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (200 мг, 0,75 ммоль), 3-феніл-1Н-піролу (161 мг, 1,13 ммоль) і CuI (14 мг, 0,08 ммоль) у DMF (10 мл). Одержану суспензію перемішували при 150 °C протягом 15 год. Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску і розбавляли за допомогою H_2O та встановлювали pH 6 за допомогою водн. розчину HCl (1 М). Утворений осад збирали за допомогою фільтрування, промивали за допомогою H_2O (30 мл) і зібрану коричневу тверду речовину розчиняли в DMF (15 мл), тверді речовини відфільтровували і фільтрат концентрували за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,15 г, 64 %) у вигляді коричневої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 315.

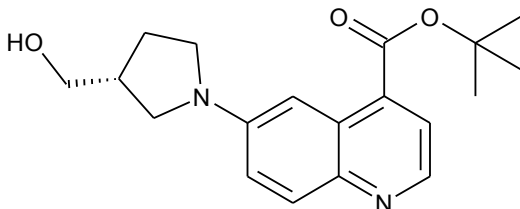
Проміжна сполука 406. 6-(4,5,6,7-Тетрагідро-1Н-індол-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



Суміш 4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індолу (216 мг, 1,79 ммоль), 6-бромхінолін-4-карбонової кислоти (300 мг, 1,19 ммоль), Cs_2CO_3 (1,16 г, 3,57 ммоль) і EPhos Pd G4 (109 мг, 0,12 ммоль) в 1,4-діоксані (4 мл) перемішували при 100 °C протягом ночі. Встановлювали другу реакційну партію. Суміш 4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індолу (144 мг, 1,19 ммоль), 6-бромхінолін-4-карбонової кислоти (200 мг, 0,79 ммоль), Cs_2CO_3 (776 мг, 2,38 ммоль) і EPhos Pd G4 (73 мг, 0,08 ммоль) в 1,4-

діоксані (3 мл) перемішували при 100 °С протягом ночі. Реакційну суміш двох партій об'єднували і фільтрували через Celite®, pH 6 встановлювали за допомогою водн. розчину HCl (2 М), а фільтрат фільтрували через Celite® і концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (DCM:MeOH; 5:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,055 г, 14 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ 293.

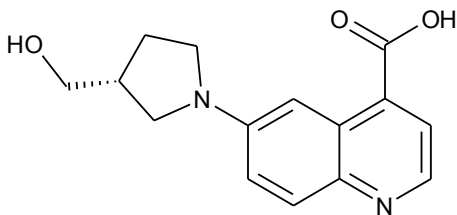
Проміжна сполука 407. трет-Бутил-(R)-6-(3-(гідроксиметил)піролідін-1-іл)хінолін-4-карбоксилат



10

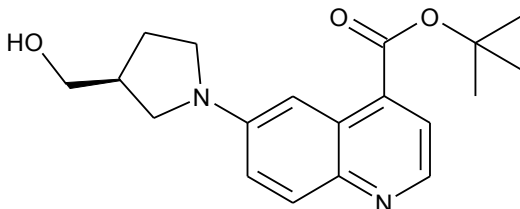
CS_2CO_3 (634 мг, 1,95 ммоль) додавали в суміш трет-бутил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (300 мг, 0,97 ммоль), (R)-піролідін-3-ілметанолу (118 мг, 1,17 ммоль) і $Pd_2(dba)_3$ (89 мг, 0,10 ммоль), XantPhos (77 мг, 0,19 ммоль) в 1,4-діоксані (15 мл). Одержану суспензію перемішували при 100 °С протягом 5 год. Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску і розбавляли за допомогою EtOAc (125 мл). Органічний шар промивали за допомогою H_2O (2×75 мл), насич. розчину NH_4Cl (75 мл, водн.), висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й концентрували за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (DCM:MeOH; 10:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,28 г, 88 %) у вигляді жовтого масла; MS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ 329,1.

Проміжна сполука 408. (R)-6-(3-(Гідроксиметил)піролідін-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



Повільно додавали HCl в 1,4-діоксані (4 М, 8 мл) до трет-бутил-(R)-6-(3-(гідроксиметил)піролідін-1-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 407 (200 мг, 0,61 ммоль), і реакційну суміш перемішували при 20 °С протягом 12 год. Леткі речовини видаляли за зниженого тиску і реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc (75 мл). Органічний шар промивали за допомогою H_2O (15 мл), сольового розчину (20 мл), висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й концентрували з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,10 г, 60 %) у вигляді червоної твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ 273.

Проміжна сполука 409. трет-Бутил-(S)-6-(3-(гідроксиметил)піролідін-1-іл)хінолін-4-карбоксилат



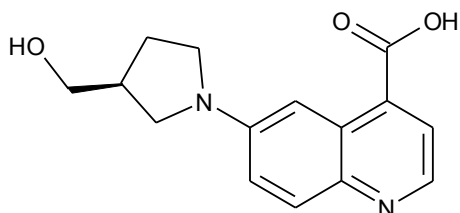
35

CS_2CO_3 (846 мг, 2,60 ммоль) додавали в суміш трет-бутил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (400 мг, 1,30 ммоль), (S)-піролідін-3-ілметанолу (158 мг, 1,56 ммоль) і $Pd_2(dba)_3$ (119 мг, 0,13 ммоль), XantPhos (102 мг, 0,26 ммоль) в 1,4-діоксані (3 мл). Одержану суспензію перемішували при 100 °С протягом 5 год. Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску і розбавляли за допомогою EtOAc (125 мл). Органічний шар промивали за допомогою H_2O (50 мл), сольового розчину (75 мл), висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й концентрували за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (DCM:MeOH; 10:1) з одержанням указаної в

40

заголовку сполуки (0,357 г, 84 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ 329,1.

Проміжна сполука 410. (S)-6-(3-(Гідроксиметил)піролідин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



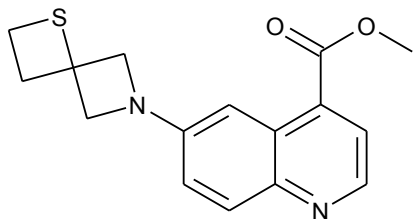
5

HCl в 1,4-діоксані (4 M, 5 мл) повільно додавали до трет-бутил-(S)-6-(3-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 409 (200 мг, 0,61 ммоль), і реакційну суміш перемішували при 20 °C протягом 12 год. Леткі речовини видаляли за зниженого тиску і реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc (75 мл). Органічний шар промивали за допомогою H₂O (25 мл), сольового розчину (25 мл), висушували над Na₂SO₄, фільтрували й концентрували з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,12 г, 72 %) у вигляді червоної твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ 273,05.

10

Проміжна сполука 411. Метил-6-(1-тіа-6-азаспіро[3.3]гептан-6-іл)хінолін-4-карбоксилат

15

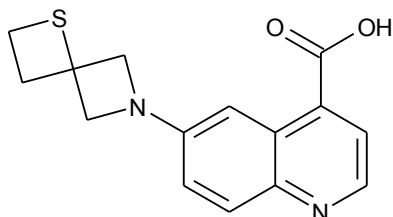


Cs₂CO₃ (367 мг, 1,13 ммоль) додавали в суміш метил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (150 мг, 0,56 ммоль), гідрохлориду 1-тіа-6-азаспіро[3.3]гептану (171 мг, 1,13 ммоль) і RuPhos Pd G3 (94 мг, 0,11 ммоль) в 1,4-діоксані (10 мл) при 35 °C. Одержану суспензію перемішували при 100 °C протягом 15 год. Додавали Cs₂CO₃ (367 мг, 1,13 ммоль), гідрохлорид 1-тіа-6-азаспіро[3.3]гептану (171 мг, 1,13 ммоль) і RuPhos Pd G3 (94 мг, 0,11 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 100 °C протягом 20 год. Реакційну суміш фільтрували і фільтрат концентрували за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (EtOAc:петролейний етер; 6:5) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,098 г, 58 %) у вигляді коричневої смоли; MS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ 301.

20

25

Проміжна сполука 412. 6-(1-Тіа-6-азаспіро[3.3]гептан-6-іл)хінолін-4-карбонова кислота



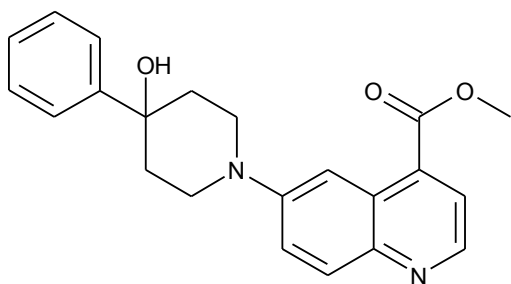
30

У розчин метил-6-(1-тіа-6-азаспіро[3.3]гептан-6-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 411 (84 мг, 0,28 ммоль), розчиненого в MeOH (6 мл), додавали розчин NaOH (56 мг, 1,4 ммоль) в H₂O (2 мл) в атмосфері повітря при 0 °C. Реакційну суміш перемішували при 30 °C протягом 1 год. Реакційну суміш розбавляли за допомогою H₂O (10 мл) і встановлювали pH 6 за допомогою водн. розчину HCl (2 M). Реакційну суміш розбавляли за допомогою H₂O (10 мл) і екстрагували за допомогою EtOAc (6×75 мл), висушували над Na₂SO₄, фільтрували й концентрували за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,075 г, 94 %) у вигляді оранжевої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ 287.

35

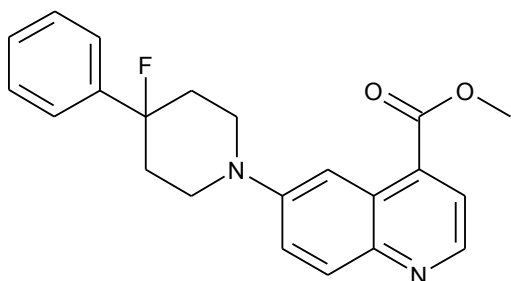
Проміжна сполука 413. Метил-6-(4-гідрокси-4-фенілпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат

40



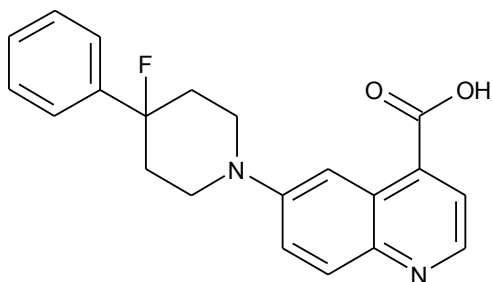
5 Cs_2CO_3 (490 мг, 1,50 ммоль) додавали в суміш метил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (200 мг, 0,75 ммоль), 4-фенілпіперидин-4-олу (266 мг, 1,50 ммоль), XPhos (72 мг, 0,15 ммоль) і $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (34 мг, 0,04 ммоль) в 1,4-діоксані (8 мл). Одержану суспензію перемішували при 90 °С протягом 2 год. і фільтрували. Фільтрат концентрували за зниженого тиску. Додавали EtOAc (25 мл) і суміш промивали водою (2×15 мл), висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й концентрували за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (EtOAc:петролейний етер; 2:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,20 г, 73 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 285.

Проміжна сполука 414. Метил-6-(4-фтор-4-фенілпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат



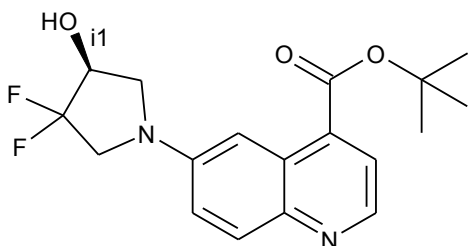
15 DAST (146 мкл, 1,10 ммоль) додавали по краплях у розчин метил-6-(4-гідрокси-4-фенілпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 413 (200 мг, 0,55 ммоль), у DCM (10 мл) при -50 °С і перемішували протягом 3 год. Леткі речовини видаляли за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (EtOAc:петролейний етер; 1:2) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,15 г, 75 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 365.

20 Проміжна сполука 415. 6-(4-Фтор-4-фенілпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



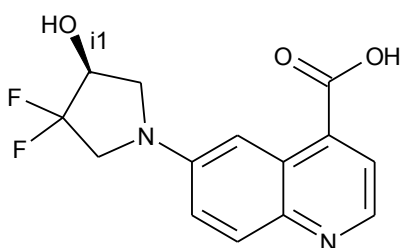
25 Метил-6-(4-фтор-4-фенілпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат, проміжну сполуку 414 (140 мг, 0,38 ммоль), і LiOH (18 мг, 0,77 ммоль) розчиняли в суміші MeOH (10 мл) і H_2O (1 мл). Реакційну суміш перемішували при 30 °С протягом 2 год. і леткі речовини видаляли за зниженого тиску. Реакційну суміш розбавляли за допомогою H_2O (15 мл) і pH 6 встановлювали за допомогою водн. розчину HCl (1 М). Осад збирали за допомогою фільтрування, промивали за допомогою H_2O і висушували під вакуумом з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,115 г, 85 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 351.

Проміжна сполука 416. рас-трет-Бутил-(R)-6-(3,3-дифтор-4-гідроксипіролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксилат



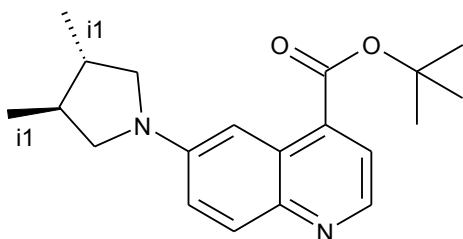
5 Cs₂CO₃ (634 мг, 1,95 ммоль) додавали в суміш трет-бутил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (300 мг, 0,97 ммоль), 4,4-дифторпіролідін-3-олу (144 мг, 1,17 ммоль), DavePhos (77 мг, 0,19 ммоль) і Pd₂(dba)₃ (89 мг, 0,10 ммоль) в 1,4-діоксані (15 мл). Одержану суспензію перемішували при 100 °С протягом 2 год. і фільтрували. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc (125 мл) і промивали водою (75 мл), сольовим розчином (75 мл), висушували над Na₂SO₄, фільтрували й концентрували за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (DCM:MeOH; 5:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,28 г, 82 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 351,15.

10 Проміжна сполука 417. рас-(R)-6-(3,3-Дифтор-4-гідроксипіролідін-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



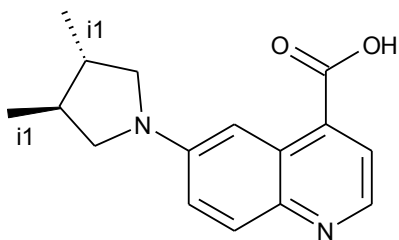
15 Розчин DCM (5 мл) і TFA (1,5 мл) додавали в рас-трет-бутил-(R)-6-(3,3-дифтор-4-гідроксипіролідін-1-іл)хінолін-4-карбоксилат, проміжну сполуку 416 (160 мг, 0,46 ммоль), і перемішували при 20 °С протягом 16 год. Леткі речовини видаляли за зниженого тиску і реакційну суміш розбавляли за допомогою DCM (75 мл), промивали за допомогою H₂O (25 мл), сольового розчину (25 мл), висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,12 г, 89 %) у вигляді червоної твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 295,0.

20 Проміжна сполука 418. рас-трет-Бутил-6-((3R,4R)-3,4-диметилпіролідін-1-іл)хінолін-4-карбоксилат



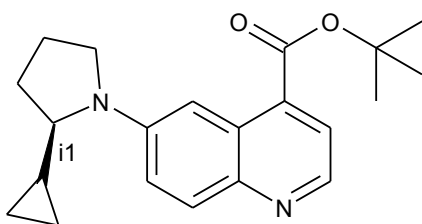
25 Cs₂CO₃ (977 мг, 3,00 ммоль) додавали до перемішуваного розчину трет-бутил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (308 мг, 1,00 ммоль), гідрохлориду рас-(3R,4R)-3,4-диметилпіролідіну (149 мг, 1,10 ммоль), XPhos (95 мг, 0,20 ммоль) і Pd₂(dba)₃ (92 мг, 0,10 ммоль) в 1,4-діоксані (5 мл) і перемішували при 100 °С протягом 2 год. Реакційну суміш фільтрували і фільтрат промивали за допомогою H₂O (3 мл). Водн. шар екстрагували за допомогою EtOAc (4×20 мл), об'єднані органічні шари промивали за допомогою H₂O (3×10 мл). Органічні шари висушували над Na₂SO₄, фільтрували й концентрували за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (EtOAc:петролейний етер; 1:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,307 г, 94 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 327.

30 Проміжна сполука 419. рас-6-((3R,4R)-3,4-Диметилпіролідін-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



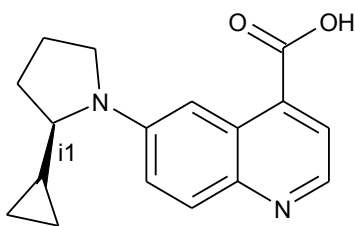
TFA (5 мл) додавали в розчин гас-трет-бутил-6-((3R,4R)-3,4-диметилпіролідін-1-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 418 (270 мг, 0,83 ммоль), у DCM (5 мл) і перемішували при 6 °С протягом 15 год. Леткі речовини видаляли за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,493 г, 97 %) у вигляді темно-червоної смоли; MS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ 271.

Проміжна сполука 420. гас-трет-Бутил-(R)-6-(2-циклопропілпіролідін-1-іл)хінолін-4-карбоксилат



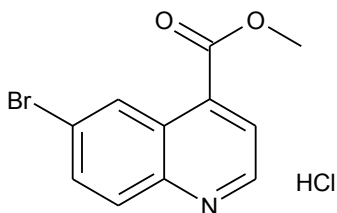
Cs_2CO_3 (977 мг, 3,00 ммоль) додавали в суміш трет-бутил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (308 мг, 1,00 ммоль), гідрохлориду гас-(R)-2-циклопропілпіролідину (162 мг, 1,10 ммоль) і каталізатора на основі Pd [CAS: 1810068-35-9] (57 мг, 0,05 ммоль) в 1,4-діоксані (5 мл). Одержану суспензію перемішували при 100 °С протягом 48 год. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc (10 мл) і фільтрували через Celite®, фільтрувальний шар промивали за допомогою EtOAc (3×2 мл) і об'єднані фільтрати концентрували за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (EtOAc:петролейний етер; 1:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,192 г, 57 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ 339.

Проміжна сполука 421. гас-(R)-6-(2-Циклопропілпіролідін-1-іл)хінолін-4-карбонова кислота



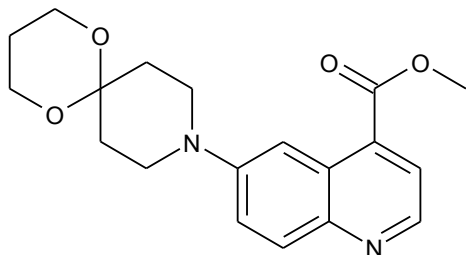
гас-трет-Бутил-(R)-6-(2-циклопропілпіролідін-1-іл)хінолін-4-карбоксилат, проміжну сполуку 420 (180 мг, 0,53 ммоль), додавали в суміш TFA (5 мл) у DCM (5 мл) і перемішували при 10 °С протягом 15 год. Леткі речовини видаляли за зниженого тиску і тверду речовину додатково висушували під вакуумом з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,37 г, 100 %) у вигляді червоної смоли; MS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ 283.

Проміжна сполука 422. Гідрохлорид метил-6-бромхінолін-4-карбоксилату



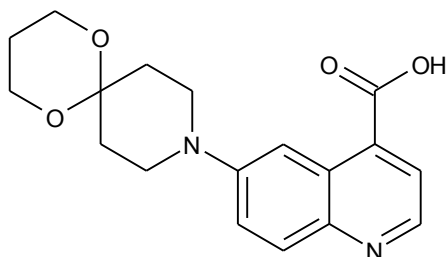
Розчин 6-бромхінолін-4-карбонової кислоти (3,0 г, 12 ммоль) у MeOH (70 мл) додавали по краплях у перемішуваний SOCl_2 (7,08 г, 59,5 ммоль) протягом періоду 25 хв. Реакційну суміш нагрівали при 60 °C протягом 13 год. Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки (3,50 г, 97 %) у вигляді жовтої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 266.

Проміжна сполука 423. Метил-6-(1,5-діокса-9-азаспіро[5.5]ундекан-9-іл)хінолін-4-карбоксилат



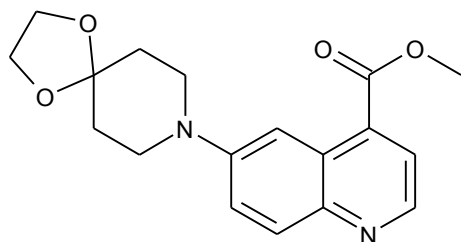
Cs_2CO_3 (490 мг, 1,50 ммоль) додавали в суміш метил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (200 мг, 0,75 ммоль), 1,5-діокса-9-азаспіро[5.5]ундекану (236 мг, 1,50 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (69 мг, 0,08 ммоль) і SPhos (62 мг, 0,15 ммоль) в 1,4-діоксані (4,0 мл) при 15 °C і реакційну суміш перемішували при 100 °C протягом 2 год. в атмосфері N_2 (газ). Розчинник видаляли за зниженого тиску. Залишок розбавляли водою (30 мл) і водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc (3×50 мл). Об'єднаний органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й випарювали за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної TLC (EtOAc:петролейний етер, 1:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,25 г, 97 %) у вигляді оранжевої смоли; MS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 343,1.

Проміжна сполука 424. 6-(1,5-Діокса-9-азаспіро[5.5]ундекан-9-іл)хінолін-4-карбонова кислота



NaOH (146 мг, 3,65 ммоль) додавали в розчин метил-6-(1,5-діокса-9-азаспіро[5.5]ундекан-9-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 423 (250 мг, 0,73 ммоль), у MeOH (9,0 мл) і воді (3,0 мл) при 15 °C і реакційну суміш перемішували при 15 °C протягом 1 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску. Залишок розбавляли водою (10 мл) і pH доводили до 3 за допомогою водн. розчину HCl (1 M). Водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc (3×50 мл) і об'єднаний органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й випарювали з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,221 г, 92 %) у вигляді оранжевої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 329,0.

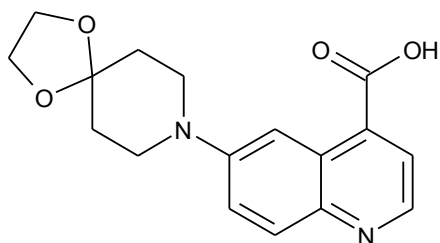
Проміжна сполука 425. Метил-6-(1,4-діокса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл)хінолін-4-карбоксилат



Cs_2CO_3 (490 мг, 1,50 ммоль) додавали в суміш метил-6-бромхінолін-4-карбоксилату (200 мг, 0,75 ммоль), 1,4-діокса-8-азаспіро[4.5]декану (215 мг, 1,50 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (69 мг, 0,08 ммоль) і SPhos (62 мг, 0,15 ммоль) в 1,4-діоксані (5,0 мл) при 25 °C і реакційну суміш перемішували при

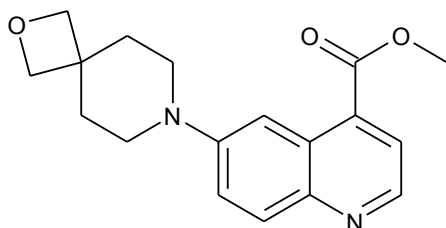
100 °C протягом 2 год. в атмосфері N₂ (газ). Розчинник видаляли за зниженого тиску. Залишок розбавляли водою (50 мл) і водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc (3×50 мл). Об'єднаний органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (EtOAc:петролейний етер, 1:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,104 г, 42 %) у вигляді коричневої смоли; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 329,0.

Проміжна сполука 426. 6-(1,4-Діокса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл)хінолін-4-карбонова кислота



NaOH (60 мг, 1,50 ммоль) додавали в розчин метил-6-(1,4-діокса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 425 (99 мг, 0,30 ммоль), у MeOH (9,0 мл) і воді (3,0 мл) при 15 °C і реакційну суміш перемішували при 15 °C протягом 1 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску. Залишок розбавляли водою (20 мл) і рН доводили до 3 за допомогою водн. розчину HCl (1 M). Водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc (3×50 мл) і об'єднаний органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали з одержанням неочищеної вказаної в заголовку сполуки (0,137 г) у вигляді оранжевої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 315.

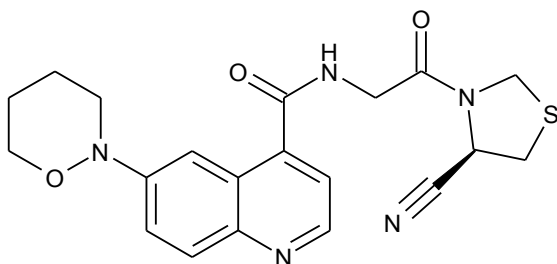
Проміжна сполука 427. Метил-6-(2-окса-7-азаспіро[3.5]нонан-7-іл)хінолін-4-карбоксилат



Cs₂CO₃ (918 мг, 2,82 ммоль) додавали в метил-6-бромхінолін-4-карбоксилат (300 мг, 1,13 ммоль), оксалат 2-окса-7-азаспіро[3.5]нонану (490 мг, 2,25 ммоль) і SPhos Pd G3 (98 мг, 0,11 ммоль) в 1,4-діоксані (5 мл) при 15 °C і реакційну суміш перемішували при 100 °C протягом 16 год. в атмосфері N₂ (газ). Додавали Cs₂CO₃ (367 мг, 1,13 ммоль) і SPhos Pd G3 (98 мг, 0,11 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 100 °C додатково протягом 5 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску. Залишок розбавляли водою (50 мл) і екстрагували за допомогою EtOAc (3×50 мл). Об'єднаний органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (EtOAc:петролейний етер, 2:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,142 г, 40 %) у вигляді коричневої смоли; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 313,1.

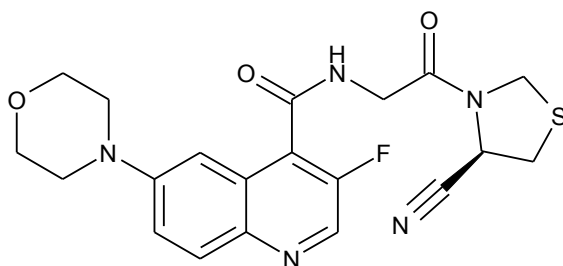
С. Кінцеві сполуки

Приклад 1. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(1,2-оксазінан-2-іл)-хінолін-4-карбоксамід



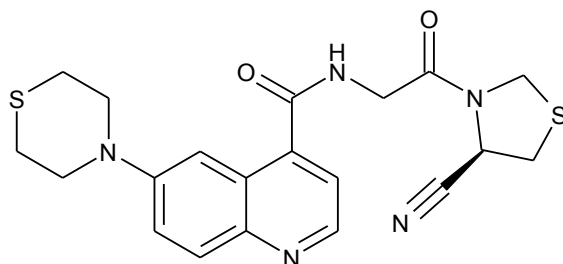
DIPEA (0,15 мл, 0,87 ммоль) додавали в суміш 6-(1,2-оксазинан-2-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 6 (45 мг, 0,17 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (54 мг, 0,26 ммоль), і HATU (79 мг, 0,21 ммоль) в EtOAc (1,5 мл) і MeCN (1,5 мл). Суміш перемішували за к. т. протягом 4 год. Суміш розбавляли за допомогою EtOAc, послідовно промивали водою і насич. розчином NaHCO₃. Органічну фазу висушували, фільтрували й випарювали. Залишок очищали за допомогою прямофазової флеш-хроматографії на силікагелі (градієнт: 0-10 % MeOH в EtOAc). Придатні фракції об'єднували і випарювали з одержанням жовтого масла. Масло розчиняли в суміші MeCN:вода і ліофілізували протягом ночі з одержанням указаної в заголовку сполуки (65 мг, 91 %) у вигляді розсіпчастого жовтого порошку; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₀H₂₂N₅O₃S: 412,1438 знайдені значення: 412,1438; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,02 (brs, 1H), 8,78 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 5,34-5,31 (m, 1H), 4,88 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,31 (d, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,55 (t, 2H), 3,46-3,35 (m, 2H), 1,91-1,83 (m, 2H), 1,72-1,65 (m, 2H).

Приклад 2. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-3-фтор-6-морфолінохінолін-4-карбоксамід



DIPEA (0,33 мл, 1,9 ммоль) додавали в суміш 3-фтор-6-морфолінохінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 8 (172 мг, 0,62 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (129 мг, 0,62 ммоль), і HATU (308 мг, 0,81 ммоль) в EtOAc (3 мл) і MeCN (3 мл). Суміш перемішували за к. т. протягом 3 год. Суміш розбавляли за допомогою EtOAc, послідовно промивали водою і насич. розчином NaHCO₃. Органічну фазу висушували, фільтрували й випарювали. Залишок очищали за допомогою прямофазової флеш-хроматографії на силікагелі (градієнт: 75-100 % EtOAc в гептані) і потім додатково очищали із застосуванням препаративної HPLC, PrepMethod SFC-D, з одержанням указаної в заголовку сполуки (60 мг, 22 %); HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₀H₂₁FN₅O₃S: 430,1344 знайдені значення: 430,1318; ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 9,28 (t, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,65 (dd, 2H), 5,33 (dd, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,41 (dd, 1H), 4,32 (dd, 1H), 3,80 (t, 4H), 3,44-3,36 (m, 6H).

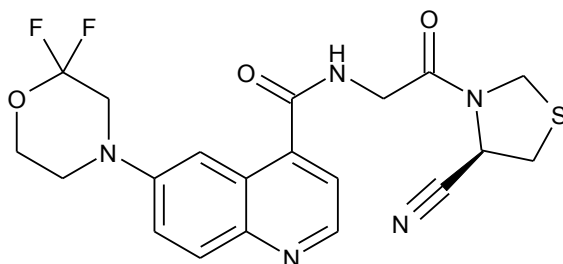
Приклад 3. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-тіоморфолінохінолін-4-карбоксамід



DIPEA (0,16 мл, 0,91 ммоль) додавали в суміш 6-тіоморфолінохінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 10 (50 мг, 0,18 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (38 мг, 0,18 ммоль), і HATU (83 мг, 0,22 ммоль) в EtOAc (1,5 мл) і MeCN (1,5 мл). Суміш перемішували за к. т. протягом ночі. Суміш розбавляли за допомогою EtOAc, послідовно промивали водою і насич. розчином NaHCO₃. Органічну фазу висушували, фільтрували й випарювали. Залишок очищали за допомогою прямофазової флеш-хроматографії на силікагелі (градієнт: 0-10 % MeOH в EtOAc). Придатні фракції об'єднували і випарювали з одержанням жовтого масла. Масло розчиняли в суміші MeCN:вода і ліофілізували протягом ночі з одержанням указаної в заголовку сполуки (55 мг, 71 %) у вигляді розсіпчастого жовтого порошку; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₀H₂₂N₅O₂S₂:

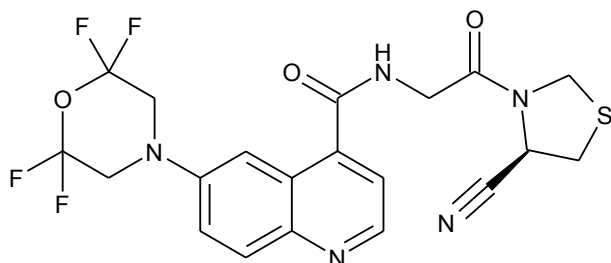
428,1210 знайдено значення: 428,1210; ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,01 (t, 1H), 8,67 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,39 (d, 1H), 5,33 (dd, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,37-4,25 (m, 2H), 3,79 (t, 4H), 3,44-3,35 (m, 2H), 2,71 (ddt, 4H).

Приклад 4. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(2,2-дифторморфоліно)-хінолін-4-карбоксамід



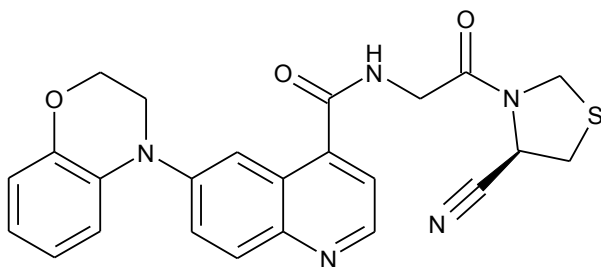
DIPEA (0,13 мл, 0,75 ммоль) додавали в суміш 6-(2,2-дифторморфоліно)хінолін-4-карбоної кислоти, проміжної сполуки 12 (74 мг, 0,25 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (52 мг, 0,25 ммоль), і HATU (124 мг, 0,33 ммоль) в EtOAc (2 мл) і MeCN (2 мл). Суміш перемішували за к. т. протягом 3 год. Суміш розбавляли за допомогою EtOAc, послідовно промивали водою і насич. розчином NaHCO_3 . Органічну фазу висушували, фільтрували й випарювали. Залишок очищали за допомогою прямофазової флеш-хроматографії на силікагелі (градієнт: 0-10 % MeOH в EtOAc) і потім додатково очищали із застосуванням препаративної HPLC, PrepMethod SFC-D, з одержанням указаної в заголовку сполуки (40 мг, 36 %); HRMS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрах. для $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$: 448,1250 знайдено значення: 448,1252; ^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 9,08 (t, 1H), 8,76 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,47 (d, 1H), 5,32 (dd, 1H), 4,91 (d, 1H), 4,73 (d, 1H), 4,38-4,29 (m, 2H), 4,29-4,23 (m, 2H), 3,89-3,80 (m, 2H), 3,61-3,54 (m, 2H), 3,45-3,35 (m, 2H).

Приклад 5. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(2,2,6,6-тетрафторморфоліно)хінолін-4-карбоксамід



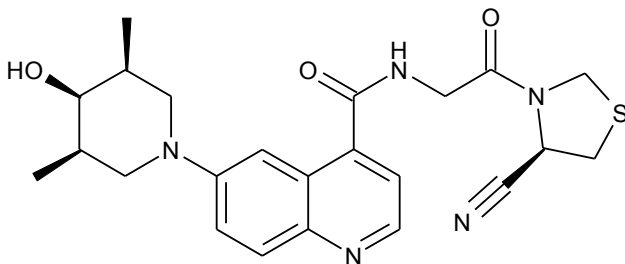
DIPEA (0,14 мл, 0,83 ммоль) додавали в суміш 6-(2,2,6,6-тетрафторморфоліно)хінолін-4-карбоної кислоти, проміжної сполуки 14 (55 мг, 0,17 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (52 мг, 0,25 ммоль), і HATU (76 мг, 0,20 ммоль) в EtOAc (1,5 мл) і MeCN (1,5 мл). Суміш перемішували за к. т. протягом ночі. Суміш розбавляли за допомогою EtOAc і послідовно промивали водою і насич. розчином NaHCO_3 . Органічну фазу висушували, фільтрували й випарювали. Залишок очищали за допомогою прямофазової флеш-хроматографії на силікагелі (градієнт: 0-10 % MeOH в EtOAc) і потім додатково очищали із застосуванням препаративної HPLC, PrepMethod SFC-D, з одержанням указаної в заголовку сполуки (20 мг, 25 %); HRMS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрах. для $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$: 484,1060 знайдено значення: 484,1052; ^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 9,11 (t, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 5,28 (dd, 1H), 4,92 (d, 1H), 4,73 (d, 1H), 4,40-4,30 (m, 2H), 4,29-4,21 (m, 4H), 3,47-3,36 (m, 2H, перекривається з піком розчинника).

Приклад 6. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(2,3-дигідро-4H-бензо[b][1,4]оксазин-4-іл)хінолін-4-карбоксамід



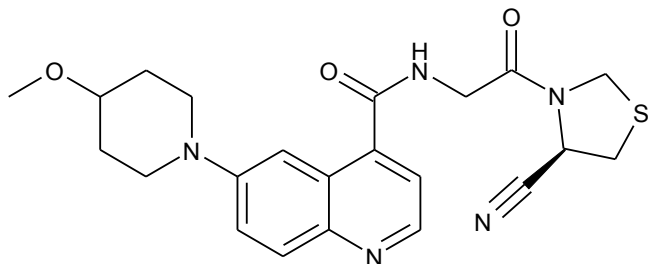
DIPEA (0,14 мл, 0,80 ммоль) додавали в суміш 6-(2,3-дигідро-4H-бензо[b][1,4]оксазин-4-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 16 (49 мг, 0,16 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (50 мг, 0,24 ммоль), і HATU (73 мг, 0,19 ммоль) в EtOAc (1,5 мл) і MeCN (1,5 мл). Суміш перемішували за к. т. протягом ночі. Суміш розбавляли за допомогою EtOAc і послідовно промивали водою і насич. розчином NaHCO₃. Органічну фазу висушували, фільтрували й випарювали. Залишок очищали за допомогою прямофазової флеш-хроматографії на силікагелі (градієнт: 0-10 % MeOH в EtOAc). Придатні фракції об'єднували і випарювали з одержанням жовтого масла. Масло розчиняли у суміші MeCN/вода і ліофілізували протягом ночі з одержанням указаної в заголовку сполуки (59 мг, 80 %) у вигляді розсипчастого жовтого порошку; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₄H₂₂N₅O₃S: 460,1438 знайдене значення: 460,1428; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,06 (t, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,05 (dd, 1H), 6,88 (dd, 1H), 6,85-6,72 (m, 2H), 5,32 (dd, 1H), 4,87 (d, 1H), 4,70 (d, 1H), 4,30 (t, 4H), 3,86 (q, 2H), 3,39 (dd, 2H).

Приклад 7. N-(2-((R)-4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((3S,4S,5R)-4-гідрокси-3,5-диметилпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



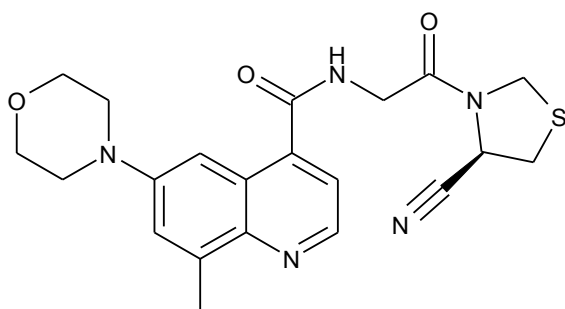
DIPEA (0,052 мл, 0,30 ммоль) додавали в суміш 6-((3S,4S,5R)-4-гідрокси-3,5-диметилпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 18 (18 мг, 0,06 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (19 мг, 0,09 ммоль), і HATU (27 мг, 0,07 ммоль) в EtOAc (1,5 мл) і MeCN (1,5 мл). Суміш перемішували за к. т. протягом ночі і потім розбавляли за допомогою EtOAc, послідовно промивали водою і насич. розчином NaHCO₃. Органічну фазу висушували, фільтрували й випарювали. Залишок очищали за допомогою прямофазової флеш-хроматографії на силікагелі (градієнт: 0-10 % MeOH в EtOAc) і потім додатково очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod SFC-A, з одержанням указаної в заголовку сполуки (5 мг, 18 %); HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₃H₂₈N₅O₃S: 454,1908 знайдене значення: 454,1886; ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 8,98 (t, 1H), 8,63 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,70-7,60 (m, 2H), 7,37 (d, 1H), 5,30 (dd, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,73 (d, 1H), 4,48 (brs, 1H), 4,35-4,25 (m, 2H), 3,60-3,50 (m, 3H), 2,74 (t, 4H), 1,85-1,75 (m, 2H), 0,98 (dd, 6H).

Приклад 8. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(4-метоксипіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



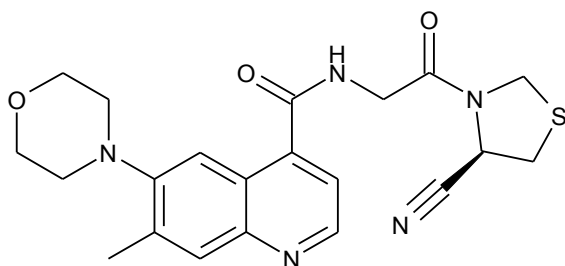
DIPEA (0,24 мл, 1,4 ммоль) додавали в 6-(4-метоксипіперидин-1-іл)хінолін-4-карбонову кислоту, проміжну сполуку 20 (200 мг, 0,70 ммоль), гідрохлорид (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжну сполуку 4 (179 мг, 1,05 ммоль), і HATU (266 мг, 0,70 ммоль) у MeCN (5 мл) і EtOAc (5 мл) при 20 °C в атмосфері повітря. Одержану суміш перемішували при 20 °C протягом 4 год. Реакційну суміш концентрували та залишок розчиняли в EtOAc (100 мл) і послідовно промивали за допомогою насич. розчину NaHCO₃ (25 мл), насич. сольового розчину (50 мл) і води (25 мл). Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod F (градієнт: 12-37 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (70 мг, 23 %) у вигляді червоної твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₂H₂₆N₅O₃S: 440,1750 знайденіе значення: 440,1744; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,14 (t, 1H), 8,78 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,84-7,71 (m, 2H), 7,57 (d, 1H), 5,33 (dd, 1H), 4,91 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,40-4,27 (m, 2H), 3,79-3,71 (m, перекривається з піком розчинника), 3,47-3,33 (m, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,22-3,07 (m, 2H), 2,03-1,94 (m, 2H), 1,60-1,50 (m, 2H).

Приклад 9. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-8-метил-6-(4-метоксипіперидин-1-іл)морфолінохінолін-4-карбоксамід



DIPEA (0,205 мл, 1,18 ммоль) додавали у 8-метил-6-морфолінохінолін-4-карбонову кислоту, проміжну сполуку 25 (160 мг, 0,59 ммоль), гідрохлорид (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжну сполуку 4 (151 мг, 0,88 ммоль), і HATU (223 мг, 0,59 ммоль) у MeCN (5 мл) і EtOAc (5 мл) при 20 °C. Одержану суміш перемішували при 20 °C протягом 3 год. Реакційну суміш концентрували, і розбавляли за допомогою EtOAc (75 мл), і послідовно промивали за допомогою насич. розчину NaHCO₃ (20 мл), води (15 мл) і насич. сольового розчину (20 мл). Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod F (градієнт: 12-35 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (50 мг, 20 %) у вигляді червоної твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₁H₂₄N₅O₃S: 426,1594 знайденіе значення: 426,1600; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,17 (t, 1H), 8,81 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,68-7,62 (m, 2H), 5,32 (dd, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,42-4,25 (m, 2H), 3,79 (t, 4H), 3,46-3,32 (m, перекривається з піком розчинника), 2,73 (s, 3H).

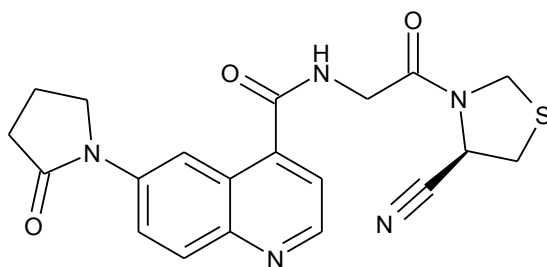
Приклад 10. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-7-метил-6-морфоліно-хінолін-4-карбоксамід



DIPEA (0,31 мл, 1,8 ммоль) додавали в 7-метил-6-морфолінохінолін-4-карбонову кислоту, проміжну сполуку 30 (160 мг, 0,59 ммоль), гідрохлорид (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжну сполуку 4 (151 мг, 0,88 ммоль), і ТЗР (50 % розчин в EtOAc, 712 мг, 2,24 ммоль) в EtOAc (1 мл) і MeCN (1 мл) при 20 °C в атмосфері N₂ (газ). Одержану суміш перемішували при 20 °C протягом 4 год. Реакційну суміш концентрували та залишок розчиняли в EtOAc (75 мл) і

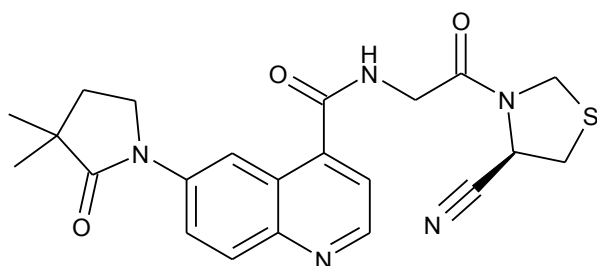
послідовно промивали насич. сольовим розчином (25 мл) і водою (25 мл). Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod F (градієнт: 12-35 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (50 мг, 20 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрах. для $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$: 426,1594 знайдено значення: 426,1582; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,05 (t, 1H), 8,80 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 5,35 (dd, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,32 (t, 2H), 3,79 (t, 4H), 3,45-3,35 (m, перекривається з піком розчинника), 3,10-2,90 (m, 4H), 2,54-2,46 (m, перекривається з піком розчинника).

Приклад 11. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(2-оксопіролідин-1-іл)-хінолін-4-карбоксамід



DIPEA (1,8 мл, 10 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії 6-(2-оксопіролідин-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 32 (224 мг, 0,52 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (214 мг, 1,03 ммоль), HOBt (395 мг, 2,58 ммоль) і EDC (494 мг, 2,58 ммоль) у MeCN (5 мл) і EtOAc (5 мл) при 29 °C. Одержаний розчин перемішували при 50 °C протягом 2 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску. Залишок розчиняли в суміші NaHCO_3 (водн. розчин, 40 мл) і EtOAc (80 мл). Фази розділяли і водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (5×75 мл). Органічні шари об'єднували й промивали водою (3×50 мл). Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й випарювали з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod F (градієнт: 15-30 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (90 мг, 43 %) у вигляді білої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрах. для $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$: 410,1282 знайдено значення: 410,1288; ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 9,10 (t, 1H), 8,90 (d, 1H), 8,55 (dd, 1H), 8,31-8,16 (m, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 5,43-5,24 (m, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,77 (d, 1H), 4,50-4,16 (m, 2H), 4,07-3,89 (m, 2H), 3,70-3,20 (m, перекривається з піком розчинника) 2,57 (t, 2H), 2,22-2,02 (m, 2H).

Приклад 12. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3,3-диметил-2-оксопіролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід

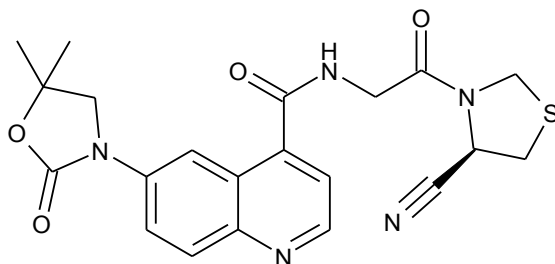


DIPEA (0,22 мл, 1,3 ммоль) додавали в суміш 6-(3,3-диметил-2-оксопіролідин-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 34 (120 мг, 0,42 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (108 мг, 0,63 ммоль), і ТЗР (50 % розчин в EtOAc, 1,07 г, 1,69 ммоль) у MeCN (5 мл) і EtOAc (5 мл) при 20 °C в атмосфері N_2 (газ). Одержану суміш перемішували при 20 °C протягом 3 год. Реакційну суміш концентрували, і розбавляли за допомогою EtOAc (100 мл), і послідовно промивали водою (20 мл) і насич. сольовим розчином (20 мл). Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й випарювали з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod F (градієнт: 25-40 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (100 мг, 54 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрах. для $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$: 438,1594 знайдено значення: 438,1616; ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,93-8,85 (m, 1H), 8,66-8,59 (m, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 5,35 (dd, 1H), 4,95-4,83

(m, перекривається з піком розчинника), 4,79 (d, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,17-4,00 (m, 2H), 3,60-3,35 (m, 2H), 2,12 (t, 2H), 1,27 (s, 3H), 1,26 (s, 3H).

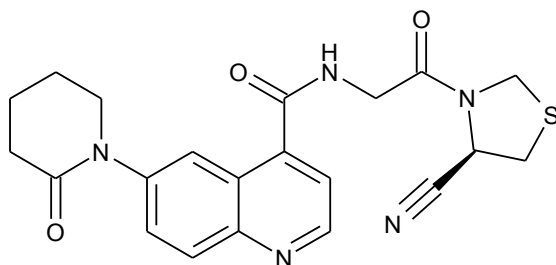
Приклад 13. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(5,5-диметил-2-оксооксазолідин-3-іл)хінолін-4-карбоксамід

5



DIPEA (0,37 мл, 2,10 ммоль) додавали в суміш 6-(5,5-диметил-2-оксооксазолідин-3-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 36 (200 мг, 0,70 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (179 мг, 1,05 ммоль), і ТЗР (50 % розчин в EtOAc, 1,78 г, 2,79 ммоль) в EtOAc (8 мл) і MeCN (8 мл) при 20 °C в атмосфері повітря. Одержану суміш перемішували при 25 °C протягом 3 год. Реакційну суміш концентрували, і розбавляли за допомогою EtOAc (75 мл), і послідовно промивали водою (20 мл) і насич. сольовим розчином (25 мл). Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod B (градієнт: 20-40 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (70 мг, 23 %) у вигляді білої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₁H₂₂N₅O₄S: 440,1388 знайдене значення: 440,1380; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,12 (t, 1H), 8,90 (d, 1H), 8,57 (dd, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 5,33 (dd, 1H), 4,91 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,37-4,31 (m, 2H), 4,10-3,99 (m, 2H), 3,50-3,33 (m, перекривається з піком розчинника), 1,55 (s, 3H), 1,52 (s, 3H).

Приклад 14. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(2-оксопіперидин-1-іл)-хінолін-4-карбоксамід

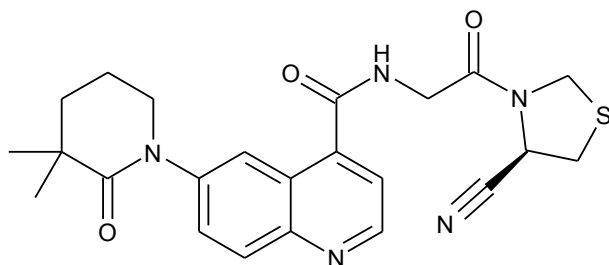


25

DIPEA (230 мг, 1,78 ммоль) додавали в перемішувану суміш 6-(2-оксопіперидин-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 38 (120 мг, 0,44 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (152 мг, 0,89 ммоль), і ТЗР (1,13 мл, 50 % в EtOAc) у DMF (5 мл). Одержаний розчин перемішували при 25 °C протягом 6 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (DCM:MeOH, 19:1) із подальшим додатковим очищенням за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod B (градієнт 13-33 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (48 мг, 26 %) у вигляді білої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₁H₂₂N₅O₃S: 424,1438 знайдене значення: 424,1444; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,12 (t, 1H), 8,95 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 5,33 (dd, 1H), 4,88 (d, 1H), 4,70 (d, 1H), 4,31 (d, 2H), 3,85-3,65 (m, 2H), 3,43-3,34 (m, перекривається з піком розчинника), 2,46-2,35 (m, перекривається з піком розчинника), 2,00-1,78 (m, 4H).

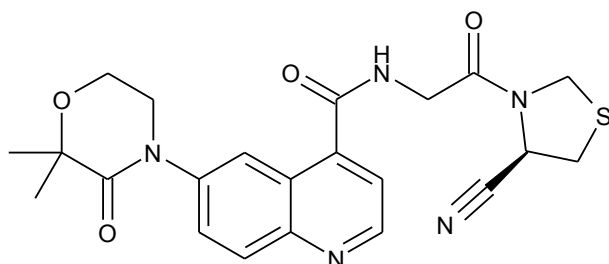
Приклад 15. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3,3-диметил-2-оксопіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід

40



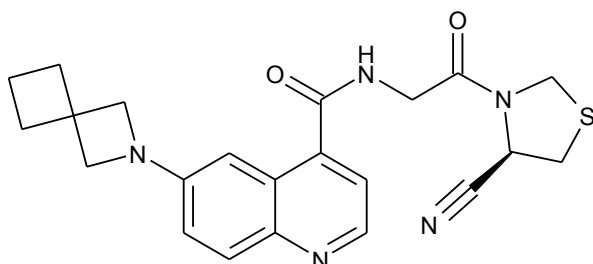
DIPEA (104 мг, 0,80 ммоль) додавали в суміш 6-(3,3-диметил-2-оксопіперидин-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 40 (60 мг, 0,20 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (69 мг, 0,40 ммоль), і ТЗР (0,51 мл, 50 % в EtOAc) у DMF (2 мл). Одержаний розчин перемішували при 25 °С протягом 6 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (DCM:MeOH, 18:1) з подальшим додатковим очищенням за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod B (градієнт 22-42 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (25 мг, 28 %) у вигляді білої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₃H₂₆N₅O₃S: 452,1750 знайденіє значення: 452,1752; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,12 (t, 1H), 8,94 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 5,32 (dd, 1H), 4,88 (d, 1H), 4,70 (d, 1H), 4,31 (d, 2H), 3,77 (t, 2H), 3,43-3,34 (m, перекривається з піком розчинника), 2,04-1,91 (m, 2H), 1,88-1,75 (m, 2H), 1,24 (s, 3H), 1,24 (s, 3H).

Приклад 16. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(2,2-диметил-3-оксоморфоліно)хінолін-4-карбоксамід



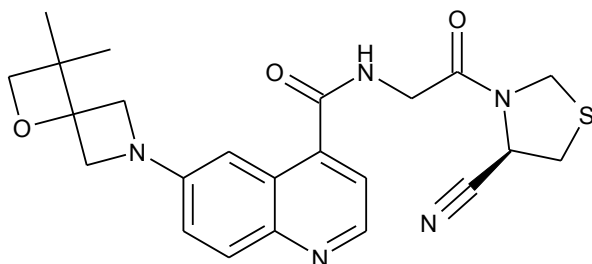
DIPEA (0,88 мл, 5,1 ммоль) додавали в суміш 6-(2,2-диметил-3-оксоморфоліно)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 42 (304 мг, 1,01 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (260 мг, 1,52 ммоль), і НАТУ (1,15 г, 3,04 ммоль) в EtOAc (10 мл) і MeCN (10 мл) при 20 °С. Одержану суміш перемішували при 25 °С протягом 6 год. Реакційну суміш розбавляли за допомогою насич. розчину NaHCO₃. Фази розділяли і водний шар екстрагували за допомогою DCM (3×100 мл). Об'єднані органічні фази висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (DCM:MeOH, 17:1) з подальшим додатковим очищенням за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod C (градієнт 17-27 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (200 мг, 44 %) у вигляді білої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₂H₂₄N₅O₄S: 454,1544 знайденіє значення: 454,1542; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,16 (t, 1H), 8,99 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 5,45-5,25 (m, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,34 (d, 2H), 4,11-3,96 (m, 2H), 3,94-3,80 (m, 2H), 3,59-3,35 (m, перекривається з піком розчинника), 1,47 (s, 6H).

Приклад 17. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(2-азаспіро[3.3]гептан-2-іл)хінолін-4-карбоксамід



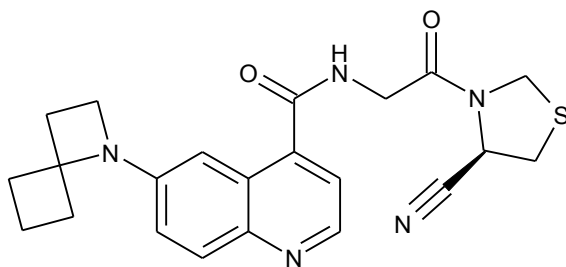
DIPEA (289 мг, 2,24 ммоль) додавали в суміш 6-(2-азаспіро[3.3]гептан-2-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 44 (100 мг, 0,37 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (96 мг, 0,56 ммоль), і HATU (283 мг, 0,75 ммоль) у MeCN (5 мл) і EtOAc (5 мл). Реакційну суміш перемішували в атмосфері повітря при 25 °C протягом 3 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod F (градієнт 20-40 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (44 мг, 28 %) у вигляді червоної твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ розрах. для $C_{22}H_{24}N_5O_2S$: 422,1646 знайдено значення: 422,1650; 1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9,20-9,05 (m, 1H), 8,75 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,30-7,15 (m, 2H), 5,40-5,30 (m, 1H), 4,91 (d, 1H), 4,73 (d, 1H), 4,34 (d, 2H), 3,99 (s, 4H), 3,48-3,32 (m, 2H), 2,21 (t, 4H), 1,95-1,75 (m, 2H).

Приклад 18. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3,3-диметил-1-окса-6-азаспіро[3.3]гептан-6-іл)хінолін-4-карбоксамід



DIPEA (0,50 мл, 2,9 ммоль) додавали в суміш 6-(3,3-диметил-1-окса-6-азаспіро[3.3]гептан-6-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 46 (170 мг, 0,57 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (178 мг, 0,85 ммоль), EDC (218 мг, 1,14 ммоль) і HOBT (175 мг, 1,14 ммоль) у MeCN (5 мл) і EtOAc (5 мл). Реакційну суміш перемішували при 50 °C протягом 3 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску. Залишок розбавляли за допомогою EtOAc і промивали водою. Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod P (градієнт 15-25 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (160 мг, 62 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ розрах. для $C_{23}H_{26}N_5O_3S$: 452,1750 знайдено значення: 452,1748; 1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,95 (t, 1H), 8,62 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,13 (dd, 1H), 5,35-5,25 (m, 1H), 4,88 (d, 1H), 4,70 (d, 1H), 4,35-4,20 (m, 4H), 4,16 (s, 2H), 3,94-3,83 (m, 2H), 3,42-3,34 (m, 2H), 1,22 (s, 6H).

Приклад 19. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(1-азаспіро[3.3]гептан-1-іл)хінолін-4-карбоксамід

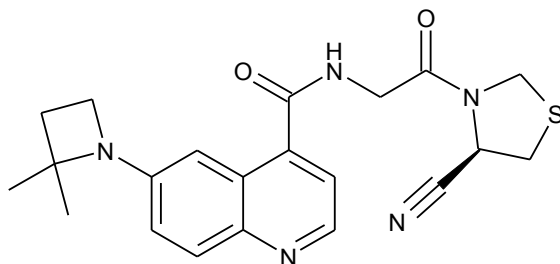


DIPEA (0,65 мл, 3,7 ммоль) додавали в суміш 6-(1-азаспіро[3.3]гептан-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 48 (200 мг, 0,75 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (232 мг, 1,12 ммоль), EDC (286 мг, 1,49 ммоль) і HOBT (228 мг, 1,49 ммоль) в EtOAc (6 мл) і MeCN (6 мл). Суміш перемішували при 45 °C протягом 5 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску. Залишок розчиняли в EtOAc і промивали водою. Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod B (градієнт: 28-48 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (220 мг, 70 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ розрах. для $C_{22}H_{24}N_5O_2S$: 422,1646 знайдено значення: 422,1626; 1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8,55 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,37 (dd,

1H), 7,28 (d, 1H), 5,40-5,25 (m, 1H), 4,85-4,63 (m, 2H), 4,37 (d, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,51-3,34 (m, 2H), 3,04-2,88 (m, 2H), 2,51 (t, 2H), 2,17-2,03 (m, 2H), 2,02-1,70 (m, 2H).

Приклад 20. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(2,2-диметилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід

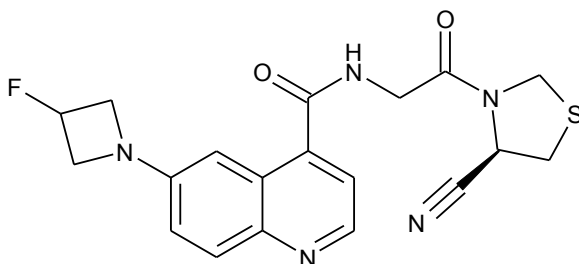
5



TEA (0,62 мл, 4,5 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії 6-(2,2-диметилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 50 (114 мг, 0,44 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (185 мг, 0,89 ммоль), HOBt (341 мг, 2,22 ммоль) і EDC (426 мг, 2,22 ммоль) в EtOAc (13 мл) і MeCN (13 мл) при 10 °C. Одержану суспензію перемішували при 10 °C протягом ночі. Розчинник видаляли за зниженого тиску. Залишок розчиняли із сумішшю розчину NaHCO₃ (50 мл) і EtOAc (100 мл). Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (4×100 мл). Органічні шари об'єднували й промивали водою (2×50 мл). Водні шари об'єднували й екстрагували за допомогою EtOAc (2×25 мл). Органічні шари об'єднували, висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod B (градієнт: 34-48 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (82 мг, 45 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₁H₂₄N₅O₂S: 410,1646 знайдено значення: 410,1640; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,00-8,89 (m, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,09 (d, 1H), 5,30 (dd, 1H), 4,88 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,28 (d, 2H), 3,75 (t, 2H), 3,35 (m, перекривається з піком розчинника), 2,18-2,03 (m, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,48 (s, 3H).

Приклад 21. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-фторазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід

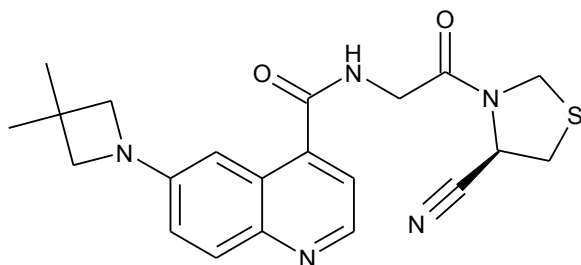
25



DIPEA (0,53 мл, 3,1 ммоль) додавали в суміш 6-(3-фторазетидин-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 52 (150 мг, 0,61 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (253 мг, 1,22 ммоль), EDC (234 мг, 1,22 ммоль) і HOBt (187 мг, 1,22 ммоль) в EtOAc (5 мл) і MeCN (5 мл). Суміш перемішували за к. т. протягом 10 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску. Залишок розчиняли в EtOAc і промивали водою. Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod C (градієнт: 17-29 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (110 мг, 45 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₁₉H₁₉FN₅O₂S: 400,1238 знайдено значення: 400,1246; ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 8,60 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,18 (dd, 1H), 5,64-5,32 (m, 2H), 4,83-4,69 (m, перекривається з піком розчинника), 4,50-4,25 (m, 4H), 4,20-4,00 (m, 2H), 3,52-3,34 (m, перекривається з піком розчинника).

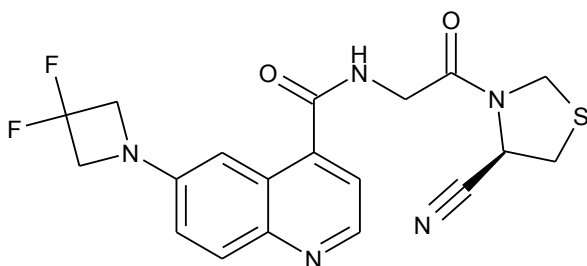
Приклад 22. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3,3-диметилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід

40



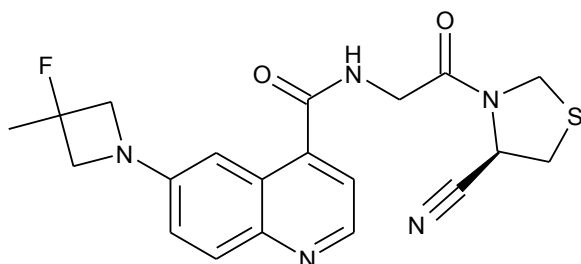
DIPEA (0,58 мл, 3,3 ммоль) додавали в суспензію 6-(3,3-диметилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 54 (170 мг, 0,66 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (344 мг, 1,66 ммоль), EDC (254 мг, 1,33 ммоль) і HOBT (203 мг, 1,33 ммоль) у MeCN (10 мл) і EtOAc (10 мл). Суміш перемішували за к. т. протягом 20 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску. Залишок розчиняли в EtOAc і промивали водою. Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod C (градієнт: 19-30 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (90 мг, 33 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₁H₂₄N₅O₂S: 410,1646 знайденіе значення: 410,1642; ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 8,54 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,21-7,07 (m, 2H), 5,40-5,28 (m, 1H), 4,82-4,59 (m, 2H), 4,38 (d, 2H), 3,74 (s, 4H), 3,53-3,35 (m, 2H), 1,35 (s, 6H).

Приклад 23. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3,3-дифторазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



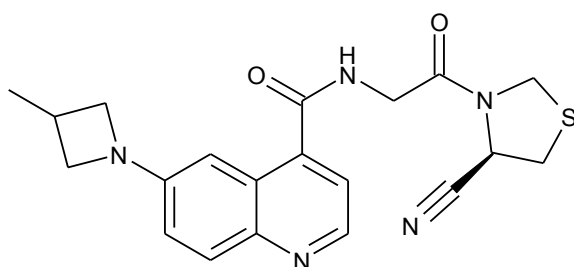
DIPEA (1,38 мл, 7,87 ммоль) додавали в 6-(3,3-дифторазетидин-1-іл)хінолін-4-карбонову кислоту, проміжну сполуку 56 (104 мг, 0,39 ммоль), гідрохлорид (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжну сполуку 4 (123 мг, 0,59 ммоль), HOBT (603 мг, 3,94 ммоль) і EDC (755 мг, 3,94 ммоль) в EtOAc (5 мл) і MeCN (5 мл) при 10 °C. Одержаний розчин перемішували при 10 °C протягом ночі в атмосфері N₂ (газ). Розчинник видаляли за зниженого тиску. Залишок розбавляли за допомогою насич. розчину NaHCO₃ (50 мл) і екстрагували за допомогою EtOAc (6×50 мл). Органічні шари об'єднували й промивали насич. сольовим розчином (5×200 мл). Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod P (градієнт: 18-45 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (116 мг, 70 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₁₉H₁₈F₂N₅O₂S: 418,1144 знайденіе значення: 418,1158; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,05-8,95 (m, 1H), 8,72 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,55-7,38 (m, 2H), 7,25 (dd, 1H), 5,45-5,30 (m, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,44 (t, 4H), 4,32 (d, 2H), 3,42-3,35 (m, перекривається з піком розчинника).

Приклад 24. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-фтор-3-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



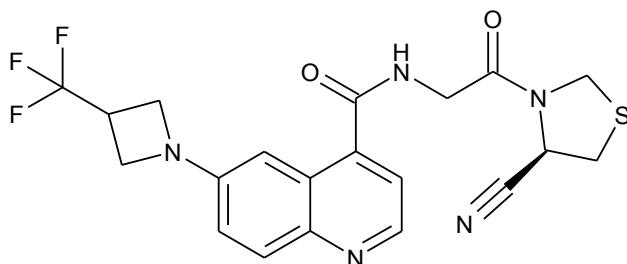
DIPEA (0,43 мл, 2,5 ммоль) додавали в 6-(3-фтор-3-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбонову кислоту, проміжну сполуку 58 (65 мг, 0,25 ммоль), гідрохлорид (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжну сполуку 4 (103 мг, 0,50 ммоль), і TBTU (282 мг, 0,74 ммоль) у MeCN (6 мл) і EtOAc (6 мл) при 10 °С. Одержаний розчин перемішували при 40 °С протягом 4 год. в атмосфері N₂ (газ). Розчинник видаляли за зниженого тиску. Реакційну суміш розбавляли за допомогою насич. розчину NaHCO₃ (50 мл) і екстрагували за допомогою EtOAc (6×50 мл). Органічні шари об'єднували й промивали насич. сольовим розчином (5×50 мл). Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod D (градієнт: 20-45 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (57 мг, 56 %) у вигляді оранжевої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₀H₂₁FN₅O₂S: 414,1394 знайдено значення: 414,1394; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,05-8,96 (m, 1H), 8,66 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,17 (dd, 1H), 5,40-5,25 (m, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,31 (d, 2H), 4,20-4,00 (m, 4H), 3,45-3,34 (m, 1H), 1,66 (d, 3H).

Приклад 25. (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-метилазетидин-1-іл)-хінолін-4-карбоксамід



TEA (0,83 г, 8,3 ммоль) додавали в суміш 6-(3-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 60 (200 мг, 0,83 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (141 мг, 0,83 ммоль), EDC (317 мг, 1,65 ммоль) і HOBt (253 мг, 1,65 ммоль) в EtOAc (2,5 мл) і MeCN (2,5 мл). Одержану суміш перемішували при 25 °С протягом 3 год. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc (20 мл) і промивали насич. сольовим розчином (3×50 мл). Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod F (градієнт: 15-30 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (190 мг, 58 %) у вигляді червоної твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₀H₂₂N₅O₂S: 396,1488 знайдено значення: 396,1490; ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 8,69 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,34-7,27 (m, 1H), 5,40-5,25 (m, 1H), 4,83-4,65 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,35-4,18 (m, 3H), 3,77-3,67 (m, 2H), 3,36 (m, 1H), 3,00-2,85 (m, 1H), 1,35 (d, 3H).

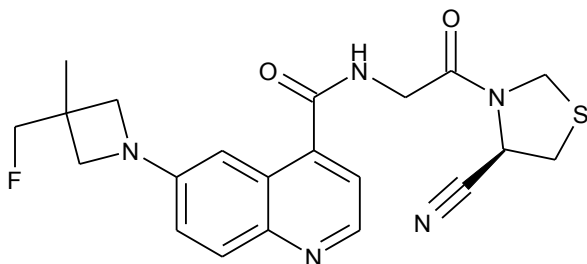
Приклад 26. (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-(трифторметил)-азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



DIPEA (0,59 мл, 3,4 ммоль) додавали в суміш 6-(3-(трифторметил)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 62 (100 мг, 0,34 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (116 мг, 0,68 ммоль), і HATU (261 мг, 0,68 ммоль) в EtOAc (2 мл) і MeCN (2 мл). Одержану суміш перемішували при 25 °С протягом 4 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod F (градієнт: 19-30 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (60 мг, 40 %) у вигляді червоної твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺

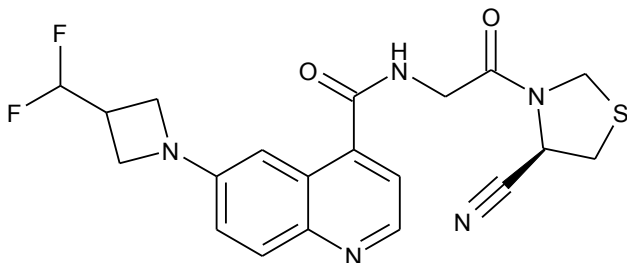
розрах. для $C_{20}H_{19}F_3N_5O_2S$: 450,1206 знайдено значення: 450,1194; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,79 (brs, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,60-7,40 (m, 2H), 5,45-5,25 (m, 1H), 4,79 (d, перекривається з піком розчинника), 4,52-4,35 (m, 4H), 4,28-4,15 (m, 2H), 3,80-3,60 (m, 1H), 3,45-3,34 (m, 2H).

- 5 Приклад 27. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-(фторметил)-3-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



- 10 DIPEA (0,25 мл, 1,4 ммоль) додавали в суміш 6-(3-(фторметил)-3-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 64 (268 мг, 0,28 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (118 мг, 0,57 ммоль), HOBt (192 мг, 1,42 ммоль) і EDC (333 мг, 1,74 ммоль) у MeCN (3 мл) і EtOAc (3 мл) при 13 °C. Одержаний розчин перемішували при 13 °C протягом ночі в атмосфері N_2 (газ). Розчинник видаляли за зниженого тиску. Залишок розбавляли за допомогою насич. розчину $NaHCO_3$ (100 мл) і екстрагували за допомогою EtOAc (5×100 мл). Органічні шари об'єднували й промивали сольовим розчином (3×50 мл). Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod C (градієнт 17-30 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (66 мг, 54 %) у вигляді оранжевої твердої речовини;
- 15 HRMS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ розрах. для $C_{21}H_{23}FN_5O_2S$: 428,1550 знайдено значення: 428,1538; 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,94 (t, 1H), 8,63 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,23-7,16 (m, 1H), 7,12 (dd, 1H), 5,40-5,25 (m, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,50 (d, 2H), 4,30 (d, 2H), 3,88 (d, 2H), 3,68 (dd, 2H), 3,44-3,34 (m, перекривається з піком розчинника), 1,35 (s, 3H).

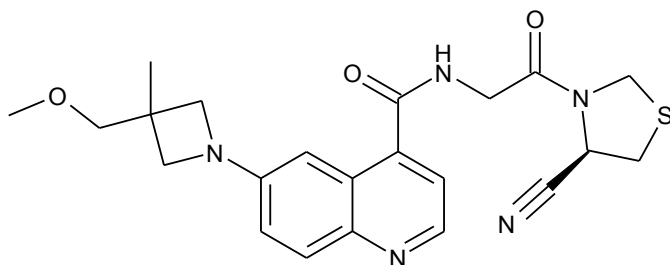
- 20 Приклад 28. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-(дифторметил)-азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



- 30 DIPEA (0,19 мл, 1,1 ммоль) додавали в суміш 6-(3-(дифторметил)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 66 (120 мг, 0,43 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (90 мг, 0,43 ммоль), HOBt (99 мг, 0,65 ммоль) і EDC (124 мг, 0,65 ммоль) у MeCN (5 мл) і EtOAc (5 мл) при 20 °C в атмосфері N_2 (газ). Одержану суміш перемішували при 25 °C протягом 3 год. Реакційну суміш концентрували, і розбавляли за допомогою DCM (100 мл), і послідовно промивали за допомогою насич. розчину NH_4Cl (50 мл), сольового розчину (50 мл) і води (50 мл). Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod C (градієнт 12-23 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (71 мг, 38 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ розрах. для $C_{20}H_{20}F_2N_5O_2S$: 432,1300 знайдено значення: 432,1292; 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,97 (t, 1H), 8,64 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 6,39 (td, 1H), 5,33 (dd, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,29 (d, 2H), 4,15-4,05 (m, 2H), 3,95-3,85 (m, 2H), 3,44-3,30 (m, перекривається з піком розчинника).

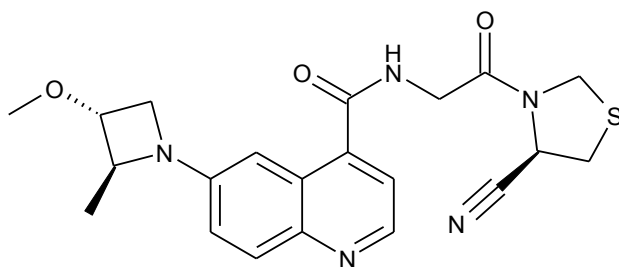
- 40 Приклад 29. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-(метоксиметил)-3-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід

45



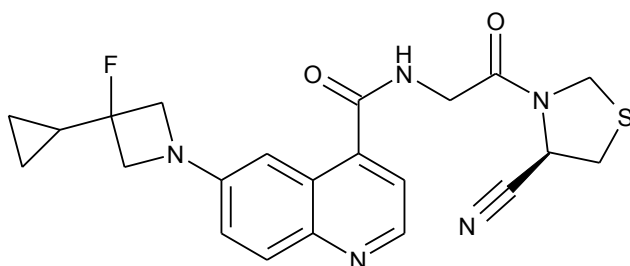
DIPEA (0,16 мл, 0,91 ммоль) додавали в суміш 6-(3-(метоксиметил)-3-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 68 (65 мг, 0,23 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (57 мг, 0,27 ммоль), і HATU (129 мг, 0,34 ммоль) у MeCN (2 мл) і EtOAc (2 мл). Суміш перемішували за к. т. протягом ночі. DCM (10 мл) і насич. розчин NaHCO₃ (водн., 7 мл) додавали в реакційну суміш і суміш перемішували та фільтрували через фазорозділювач. Фазорозділювач промивали за допомогою DCM і об'єднаний органічний шар випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod SFC-D (градієнт 2-94 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (38 мг, 38 %); HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₂H₂₆N₅O₃S: 440,1750 знайденіе значення: 440,1748; ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 8,93 (t, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,09 (dd, 1H), 5,32 (dd, 1H), 4,87 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,28 (d, 2H), 3,80 (dd, 2H), 3,60 (dd, 2H), 3,32-3,41 (m, перекривається з піком розчинника), 3,31 (s, 3H), 1,30 (s, 3H).

Приклад 30. N-(2-((R)-4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((2S,3R)-3-метокси-2-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



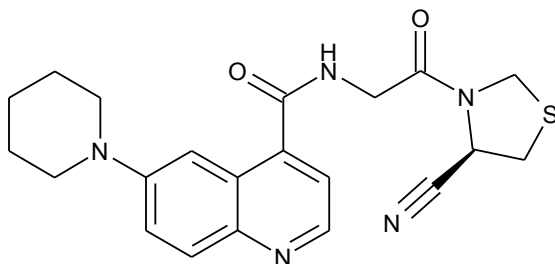
DIPEA (0,51 мл, 2,9 ммоль) додавали в суміш 6-((2S,3R)-3-метокси-2-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 70 (160 мг, 0,59 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (183 мг, 0,88 ммоль), EDC (225 мг, 1,18 ммоль) і HOBT (180 мг, 1,18 ммоль) в EtOAc (5 мл) і MeCN (5 мл). Суміш перемішували при 50 °C протягом 3 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску. Залишок розбавляли за допомогою EtOAc і промивали водою. Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod P (градієнт 13-23 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (220 мг, 88 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₁H₂₄N₅O₃S: 426,1594 знайденіе значення: 426,1576; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,01-8,91 (m, 1H), 8,62 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,16 (dd, 1H), 5,31 (dd, 1H), 4,88 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,35-4,20 (m, 3H), 4,10-3,85 (m, 2H), 3,50-3,29 (m, перекривається з піком розчинника), 3,27 (s, 3H), 1,50 (d, 3H).

Приклад 31. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-циклопропіл-3-фторазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



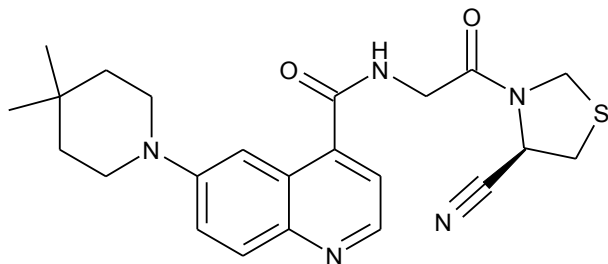
DIPEA (0,15 мл, 0,87 ммоль) додавали в суміш 6-(3-циклопропіл-3-фторазетидин-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 72 (100 мг, 0,35 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (73 мг, 0,35 ммоль), EDC (100 мг, 0,52 ммоль) і HOBT (71 мг, 0,52 ммоль) в EtOAc (8 мл) і MeCN (8 мл) при 20 °C в атмосфері N₂ (газ). Одержану суміш перемішували при 25 °C протягом 12 год. Реакційну суміш концентрували, і розбавляли за допомогою EtOAc (100 мл), і послідовно промивали сольовим розчином (50 мл) і водою (50 мл). Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod C (градієнт 12-23 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (68 мг, 34 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₂H₂₃FN₅O₂S: 440,1550 знайдені значення: 440,1546; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,11 (t, 1H), 8,78 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,29 (dd, 1H), 5,34 (dd, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,41-4,25 (m, 2H), 4,10-3,95 (m, 2H), 3,46-3,32 (m, 2H), 1,50-1,35 (m, 1H), 0,67-0,61 (2H, m), 0,49 (d, 2H),

Приклад 32. (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(піперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



TEA (0,81 мл, 5,9 ммоль) повільно додавали в суміш 6-(піперидин-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 74 (60 мг, 0,23 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (194 мг, 0,94 ммоль), і T3P (0,57 мл, 50 % в EtOAc) в EtOAc (4 мл) при 15 °C в атмосфері N₂ (газ). Одержану суміш перемішували при 15 °C протягом ночі в атмосфері N₂ (газ). Реакційну суміш фільтрували, фільтрат послідовно промивали сольовим розчином (3×10 мл) і водою (2×10 мл). Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod F (градієнт: 15-30 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (12 мг, 12 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₁H₂₄N₅O₂S: 410,1646 знайдені значення: 410,1648; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,10-8,90 (m, 1H), 8,66 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,72-7,53 (m, 2H), 7,39 (d, 1H), 5,50-5,20 (m, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,36-4,22 (m, 2H), 3,40-3,34 (m, перекривається з піком розчинника), 1,75-1,50 (m, 6H).

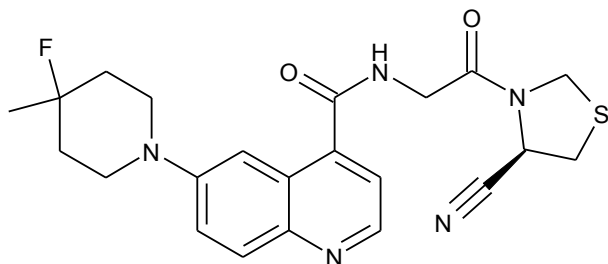
Приклад 33. (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(4,4-диметилпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



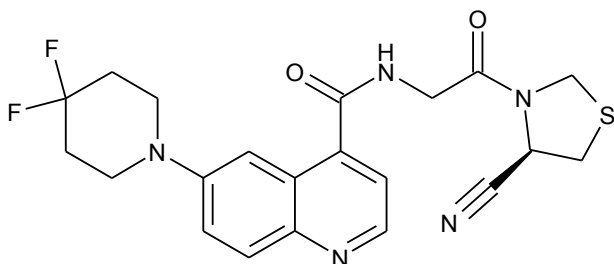
TEA (0,34 мл, 2,5 ммоль) повільно додавали в суміш 6-(4,4-диметилпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 76 (70 мг, 0,25 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (102 мг, 0,49 ммоль), EDC (142 мг, 0,74 ммоль) і HOBT (113 мг, 0,74 ммоль) у DMF (5 мл) при 10 °C в атмосфері N₂ (газ). Одержану суспензію перемішували при 10 °C протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли за допомогою насич. розчину NaHCO₃ (25 мл) і екстрагували за допомогою EtOAc (4×20 мл). Органічні шари об'єднували й промивали сольовим розчином (3×10 мл). Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod P (градієнт 10-25 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (12 мг, 11 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах.

для $C_{23}H_{28}N_5O_2S$: 438,1958 знайденіе значення: 438,1946; 1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,97 (t, 1H), 8,63 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,74-7,50 (m, 2H), 7,37 (d, 1H), 5,40-5,20 (m, 1H), 4,87 (d, 1H), 4,69 (d, 1H), 4,27 (d, 2H), 3,37-3,32 (m, перекривається з піком розчинника), 1,65-1,35 (m, 4H), 0,96 (s, 6H).

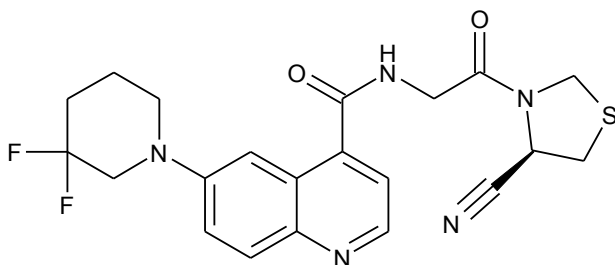
- 5 Приклад 34. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(4-фтор-4-метилпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



- 10 DIPEA (0,30 мл, 1,7 ммоль) повільно додавали в суміш 6-(4-фтор-4-метилпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 78 (50 мг, 0,17 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (72 мг, 0,35 ммоль), і HATU (198 мг, 0,52 ммоль) у DMF (5 мл) при 10 °C в атмосфері N_2 (газ). Одержану суміш перемішували при 10 °C протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли водою (10 мл) і екстрагували за допомогою EtOAc (3×25 мл). Органічні шари об'єднували й промивали сольовим розчином (3×20 мл). Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod P (градієнт 10-25 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (13 мг, 17 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ розрах. для $C_{22}H_{25}FN_5O_2S$: 442,1708 знайденіе значення: 442,1726; 1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9,05-8,91 (m, 1H), 8,65 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,74-7,62 (m, 2H), 7,37 (d, 1H), 5,40-5,20 (m, 1H), 4,87 (d, 1H), 4,69 (d, 1H), 4,32-4,24 (m, 2H), 3,82-3,60 (m, 2H), 3,55-3,07 (m, перекривається з піком розчинника), 1,94-1,62 (m, 4H), 1,35 (d, 3H).
- 15 Приклад 35. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід
- 20 (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід

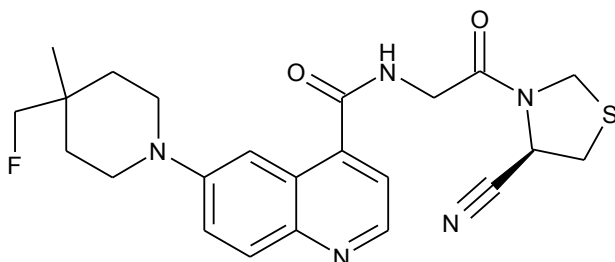


- 25 DIPEA (0,84 мл, 4,8 ммоль) додавали в 6-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбонову кислоту, проміжну сполуку 80 (140 мг, 0,48 ммоль), гідрохлорид (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжну сполуку 4 (98 мг, 0,57 ммоль), і T3P (0,91 мл, 50 % в EtOAc) у DMF (8 мл) при 20 °C. Одержану суміш перемішували при 50 °C протягом 35 год. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc (50 мл) і промивали водою (3×50 мл), фільтрували й випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod C (градієнт 25-55 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (28 мг, 13 %) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ розрах. для $C_{21}H_{22}F_2N_5O_2S$: 446,1456 знайденіе значення: 446,1452; 1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9,01 (t, 1H), 8,68 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,39 (d, 1H), 5,37-5,20 (m, 1H), 4,88 (d, 1H), 4,69 (d, 1H), 4,40-4,20 (m, 2H), 3,65-3,45 (m, 4H), 3,42-3,33 (m, перекривається з піком розчинника), 2,16-1,94 (m, 4H).
- 30 Приклад 36. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3,3-дифторпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід
- 35 (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3,3-дифторпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід
- 40 (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3,3-дифторпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



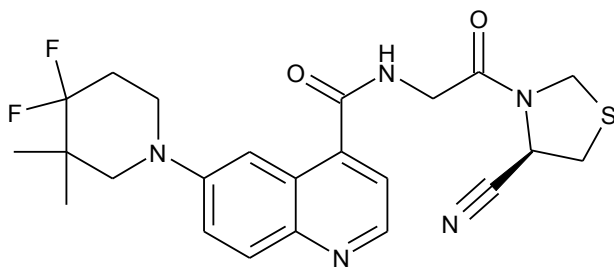
TEA (1,05 мл, 7,53 ммоль) додавали в 6-(3,3-дифторпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбонову кислоту, проміжну сполуку 82 (110 мг, 0,38 ммоль), гідрохлорид (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжну сполуку 4 (782 мг, 3,78 ммоль), і ТЗР (2,4 мл, 50 % в EtOAc) у DMF (5 мл) при 10 °С в атмосфері N₂ (газ). Одержану суміш перемішували при 10 °С протягом ночі в атмосфері N₂ (газ). Реакційну суміш розбавляли за допомогою насич. розчину NaHCO₃ (25 мл) і екстрагували за допомогою EtOAc (4×25 мл). Органічні шари об'єднували й промивали сольовим розчином (5×20 мл). Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod P (градієнт 10-25 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (28 мг, 17 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₁H₂₂F₂N₅O₂S: 446,1456 знайдено значення: 446,1460; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,10-8,90 (m, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,19-7,86 (m, 1H), 7,84-7,60 (m, 2H), 7,42 (d, 1H), 5,36-5,26 (m, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,30 (d, 2H), 3,70 (t, 2H), 3,55-3,30 (m, перекривається з піком розчинника), 2,18-1,99 (m, 2H), 1,98-1,80 (m, 2H).

Приклад 37. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(4-(фторметил)-4-метилпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



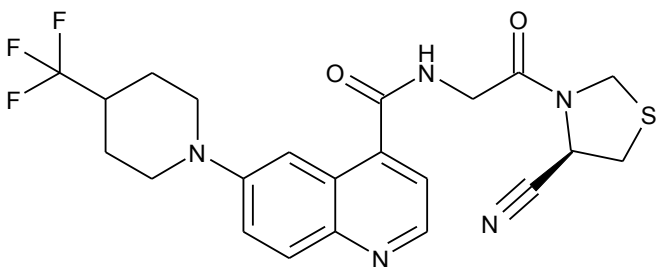
TEA (1,10 мл, 7,87 ммоль) додавали в 6-(4-(фторметил)-4-метилпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбонову кислоту, проміжну сполуку 84 (119 мг, 0,39 ммоль), гідрохлорид (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжну сполуку 4 (327 мг, 1,57 ммоль), HOBt (532 мг, 3,94 ммоль) і EDC (755 мг, 3,94 ммоль) у DMF (5 мл) при 10 °С в атмосфері N₂ (газ). Одержану суспензію перемішували при 10 °С протягом ночі в атмосфері N₂ (газ). Реакційну суміш розбавляли водою (50 мл) і екстрагували за допомогою EtOAc (4×50 мл). Органічні шари об'єднували й промивали сольовим розчином (5×25 мл). Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod P (градієнт 10-25 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (16 мг, 9 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₃H₂₇FN₅O₂S: 456,1864 знайдено значення: 456,1850; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,97 (t, 1H), 8,64 (d, 1H), 7,93-7,80 (m, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,38 (d, 1H), 5,82-5,23 (m, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,35-4,07 (m, 4H), 3,70-3,00 (m, перекривається з піком розчинника), 1,75-1,55 (m, 2H), 1,53-1,34 (m, 2H), 1,01 (d, 3H).

Приклад 38. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(4,4-дифтор-3,3-диметилпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



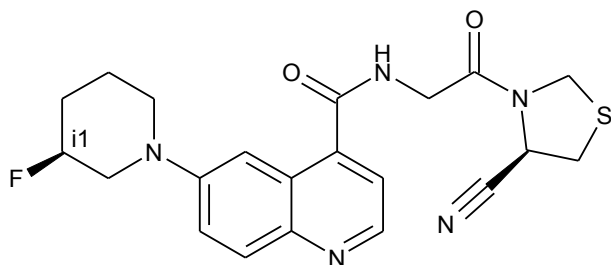
DIPEA (0,22 мл, 1,3 ммоль) додавали в 6-(4,4-дифтор-3,3-диметилпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбовону кислоту, проміжну сполуку 86 (200 мг, 0,62 ммоль), гідрохлорид (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжну сполуку 4 (194 мг, 0,94 ммоль), і HATU (237 мг, 0,62 ммоль) у MeCN (10 мл) і EtOAc (10 мл) при 15 °C в атмосфері N₂ (газ). Одержану суміш перемішували при 20 °C протягом 3 год. Реакційну суміш фільтрували через силікагель. Фільтрат концентрували, і повторно розчиняли в DCM (100 мл), і послідовно промивали сольовим розчином (50 мл) і водою (50 мл). Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod F (градієнт 30-40 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (75 мг, 25 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₃H₂₆F₂N₅O₂S: 474,1770 знайдене значення: 474,1760; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,03 (t, 1H), 8,68 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,39 (d, 1H), 5,37-5,29 (m, 1H), 4,91 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,31 (d, 2H), 3,62-3,35 (m, перекривається з піком розчинника), 2,28-2,12 (m, 2H), 1,12 (s, 6H).

Приклад 39. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(4-(трифторметил)-піперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



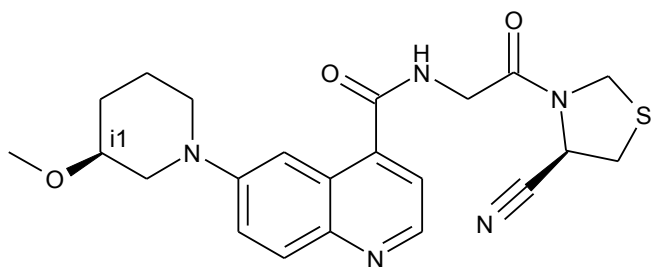
DIPEA (0,83 мл, 4,8 ммоль) додавали в 6-(4-(трифторметил)піперидин-1-іл)хінолін-4-карбовону кислоту, проміжну сполуку 88 (154 мг, 0,47 ммоль), гідрохлорид (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжну сполуку 4 (197 мг, 0,95 ммоль), і TBTU (540 мг, 1,42 ммоль) у DMF (5 мл) при 10 °C в атмосфері N₂ (газ). Одержаний розчин перемішували при 10 °C протягом ночі в атмосфері N₂ (газ). Реакційну суміш розбавляли водою (30 мл). Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (4×50 мл). Органічні шари об'єднували й промивали водою (4×25 мл). Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (DCM:MeOH, 10:1) і додатково очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod D (градієнт 10-40 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (27 мг, 12 %) у вигляді оранжевої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₂H₂₃F₃N₅O₂S: 478,1518 знайдене значення: 478,1514; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,05 (t, 1H), 8,72 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,81-7,63 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 5,40-5,20 (m, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,40-4,20 (m, 2H), 4,09 (d, 2H), 3,70-3,34 (m, перекривається з піком розчинника), 2,91 (t, 2H), 1,94 (d, 2H), 1,70-1,45 (m, 2H).

Приклад 40. N-(2-((R)-4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((RS)-3-фторпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



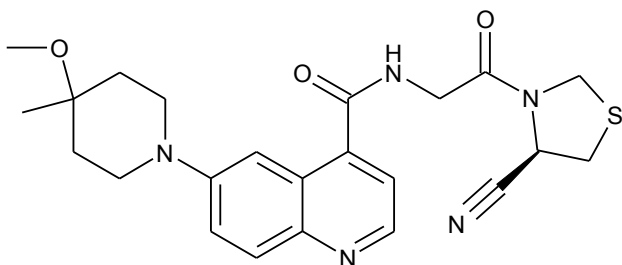
TEA (0,51 мл, 3,7 ммоль) додавали в суміш 6-(3-фторпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоної
кислоти, проміжної сполуки 90 (100 мг, 0,36 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-
карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (125 мг, 0,73 ммоль), HOBT (279 мг, 1,82 ммоль) і EDC (349
мг, 1,82 ммоль) у DMF (15 мл) за к. т. Суміш перемішували протягом 15 год. за к. т. в атмосфері
N₂ (газ). Реакційну суміш розбавляли водою (25 мл) і екстрагували за допомогою EtOAc (3×25
мл). Об'єднані органічні шари висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали. Залишок
очищали за допомогою препаративної TLC (DCM:MeOH, 12:1) і додатково очищали за
допомогою препаративної HPLC, PrepMethod C (градієнт 14-25 %), з одержанням указаної в
заголовку сполуки (28 мг, 18 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд
[M+H]⁺ розрах. для C₂₁H₂₃FN₅O₂S: 428,1550 знайдені значення: 428,1514; ¹H ЯМР (300 МГц,
DMSO-d₆) δ 8,99 (t, 1H), 8,66 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,75-7,55 (m, 2H,), 7,39 (d, 1H), 4,87 (d, 1H),
4,72 (d, 1H), 5,40-5,20 (m, 1H), 5,00-4,50 (m, 3H), 4,30 (d, 1H), 3,66-3,20 (m, перекривається з
піком розчинника), 2,06-1,47 (4H, m).

Приклад 41. N-(2-((R)-4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((RS)-3-метоксипіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



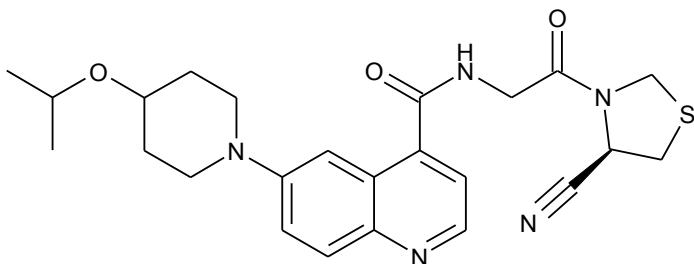
DIPEA (0,73 мл, 4,2 ммоль) додавали в суміш 6-(3-метоксипіперидин-1-іл)хінолін-4-
карбоної кислоти, проміжної сполуки 92 (120 мг, 0,42 ммоль), гідрохлориду (R)-3-
гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (144 мг, 0,84 ммоль), і HATU (478 мг, 1,26
ммоль) у DMF (15 мл) за к. т. Суміш перемішували протягом 15 год. за к. т. в атмосфері N₂ (газ).
Реакційну суміш розбавляли водою (20 мл) і екстрагували за допомогою EtOAc (3×25 мл).
Об'єднані органічні фази промивали за допомогою сольового розчину (20 мл). Органічний шар
висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали з одержанням жовтого масла, яке очищали
за допомогою препаративної TLC (DCM:MeOH, 10:1), і потім додатково очищали за допомогою
препаративної HPLC, PrepMethod P (градієнт 57-67 %), з одержанням указаної в заголовку
сполуки (11 мг, 6 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах.
для C₂₂H₂₆N₅O₃S: 440,1750, знайдені значення: 440,1722; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,10-
8,90 (m, 1H), 8,64 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,77-7,56 (m, 2H), 7,38 (d, 1H), 5,40-5,20 (m, 1H), 4,87 (d,
1H), 4,70 (d, 1H), 4,28 (d, 2H), 3,85-3,70 (m, 1H), 3,66-3,33 (m, перекривається з піком
розчинника), 3,10-2,80 (m, 2H), 2,10-1,72 (2H, d), 1,65-1,30 (m, 2H).

Приклад 42. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(4-метокси-4-метилпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



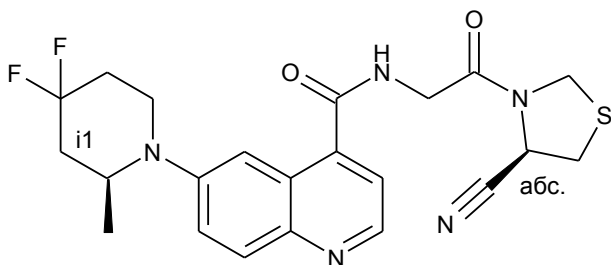
DIPEA (0,22 мл, 1,3 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії 6-(4-метокси-4-метилпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 94 (75 мг, 0,25 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (104 мг, 0,50 ммоль), HOBt (101 мг, 0,75 ммоль) і EDC (144 мг, 0,75 ммоль) у MeCN (5 мл) і EtOAc (5 мл) при 25 °C. Одержаний розчин перемішували при 50 °C протягом 2 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску. Залишок повторно розчиняли в суміші насич. розчину NaHCO₃ (водн., 25 мл) і EtOAc (100 мл). Фази розділяли, водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (4×50 мл). Органічні шари об'єднували й промивали водою (3×25 мл). Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod C (градієнт 16-26 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (70 мг, 61 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₃H₂₈N₅O₃S: 454,1908 знайдене значення: 454,1918; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,99 (t, 1H), 8,64 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,75-7,55 (m, 2H), 7,38 (d, 1H), 5,40-5,20 (m, 1H), 4,88 (d, 1H), 4,69 (d, 1H), 4,32-4,22 (m, 2H), 3,55-3,33 (m, перекривається з піком розчинника), 3,25-3,13 (m, перекривається з піком розчинника), 1,90-1,68 (m, 2H), 1,66-1,49 (m, 2H), 1,12 (s, 3H).

Приклад 43. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(4-ізопропоксипіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



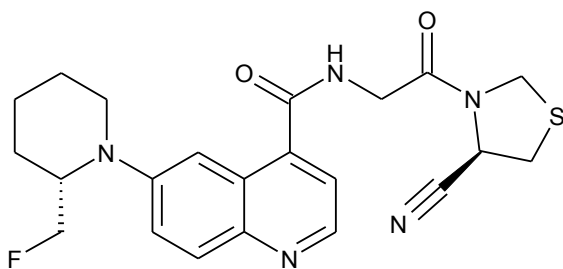
DIPEA (0,17 мл, 0,95 ммоль) додавали в суміш 6-(4-ізопропоксипіперидин-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 96 (100 мг, 0,32 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (99 мг, 0,48 ммоль), EDC (91 мг, 0,48 ммоль) і HOBt (73 мг, 0,48 ммоль) у MeCN (5 мл) і EtOAc (5 мл). Реакційну суміш перемішували при 50 °C протягом 2 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску. Залишок розбавляли за допомогою EtOAc і промивали водою. Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod C (градієнт 20-30 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (105 мг, 71 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₄H₃₀N₅O₃S: 468,2064 знайдене значення: 468,2062; ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 8,62 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 5,43-5,23 (m, 1H), 4,90-4,65 (m, перекривається з піком розчинника), 4,38 (s, 2H), 3,93-3,75 (m, 3H), 3,74-3,55 (m, 1H), 3,52-3,35 (m, 2H), 3,20-3,05 (m, 2H), 2,13-1,93 (m, 2H), 1,79-1,55 (m, 2H), 1,16 (d, 6H).

Приклад 44. N-(2-((R)-4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((RS)-4,4-дифтор-2-метилпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



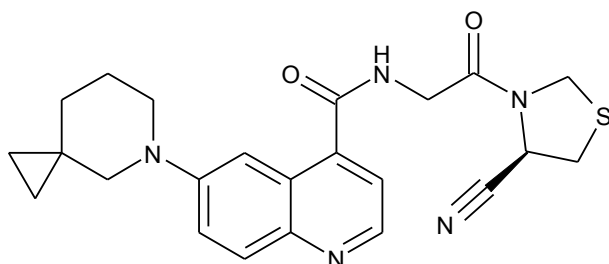
DIPEA (0,43 мл, 2,5 ммоль) додавали в суміш 6-(4,4-дифтор-2-метилпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 98 (150 мг, 0,49 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (153 мг, 0,73 ммоль), EDC (141 мг, 0,73 ммоль) і HOBT (112 мг, 0,73 ммоль) в EtOAc (3 мл) і MeCN (3 мл). Реакційну суміш перемішували при 40 °С протягом 4 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску. Залишок повторно розчиняли в EtOAc і промивали водою. Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod P (градієнт 22-33 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (120 мг, 53 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₂H₂₄F₂N₅O₂S: 460,1614 знайдене значення: 460,1608; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,68 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,52 (dd, 1H), 5,38-5,32 (m, 1H), 4,83-4,73 (m, перекривається з піком розчинника), 4,59-4,44 (m, 1H), 4,42-4,31 (m, 2H), 3,93-3,69 (m, 1H), 3,50-3,33 (m, перекривається з піком розчинника), 2,38-1,96 (m, 4H), 1,23 (td, 3H).

Приклад 45. N-(2-((R)-4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((S)-2-(фторметил)-піперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



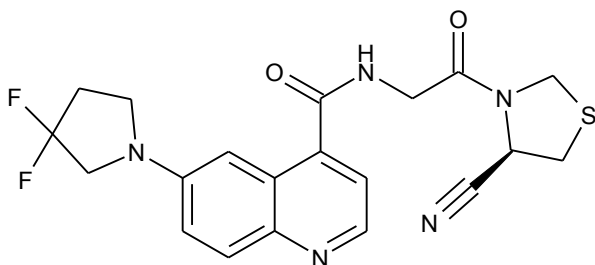
DIPEA (0,27 мл, 1,6 ммоль) додавали в розчин (S)-6-(2-(фторметил)піперидин-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 100 (90 мг, 0,31 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (97 мг, 0,47 ммоль), EDC (90 мг, 0,47 ммоль) і HOBT (72 мг, 0,47 ммоль) в EtOAc (4 мл) і MeCN (4 мл). Реакційну суміш перемішували при 40 °С протягом 3 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску. Залишок розбавляли за допомогою EtOAc і промивали водою. Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod P (градієнт 17-27 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (45 мг, 33 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₂H₂₅FN₅O₂S: 442,1708 знайдене значення: 442,1708; ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 8,59 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,75-7,55 (m, 2H), 7,47 (d, 1H), 5,40-5,27 (m, 1H), 4,87-4,65 (m, перекривається з піком розчинника), 4,58-4,43 (m, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,86-3,66 (m, 1H), 3,54-3,34 (m, перекривається з піком розчинника), 3,25-3,13 (m, 1H), 2,03-1,60 (m, 6H).

Приклад 46. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(5-азаспіро[2.5]октан-5-іл)хінолін-4-карбоксамід



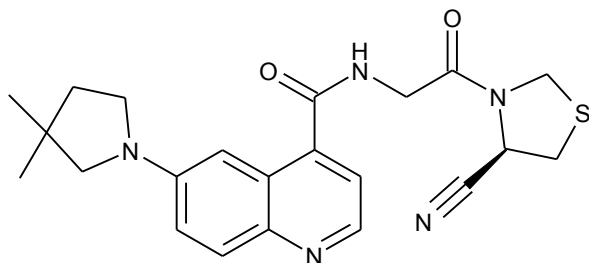
DIPEA (0,54 мл, 3,1 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії 6-(5-азаспіро[2.5]октан-5-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 102 (107 мг, 0,31 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (129 мг, 0,62 ммоль), і TBUTU (354 мг, 0,93 ммоль) у MeCN (5 мл) і EtOAc (5 мл) при 9 °C. Одержаний розчин перемішували при 9 °C протягом ночі. Розчинник видаляли за зниженого тиску. Залишок розчиняли в суміші насич. розчину NaHCO₃ (водн., 60 мл) і EtOAc (80 мл). Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (4×75 мл). Органічні шари об'єднували й промивали водою (4×50 мл). Водні шари об'єднували й екстрагували за допомогою EtOAc (3×25 мл). Органічні шари об'єднували і висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod P (градієнт 16-26 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (45 мг, 32 %) у вигляді оранжевої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₃H₂₆N₅O₂S: 436,1802, знайдене значення: 436,1784; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,99 (t, 1H), 8,64 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,70-7,50 (m, 2H), 7,38 (d, 1H), 5,31 (dd, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,37-4,20 (m, 2H), 3,50-3,20 (m, перекривається з піком розчинника), 3,16 (s, 2H), 1,89-1,69 (m, 2H), 1,53-1,35 (m, 2H), 0,63-0,39 (m, 2H), 0,38-0,20 (m, 2H).

Приклад 47. (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



DIPEA (0,63 мл, 3,6 ммоль) додавали в суміш 6-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 104 (200 мг, 0,72 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (299 мг, 1,44 ммоль), EDC (276 мг, 1,44 ммоль), HOBt (194 мг, 1,44 ммоль) в EtOAc (6 мл) і MeCN (6 мл). Реакцію при 25 °C протягом 10 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc (25 мл) і промивали водою (3×10 мл). Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod C (градієнт 17-29 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (120 мг, 38 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₀H₂₀F₂N₅O₂S: 432,1300, знайдене значення: 432,1310; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,97 (t, 1H), 8,63 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,43-7,30 (m, 3H), 5,40-5,20 (m, 1H), 4,88 (d, 1H), 4,70 (d, 1H), 4,29 (d2H), 3,85 (t, 2H), 3,63 (t, 2H), 3,44-3,32 (m, перекривається з піком розчинника), 2,70-2,50 (m, перекривається з піком розчинника).

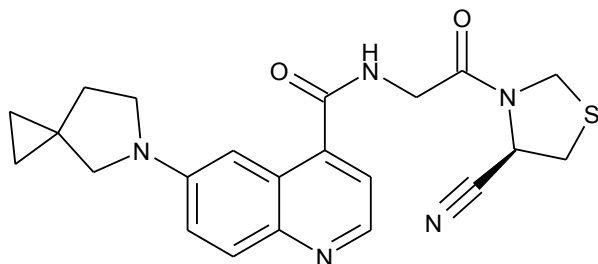
Приклад 48. (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3,3-диметилпіролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



TEA (2,07 мл, 14,8 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії 6-(3,3-диметилпіролідин-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 106 (347 мг, 0,74 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (385 мг, 1,86 ммоль), HOBt (568 мг, 3,71 ммоль) і EDC (711 мг, 3,71 ммоль) у MeCN (7 мл) і EtOAc (7 мл) при 7 °C. Одержану суспензію перемішували при 7 °C протягом ночі. Розчинник видаляли за зниженого тиску. Залишок суспендували в EtOAc і промивали розчином насич. NaHCO₃ (50 мл). Водний шар екстрагували

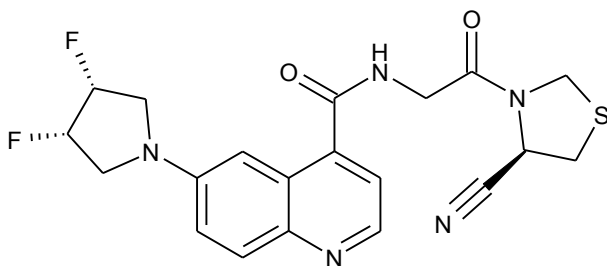
за допомогою EtOAc (4×50 мл). Органічні шари об'єднували, і промивали водою (4×20 мл), і концентрували за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod P, з одержанням указаної в заголовку сполуки (174 мг, 55 %) у вигляді оранжевої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ розрах. для $C_{22}H_{26}N_5O_2S$: 424,1802
 знайдене значення: 424,1806; 1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,91 (t, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,29-7,15 (m, 2H), 5,30 (dd, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,27 (d, 2H), 3,51-3,33 (m, перекривається з піком розчинника), 3,15 (s, 2H), 1,80 (t, 2H), 1,14 (s, 3H), 1,13 (s, H).

Приклад 49. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(5-азаспіро[2.4]гептан-5-іл)хінолін-4-карбоксамід



DIPEA (2,12 мл, 12,2 ммоль) додавали в суміш 6-(5-азаспіро[2.4]гептан-5-іл)хінолін-4-карбоної кислоти, проміжної сполуки 108 (346 мг, 0,61 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (253 мг, 1,22 ммоль), HOBt (465 мг, 3,04 ммоль) і EDC (583 мг, 3,04 ммоль) в EtOAc (8 мл) і MeCN (8 мл) при 5 °С. Одержаний розчин перемішували при 5 °С протягом ночі. Розчинник видаляли за зниженого тиску. Залишок розчиняли в суміші насич. розчину $NaHCO_3$ (водн., 80 мл) і EtOAc (100 мл). Фази розділяли і водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (4×100 мл). Органічні шари об'єднували й промивали водою (4×25 мл). Водні шари об'єднували й екстрагували за допомогою EtOAc (3×20 мл). Органічні шари об'єднували, висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod P, з одержанням указаної в заголовку сполуки (120 мг, 47 %) у вигляді оранжевої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ розрах. для $C_{22}H_{24}N_5O_2S$: 422,1646, знайдене значення: 422,1654; 1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,91 (t, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,30-7,14 (m, 2H), 5,29 (dd, 1H), 4,88 (d, 1H), 4,70 (d, 1H), 4,27 (d, 2H), 3,54 (t, 2H), 3,40-3,25 (m, перекривається з піком розчинника), 1,94 (t, 2H), 0,75-0,57 (m, 4H).

Приклад 50. N-(2-((R)-4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((3R,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід

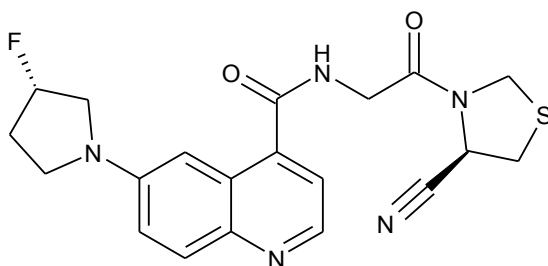


TEA (1,86 мл, 13,4 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії 6-((3S,4R)-3,4-дифторпіролідин-1-іл)хінолін-4-карбоної кислоти, проміжної сполуки 110 (335 мг, 0,67 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (347 мг, 1,67 ммоль), HOBt (511 мг, 3,34 ммоль) і EDC (640 мг, 3,34 ммоль) в EtOAc (9 мл) і MeCN (9 мл) при 5 °С. Одержану суспензію перемішували при 5 °С протягом ночі. Розчинник видаляли за зниженого тиску. Залишок суспендували в насич. розчині $NaHCO_3$ (50 мл) і екстрагували за допомогою EtOAc (4×50 мл). Органічні шари об'єднували й промивали водою (4×25 мл). Водні шари об'єднували й екстрагували за допомогою EtOAc (3×25 мл). Органічні шари об'єднували й висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod P, з одержанням указаної в заголовку сполуки (128 мг, 44 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ розрах. для $C_{20}H_{20}N_5O_2S$: 432,1300, знайдене значення: 432,1294; 1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9,06-8,89 (m, 1H), 8,62 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,38-7,30 (m, 2H), 5,65-5,25 (m, 3H), 4,89 (d, 1H),

4,72 (d, 1H), 4,34-4,15 (m, 2H), 3,92-3,75 (m, 2H), 3,71-3,53 (m, 2H), 3,41-3,34 (m, перекривається з піком розчинника).

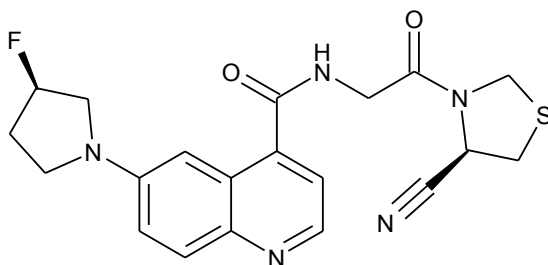
Приклад 51. N-(2-((R)-4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((S)-3-фторпіролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід

5



DIPEA (2,64 мл, 15,1 ммоль) додавали до перемішаного розчину (S)-6-(3-фторпіролідин-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 112 (282 мг, 0,76 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (392 мг, 1,89 ммоль), і TBUTU (860 мг, 2,27 ммоль) в EtOAc (7 мл) і MeCN (7 мл) при 6 °C. Одержаний розчин перемішували при 5 °C протягом ночі. Розчинник видаляли за зниженого тиску. Залишок розчиняли в суміші насич. розчину NaHCO₃ (водн., 70 мл) і EtOAc (100 мл). Фази розділяли і водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (4×100 мл). Органічні шари об'єднували й промивали водою (4×25 мл). Водні шари об'єднували й екстрагували за допомогою EtOAc (4×20 мл). Органічні шари об'єднували, висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod P, з одержанням указаної в заголовку сполуки (120 мг, 38 %) у вигляді оранжевої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₀H₂₁FN₅O₂S: 414,1394, знайдені значення: 414,1384; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,95 (t, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,45-7,30 (m, 3H), 5,49 (d, 1H), 5,36-5,25 (m, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,30 (d, 2H), 3,80-3,34 (m, перекривається з піком розчинника), 2,43-2,01 (m, 2H).

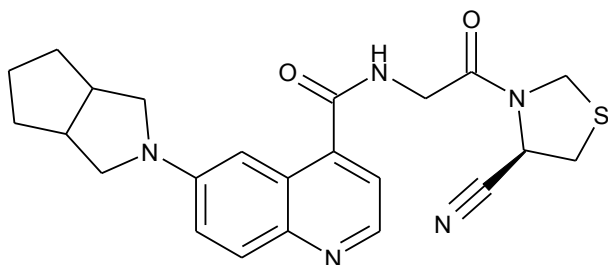
Приклад 52. N-(2-((R)-4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((R)-3-фторпіролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



25

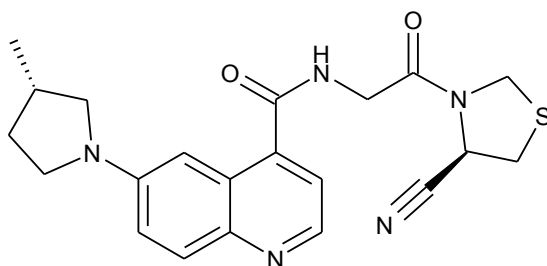
DIPEA (1,39 мл, 7,96 ммоль) додавали до перемішаного розчину (R)-6-(3-фторпіролідин-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 114 (297 мг, 0,80 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (248 мг, 1,19 ммоль), і TBUTU (905 мг, 2,39 ммоль) у MeCN (7 мл) і EtOAc (7 мл) при 6 °C. Одержаний розчин перемішували при 6 °C протягом ночі. Розчинник видаляли за зниженого тиску. Залишок розчиняли за допомогою суміші насич. розчину NaHCO₃ (70 мл) і EtOAc (100 мл). Фази розділяли і водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (4×100 мл). Органічні шари об'єднували й промивали водою (4×50 мл). Водні шари об'єднували й екстрагували за допомогою EtOAc (4×20 мл). Органічні шари об'єднували і висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod P, з одержанням указаної в заголовку сполуки (113 мг, 34 %) у вигляді оранжевої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₀H₂₁FN₅O₂S: 414,1394, знайдені значення: 414,1406; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,93 (t, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,48-7,22 (m, 3H), 5,49 (d, 1H), 5,32 (dd, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,35-4,24 (m, 2H), 3,74-3,68 (m, 1H), 3,64-3,37 (m, перекривається з піком розчинника), 2,38-2,17 (m, 2H).

Приклад 53. N-(2-((R)-4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(гексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-іл)хінолін-4-карбоксамід



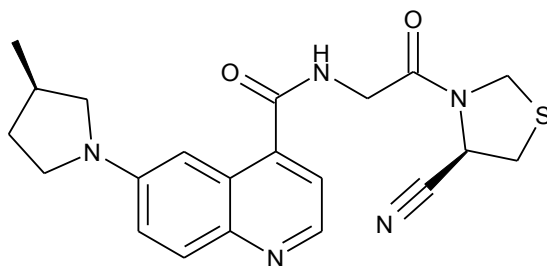
DIPEA (0,26 мл, 1,5 ммоль) додавали в суміш 6-(гексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 116 (85 мг, 0,30 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (94 мг, 0,45 ммоль), EDC (87 мг, 0,45 ммоль) і HOBt (69 мг, 0,45 ммоль) в EtOAc (5 мл) і MeCN (5 мл). Реакційну суміш перемішували при 40 °C протягом 3 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску. Залишок розбавляли за допомогою EtOAc і промивали водою. Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod P (градієнт 23-33 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (40 мг, 30 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₃H₂₆N₅O₂S: 436,1802, знайдені значення: 436,1808; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,93 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,40-7,26 (m, 3H), 5,32 (dd, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,29 (d, 2H), 3,62-3,50 (m, 2H), 3,45-3,33 (m, перекривається з піком розчинника), 3,19-3,10 (m, 2H), 2,83-2,77 (m, 3H), 1,92-1,43 (m, 5H).

Приклад 54. N-(2-((R)-4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((S)-3-метилпіролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



DIPEA (0,20 мл, 1,2 ммоль) додавали в суміш (S)-6-(3-метилпіролідин-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 118 (100 мг, 0,39 ммоль), і гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (100 мг, 0,59 ммоль), і HATU (297 мг, 0,78 ммоль) у MeCN (10 мл) і EtOAc (10 мл). Реакційну суміш перемішували при 25 °C протягом 2 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (DCM:MeOH, 8:1) і потім додатково очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod F (градієнт 20-30 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (56 мг, 35 %) у вигляді червоної твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₁H₂₄N₅O₂S: 410,1646, знайдені значення: 410,1634; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,12 (t, 1H), 8,71 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,30 (d, 1H), 5,31 (dd, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,49-4,17 (m, 2H), 3,66-3,30 (m, перекривається з піком розчинника), 3,06-2,92 (m, 1H), 2,47-2,30 (m, 1H), 2,22-2,10 (m, 1H), 1,75-1,57 (m, 1H), 1,13 (d, 3H).

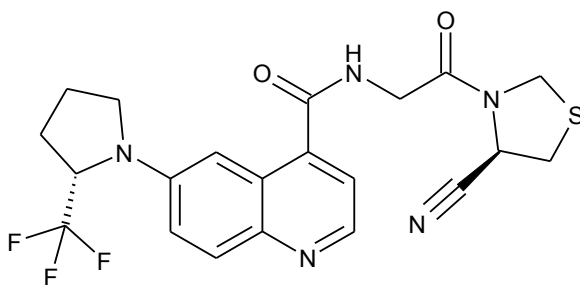
Приклад 55. N-(2-((R)-4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((R)-3-метилпіролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



DIPEA (0,36 мл, 2,1 ммоль) додавали в суміш (R)-6-(3-метилпіролідин-1-іл)хінолін-4-

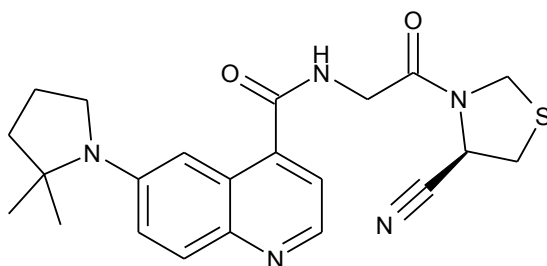
карбонової кислоти, проміжної сполуки 120 (175 мг, 0,68 ммоль), і гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (175 мг, 1,02 ммоль), і HATU (519 мг, 1,37 ммоль) у MeCN (10 мл) і EtOAc (10 мл). Реакційну суміш перемішували при 25 °C протягом 2 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (DCM:MeOH, 8:1) і потім додатково очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod F (градієнт 17-36 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (80 мг, 29 %) у вигляді червоної твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ розрах. для $C_{21}H_{24}N_5O_2S$: 410,1646, знайдені значення: 410,1650; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,11 (t, 1H), 8,71 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,30 (d, 1H), 5,32 (dd, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,73 (d, 1H), 4,45-4,20 (m, 2H), 3,66-3,57 (m, 1H), 3,56-3,33 (m, перекривається з піком розчинника), 3,04-2,93 (m, 1H), 2,47-2,30 (m, 1H), 2,25-2,05 (m, 1H), 1,76-1,56 (m, 1H), 1,13 (d, 3H).

Приклад 56. N-(2-((R)-4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((S)-2-(трифторметил)-піролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



DIPEA (0,37 мл, 2,1 ммоль) додавали в суміш (S)-6-(2-(трифторметил)піролідин-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 122 (130 мг, 0,42 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (131 мг, 0,63 ммоль), EDC (161 мг, 0,84 ммоль) і HOBT (128 мг, 0,84 ммоль) в EtOAc (5 мл) і MeCN (5 мл). Реакційну суміш перемішували при 50 °C протягом 4 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску. Залишок повторно розчиняли в EtOAc і промивали водою. Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod P (градієнт 25-35 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (110 мг, 57 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ розрах. для $C_{21}H_{21}F_3N_5O_2S$: 464,1362, знайдені значення: 464,1366; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,61 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,75-7,61 (m, 1H), 7,60-7,40 (m, 2H), 5,32 (dd, 1H), 4,84-4,66 (m, перекривається з піком розчинника), 4,47 (d, 1H), 4,31 (d, 1H), 3,91-3,74 (m, 1H), 3,50-3,34 (m, перекривається з піком розчинника), 2,38-2,06 (m, 4H).

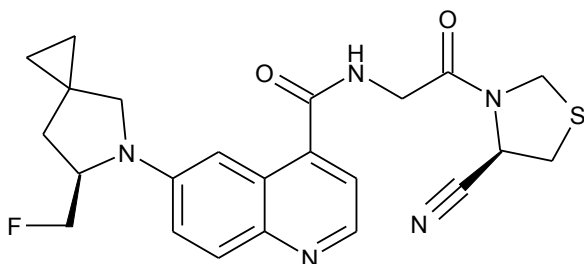
Приклад 57. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(2,2-диметилпіролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



DIPEA (0,40 мл, 2,3 ммоль) додавали в суміш 6-(2,2-диметилпіролідин-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 124 (125 мг, 0,46 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (144 мг, 0,69 ммоль), EDC (133 мг, 0,69 ммоль) і HOBT (106 мг, 0,69 ммоль) в EtOAc (5 мл) і MeCN (5 мл). Реакційну суміш перемішували при 40 °C протягом 4 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску. Залишок розчиняли в EtOAc і промивали водою. Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod P (градієнт 15-25 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (110 мг, 56 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ розрах. для $C_{22}H_{26}N_5O_2S$: 424,1802, знайдені значення: 424,1810; 1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8,49 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,46 (d,

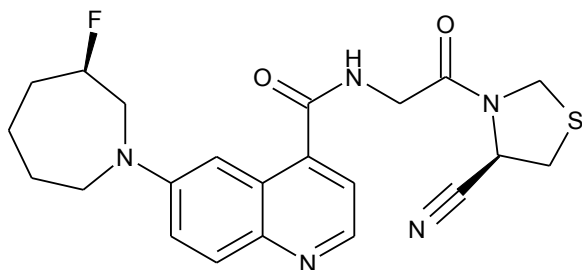
1H), 7,36 (d, 1H), 5,40-5,20 (m, 1H), 4,84-4,65 (m, перекривається з піком розчинника), 4,37 (s, 2H), 3,58-3,48 (m, 2H), 3,47-3,33 (m перекривається з піком розчинника), 2,10-1,90 (m, 4H), 1,53 (s, 6H).

Приклад 58. N-(2-((R)-4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((R)-6-(фторметил)-5-азаспіро[2.4]гептан-5-іл)хінолін-4-карбоксамід



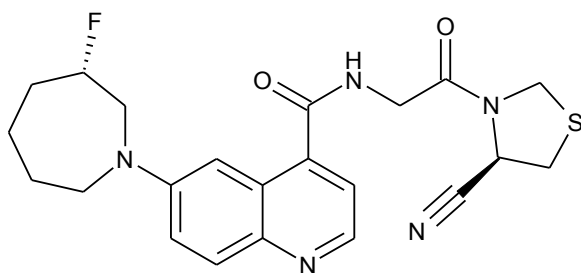
DIPEA (0,47 мл, 2,7 ммоль) додавали в суміш (R)-6-(6-(фторметил)-5-азаспіро[2.4]гептан-5-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 126 (160 мг, 0,53 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (166 мг, 0,80 ммоль), EDC (204 мг, 1,07 ммоль) і HOBT (163 мг, 1,07 ммоль) в EtOAc (6 мл) і MeCN (6 мл). Реакційну суміш перемішували при 50 °C протягом 5 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску. Залишок повторно розчиняли в EtOAc і промивали водою. Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod P (градієнт 18-28 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (145 мг, 60 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₃H₂₅FN₅O₂S: 454,1708, знайдене значення: 454,1712; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,94 (t, 1H), 8,57 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,44-7,31 (m, 3H), 5,27 (dd, 1H), 4,87 (d, 1H), 4,73-4,12 (m, 6H), 3,51-3,15 (m, перекривається з піком розчинника), 2,35 (dd, 1H), 1,64 (d, 1H), 0,75-0,52 (m, 4H).

Приклад 59. N-(2-((R)-4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((R)-3-фторазепан-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



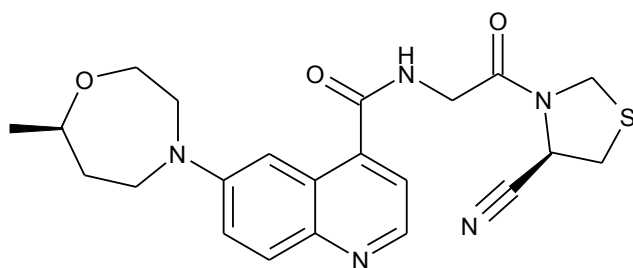
TEA (0,50 мл, 3,6 ммоль) додавали в (R)-6-(3-фторазепан-1-іл)хінолін-4-карбонову кислоту, проміжну сполуку 130 (52 мг, 0,18 ммоль), гідрохлорид (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжну сполуку 4 (150 мг, 0,72 ммоль), HOBT (276 мг, 1,80 ммоль) і EDC (346 мг, 1,80 ммоль) у DMF (5 мл) при 15 °C. Одержаний розчин перемішували при 40 °C протягом ночі в атмосфері N₂ (газ). Реакційну суміш розбавляли за допомогою насич. розчину NaHCO₃ (30 мл) і екстрагували за допомогою EtOAc (9×50 мл). Органічні шари об'єднували й промивали сольовим розчином (5×200 мл). Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod F, з одержанням указаної в заголовку сполуки (39 мг, 49 %) у вигляді оранжевої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₂H₂₅FN₅O₂S: 442,1708, знайдене значення: 442,1702; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,05-8,80 (m, 1H), 8,57 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,59-7,41 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 5,40-5,20 (m, 1H), 5,18-4,92 (m, 1H), 4,88 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,28 (d, 2H), 3,96-3,81 (m, 1H), 3,63-3,34 (m, перекривається з піком розчинника), 2,00-1,58 (m, 5H), 1,52-1,28 (m, 1H).

Приклад 60. N-(2-((R)-4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((S)-3-фторазепан-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



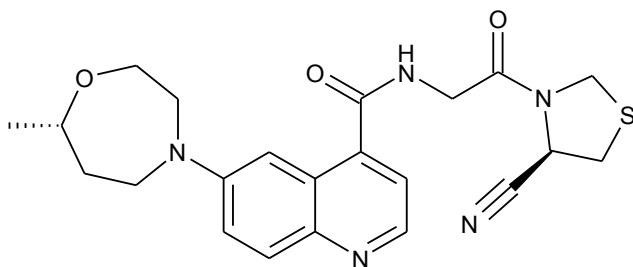
TEA (0,68 мл, 4,9 ммоль) додавали в (S)-6-(3-фторазепан-1-іл)хінолін-4-карбонову кислоту, проміжну сполуку 132 (70 мг, 0,24 ммоль), гідрохлорид (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжну сполуку 4 (202 мг, 0,97 ммоль), HOBt (372 мг, 2,43 ммоль) і EDC (465 мг, 2,43 ммоль) у DMF (10 мл) при 13 °С. Одержану суспензію перемішували при 30 °С протягом 5 год. в атмосфері N₂ (газ). Реакційну суміш розбавляли за допомогою насич. розчину NaHCO₃ (50 мл) і екстрагували за допомогою EtOAc (9×50 мл). Органічні шари об'єднували й промивали сольовим розчином (5×200 мл). Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod P, з одержанням указаної в заголовку сполуки (58 мг, 54 %) у вигляді оранжевої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₂H₂₅FN₅O₂S: 442,1708, знайдене значення: 442,1698; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,93 (t, 1H), 8,56 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,58-7,41 (m, 2H), 7,34 (d, 1H), 5,33-4,80 (m, 3H), 4,76-4,50 (m, 1H), 4,36-4,15 (m, 2H), 4,07-3,73 (m, 2H), 3,70-3,30 (m, перекривається з піком розчинника), 1,89-1,32 (m, 6H).

Приклад 61. N-(2-((R)-4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((R)-7-метил-1,4-оксазепан-4-іл)хінолін-4-карбоксамід



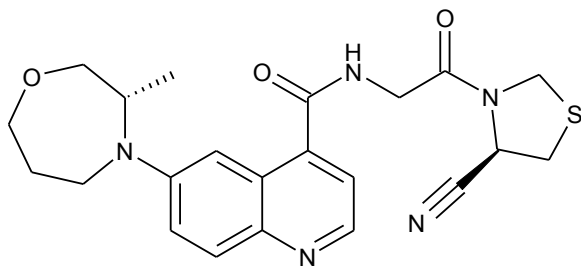
DIPEA (0,54 мл, 3,1 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії (R)-6-(7-метил-1,4-оксазепан-4-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 134 (205 мг, 0,31 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (96 мг, 0,46 ммоль), і TBTU (350 мг, 0,92 ммоль) в EtOAc (5 мл) і MeCN (5 мл) при 4 °С. Одержаний розчин перемішували при 4 °С протягом ночі. Розчинник видаляли за зниженого тиску. Залишок розчиняли в суміші насич. розчину NaHCO₃ (70 мл) і EtOAc (100 мл). Фази розділяли і водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (3×100 мл). Органічні шари об'єднували й промивали водою (4×25 мл). Водні шари об'єднували й екстрагували за допомогою EtOAc (4×50 мл). Усі органічні шари об'єднували, висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod F, з одержанням указаної в заголовку сполуки (90 мг, 66 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₂H₂₆N₅O₃S: 440,1750, знайдене значення: 440,1746; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,96 (t, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,55-7,40 (m, 2H), 7,32 (d, 1H), 5,39-5,19 (m, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,70 (d, 1H), 4,37-4,16 (m, 2H), 4,01-3,81 (m, 2H), 3,79-3,34 (m, перекривається з піком розчинника), 2,16-1,95 (m, 1H), 1,74-1,51 (m, 1H), 1,05 (d, 3H).

Приклад 62. N-(2-((R)-4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((S)-7-метил-1,4-оксазепан-4-іл)хінолін-4-карбоксамід



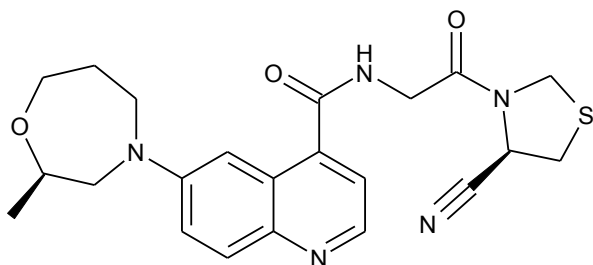
DIPEA (1,14 мл, 6,51 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії (S)-6-(7-метил-1,4-оксазепан-4-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 136 (305 мг, 0,33 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (135 мг, 0,65 ммоль), HOBt (249 мг, 1,63 ммоль) і EDC (312 мг, 1,63 ммоль) в EtOAc (5 мл) і MeCN (5 мл) при 6 °С. Одержаний розчин перемішували при 4 °С протягом ночі і потім при 40 °С додатково протягом 4 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску. Залишок розчиняли в суміші насич. розчину NaHCO₃ (50 мл) і EtOAc (100 мл). Фази розділяли і водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (3×100 мл). Органічні шари об'єднували й промивали водою (4×25 мл). Усі органічні шари об'єднували, висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod F, з одержанням указаної в заголовку сполуки (100 мг, 70 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₂H₂₆N₅O₃S: 440,1750, знайдено значення: 440,1746; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,95 (t, 1H), 8,56 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,59-7,43 (m, 2H), 7,33 (d, 1H), 5,40-5,20 (m, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,33-4,19 (m, 2H), 4,05 3,80 (m, 2H), 3,78-3,23 (m, перекривається з піком розчинника), 2,17-1,98 (m, 1H), 1,75-1,50 (m, 1H), 1,07 (d, 3H).

Приклад 63. N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((S)-3-метил-1,4-оксазепан-4-іл)хінолін-4-карбоксамід



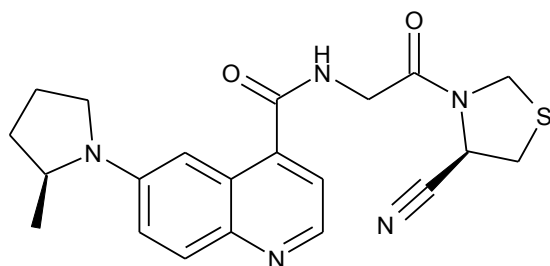
DIPEA (0,79 мл, 4,5 ммоль) додавали по краплях у суміш (R)-6-(3-метил-1,4-оксазепан-4-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 138 (65 мг, 0,23 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (94 мг, 0,45 ммоль), HOBt (348 мг, 2,27 ммоль) і EDC (435 мг, 2,27 ммоль) у MeCN (3 мл) і EtOAc (3 мл) при 10 °С. Одержаний розчин перемішували при 10 °С протягом ночі в атмосфері N₂ (газ). Розчинник видаляли за зниженого тиску. Залишок розбавляли за допомогою насич. розчину NaHCO₃ (100 мл) і екстрагували за допомогою EtOAc (6×100 мл). Органічні шари об'єднували й промивали сольовим розчином (5×200 мл). Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod C, з одержанням указаної в заголовку сполуки (45 мг, 45 %) у вигляді оранжевої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₂H₂₆N₅O₃S: 440,1750, знайдено значення: 440,1742; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,94 (brs, 0,5H), 8,52 (d, 1H), 8,32 (brs, 0,5H), 7,84 (d, 1H), 7,54-7,35 (m, 2H), 7,31 (d, 1H), 5,31 (dd, 1H), 4,87 (d, 1H), 4,68 (d, 1H), 4,37-4,10 (m, 3H), 4,00 (dd, 1H), 3,97-3,72 (m, 2H), 3,61-3,30 (m, перекривається з піком розчинника), 1,93-1,64 (m, 2H), 1,07 (d, 3H).

Приклад 64. N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((R)-2-метил-1,4-оксазепан-4-іл)хінолін-4-карбоксамід



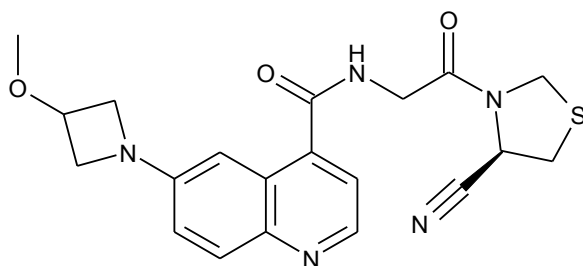
DIPEA (0,37 мл, 2,1 ммоль) додавали в суміш (R)-6-(2-метил-1,4-оксазепан-4-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 140 (100 мг, 0,35 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (90 мг, 0,52 ммоль), і HATU (266 мг, 0,70 ммоль) у MeCN (5 мл) і EtOAc (5 мл). Суміш перемішували в атмосфері повітря при 25 °C протягом 3 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (DCM:MeOH, 19:1), потім препаративної HPLC, PrepMethod F (градієнт 15-25 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (30 мг, 20 %) у вигляді червоної твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ розрах. для $C_{22}H_{26}N_5O_3S$: 440,1750, знайдені значення: 440,1724; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,18 (t, 1H), 8,74 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,67-7,50 (m, 2H), 5,38-5,18 (m, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,39-4,25 (m, 2H), 4,23-4,01 (m, 2H), 3,93-3,75 (m, 2H), 3,60-3,31 (m, перекривається з піком розчинника), 3,29-3,06 (m, 2H), 2,19-1,98 (m, 1H), 1,95-1,80 (m, 1H), 1,20 (d, 3H).

Приклад 65. N-(2-((R)-4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((S)-2-метилпіролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



DIPEA (0,41 мл, 2,3 ммоль) додавали в суміш (S)-6-(2-метилпіролідин-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 128 (100 мг, 0,39 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (122 мг, 0,59 ммоль), і HATU (297 мг, 0,78 ммоль) у MeCN (5 мл) і EtOAc (5 мл). Суміш перемішували при 25 °C протягом 3 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (DCM:MeOH, 19:1) і додатково очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod F (градієнт 20-30 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (35 мг, 22 %) у вигляді оранжевої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ розрах. для $C_{21}H_{24}N_5O_2S$: 410,1646, знайдені значення: 410,1636; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,93 (t, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,39-7,18 (m, 3H), 5,40-5,25 (m, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,37-4,19 (m, 2H), 4,15-4,00 (m, 1H), 3,57-3,18 (m, перекривається з піком розчинника), 2,16-1,94 (m, 3H), 1,80-1,60 (m, 1H), 1,17 (d, 3H).

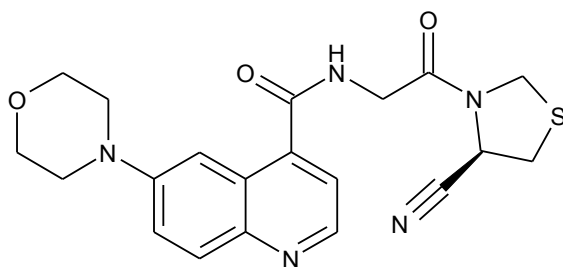
Приклад 66. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-метоксиазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



HATU (159 мг, 0,42 ммоль) додавали в перемішувану суміш неочищеної 6-(3-метоксиазетидин-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 142 (102 мг, 0,35 ммоль),

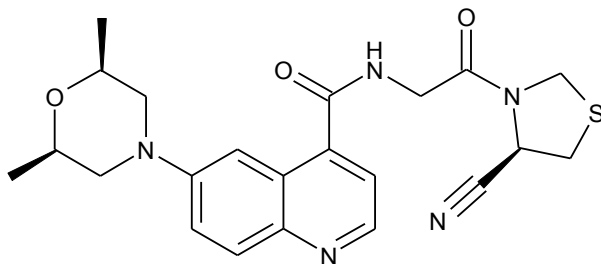
і DIPEA (0,303 мл, 1,74 ммоль) у суміші MeCN (1,5 мл) і EtOAc (1,5 мл) за к. т. Реакційну суміш перемішували протягом 1 хв., після чого додавали гідрохлорид (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжну сполуку 4 (87 мг, 0,42 ммоль), і реакційну суміш перемішували протягом 1,5 год. за к. т. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc (8 мл) і промивали за допомогою 8 % NaHCO₃ (водн. розчин, 6 мл). Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc та об'єднані органічні шари висушували над Na₂SO₄, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod G (градієнт: 5-45 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,071 г, 49 %) у вигляді оранжевої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₀H₂₂N₅O₃S: 412,1438 знайденіе значення: 412,1442; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,14 (t, 1H), 8,79 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,33-7,27 (m, 2H), 5,34 (dd, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,42-4,29 (m, 3H), 4,27-4,18 (m, 2H), 3,83 (dd, 2H), 3,41 (dd, 1H), 3,36 (dd, 1H), 3,27 (s, 3H).

Приклад 67. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-морфолінохінолін-4-карбоксамід



DIPEA (0,15 мл, 0,87 ммоль) додавали в суспензію 6-морфолінохінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 144 (75 мг, 0,29 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (121 мг, 0,58 ммоль), HOBt (53 мг, 0,35 ммоль) і EDC (84 мг, 0,44 ммоль) в EtOAc (1 мл) і MeCN (1 мл). Одержували прозорий розчин жовтого кольору, який перемішували за к. т. протягом ночі. Суміш розбавляли за допомогою EtOAc, промивали за допомогою насич. розчину NaHCO₃ і сольового розчину. Органічну фазу висушували, фільтрували й випарювали. Залишок очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod E (градієнт 5-65 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (26 мг, 21 %); HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₀H₂₂N₅O₃S: 412,1438 знайденіе значення: 412,1437; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ 8,71 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,43 (d, 1H), 5,24 (dd, 1H), 4,79-4,60 (m, 2H), 4,30 (d, 2H), 3,88-3,79 (m, 4H), 3,35-3,28 (m, 6H).

Приклад 68. N-(2-((R)-4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((2R,6S)-2,6-диметилморфоліно)хінолін-4-карбоксамід

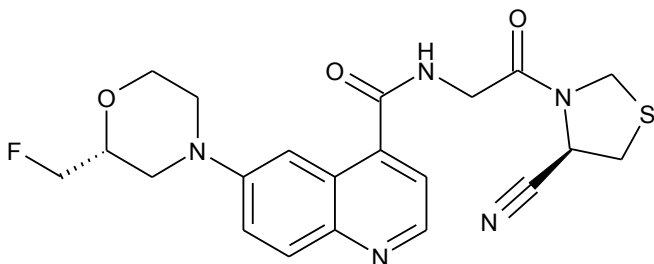


У флакон завантажували трет-бутил-6-((2R,6S)-2,6-диметилморфоліно)хінолін-4-карбоксилат, проміжну сполуку 149 (121 мг, 0,35 ммоль), і 90 % TFA (водн. розчин, 0,5 мл). Флакон нагрівали при 50 °C протягом 1 год. 40 хв. Реакційну суміш концентрували і разом випарювали із суміші H₂O і MeCN. MeCN (1,5 мл), EtOAc (1,5 мл) і DIPEA (0,305 мл, 1,75 ммоль) додавали в залишок, потім додавали HATU (0,16 г, 0,42 ммоль) і суміш перемішували при протягом 1 хв., після чого додавали гідрохлорид (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжну сполуку 4 (0,087 г, 0,42 ммоль). Суміш перемішували за к. т. протягом 3 год. Реакційну суміш розділяли між EtOAc (25 мл) і 8 % NaHCO₃ (водн. розчин, 10 мл). Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (10 мл) і об'єднані органічні шари концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod G (градієнт 5-45 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (85 мг, 55 %) у вигляді оранжевої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₂H₂₆N₅O₃S: 440,1750 знайденіе значення: 440,1756; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,08 (t, 1H), 8,72 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,77-7,71 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 5,31

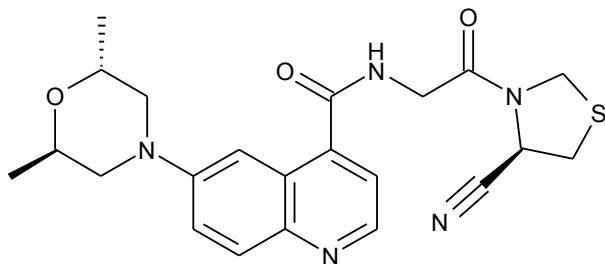
(dd, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,36-4,27 (m, 2H), 3,89 (dd, 2H), 3,79-3,69 (m, 2H), 3,42 (dd, 1H), 3,36 (dd, 1H), 2,42 (t, 2H), 1,25-1,17 (m, 6H).

Приклад 69. N-(2-((R)-4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((R)-2-(фторметил)-морфоліно)хінолін-4-карбоксамід

5

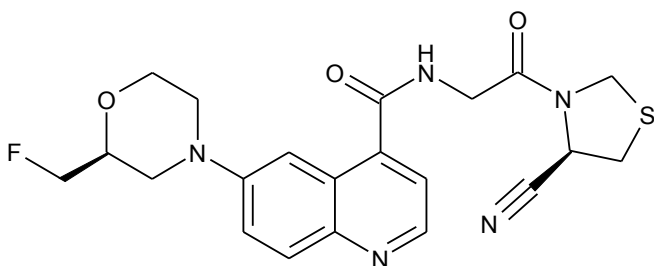


НАТУ (0,730 г, 1,92 ммоль) додавали в перемішувану суміш неочищеної (R)-6-(2-
 (фторметил)морфоліно)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 146 (1,60 ммоль), і
 10 DIPEA (1,68 мл, 9,60 ммоль) у суміші MeCN (7 мл) і EtOAc (7 мл) за к. т. Реакційну суміш
 перемішували протягом 1 хв., після чого додавали гідроклорид (R)-3-гліцилтіазолідин-4-
 карбонітрилу, проміжну сполуку 4 (0,399 г, 1,92 ммоль), і реакційну суміш перемішували
 протягом 1 год. за к. т. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc (100 мл) і послідовно
 15 промивали за допомогою 8 % NaHCO₃ (водн. розчин, 2×20 мл) і H₂O (2×10 мл). Органічний шар
 висушували над Na₂SO₄, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою
 прямофазової флеш-хроматографії на силікагелі (EtOAc, потім EtOAc:MeOH, 20:1). Продукт
 додатково очищали двічі за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod G (градієнти: 0-30 % і
 5-35 %). Продукт додатково очищали за допомогою прямофазової флеш-хроматографії на
 20 силікагелі (EtOAc, потім EtOAc:MeOH, 20:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,314 г,
 44 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для
 C₂₁H₂₃FN₅O₃S: 444,1500 знайдене значення: 444,1506; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,05 (t,
 1H), 8,71 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 5,32 (dd, 1H), 4,90 (d, 1H),
 4,71 (d, 1H), 4,68-4,48 (m, 2H), 4,37-4,25 (m, 2H), 4,08-4,01 (m, 1H), 3,95-3,82 (m, 2H), 3,82-3,68
 (m, 2H), 3,43 (dd, 1H), 3,36 (dd, 1H), 2,82 (td, 1H), 2,68 (t, 1H).
 25 Приклад 70. N-(2-((R)-4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((2R,6R)-2,6-
 диметилморфоліно)хінолін-4-карбоксамід

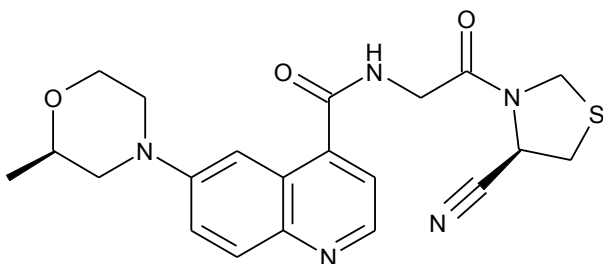


НАТУ (0,119 г, 0,31 ммоль) додавали в перемішувану суміш неочищеної 6-((2R,6R)-2,6-
 диметилморфоліно)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 148 (0,26 ммоль), і DIPEA
 (0,227 мл, 1,30 ммоль) у суміші MeCN (1,2 мл) і EtOAc (1,2 мл) за к. т. Реакційну суміш
 перемішували протягом 1 хв., після чого додавали гідроклорид (R)-3-гліцилтіазолідин-4-
 карбонітрилу, проміжну сполуку 4 (0,065 г, 0,31 ммоль). Реакційну суміш перемішували
 35 протягом 4,5 год. за к. т. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc (5 мл) і промивали за
 допомогою 8 % NaHCO₃ (водн. розчин, 5 мл). Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (3
 мл) і об'єднані органічні шари висушували над Na₂SO₄, фільтрували й концентрували. Залишок
 очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod G (градієнт: 15-55 %). Сполуку
 розчиняли в EtOAc і органічний шар промивали двічі за допомогою H₂O, концентрували і
 40 ліофілізували з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,042 г, 37 %) у вигляді оранжевої
 твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₂H₂₆N₅O₃S: 440,1750 знайдене
 значення: 440,1746; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,10 (t, 1H), 8,73 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,7-7,8
 (m, 2H), 7,49 (d, 1H), 5,31 (dd, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,25-4,39 (m, 2H), 4,07-4,16 (m, 2H),
 3,43 (td, 3H), 3,36 (dd, 1H), 3,12 (dd, 2H), 1,24 (d, 6H).
 45 Приклад 71. N-(2-((R)-4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((S)-2-(фторметил)-

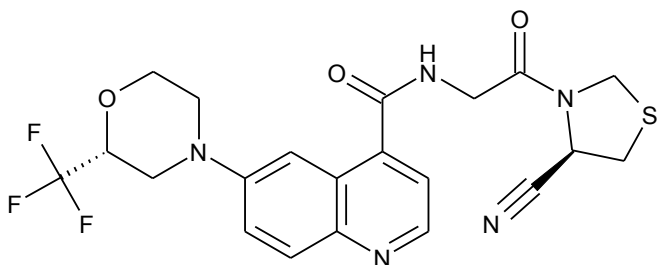
морфоліно)хінолін-4-карбоксамід



- 5 У флакон завантажували трет-бутил-(S)-6-(2-(фторметил)морфоліно)хінолін-4-карбоксилат, проміжну сполуку 150 (121 мг, 0,35 ммоль), і 90 % TFA (водн. розчин, 0,5 мл) і реакційну суміш нагрівали при 50 °С протягом 1 год. 40 хв. Реакційну суміш концентрували і залишок разом випарювали із суміші H₂O і MeCN. MeCN (1,5 мл), EtOAc (1,5 мл) і DIPEA (0,305 мл, 1,75 ммоль) додавали в залишок, потім додавали HATU (0,160 г, 0,42 ммоль). Суміш перемішували
- 10 протягом 1 хв., після чого додавали гідрохлорид (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжну сполуку 4 (0,087 г, 0,42 ммоль). Суміш перемішували за к. т. протягом 3 год. Реакційну суміш розділяли між EtOAc (25 мл) і 8 % NaHCO₃ (водн. розчин, 10 мл). Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (10 мл) і об'єднані органічні шари концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod G (градієнт 5-45 %), з одержанням
- 15 указаної в заголовку сполуки (65 мг, 42 %) у вигляді оранжевої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₁H₂₃FN₅O₃S: 444,1500 знайдене значення: 444,1496; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,06 (t, 1H), 8,72 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H), 5,34 (dd, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,68-4,47 (m, 2H), 4,37-4,25 (m, 2H), 4,08-4,01 (m, 1H), 3,93-3,82 (m, 2H), 3,82-3,68 (m, 2H), 3,42 (dd, 1H), 3,36 (dd, 1H), 2,85 (td, 1H), 2,68 (t, 1H).
- 20 Приклад 72. N-(2-((R)-4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((R)-2-метилморфоліно)хінолін-4-карбоксамід

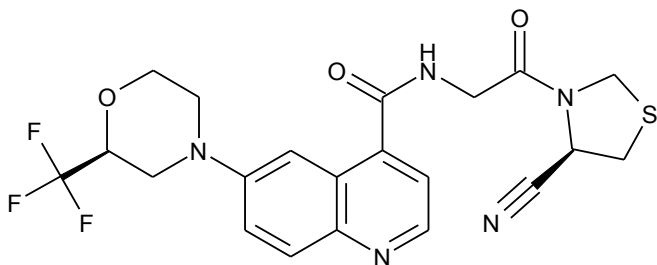


- 25 HATU (0,160 г, 0,42 ммоль) додавали в перемішувану суміш неочищеної (R)-6-(2-метилморфоліно)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 152 (0,134 г), і DIPEA (0,306 мл, 1,75 ммоль) у суміші MeCN/EtOAc (3 мл, 1:1) за к. т. Реакційну суміш перемішували протягом 1 хв., після чого додавали гідрохлорид (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжну сполуку 4 (0,087 г, 0,42 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 45 хв. за к. т.
- 30 Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc (6 мл) і промивали за допомогою 8 % NaHCO₃ (водн. розчин, 6 мл). Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (2×3 мл) і об'єднані органічні шари висушували над Na₂SO₄, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod G (градієнт 5-55 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (56 мг, 38 %) у вигляді червоної/оранжевої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₁H₂₄N₅O₃S: 426,1594 знайдене значення: 426,1582; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,10 (t, 1H), 8,75 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,79-7,73 (m, 2H), 7,50 (d, 1H), 5,32 (dd, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,39-4,25 (m, 2H), 4,01-3,94 (m, 1H), 3,88 (d, 1H), 3,78 (d, 1H), 3,74-3,62 (m, 3H), 3,42 (dd, 1H), 3,36 (dd, 1H), 2,83 (td, 1H), 1,22 (d, 3H).
- 35 Приклад 73. N-(2-((R)-4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((R)-2-(трифторметил)-морфоліно)хінолін-4-карбоксамід
- 40



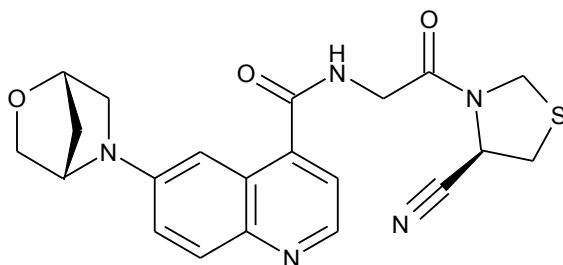
НАТУ (0,137 г, 0,36 ммоль) додавали в перемішувану суміш неочищеної (R)-6-(2-
 (трифторметил)морфоліно)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 154 (0,30 ммоль), і
 5 DIPEA (0,262 мл, 1,50 ммоль) у суміші MeCN/EtOAc (2,8 мл, 1:1) за к. т. Реакційну суміш
 перемішували протягом ~1 хв., після чого додавали гідрохлорид (R)-3-гліцилтіазолідин-4-
 карбонітрилу, проміжну сполуку 4 (0,075 г, 0,36 ммоль). Реакційну суміш перемішували
 протягом 4,5 год. за к. т., розбавляли за допомогою EtOAc (5 мл) і промивали за допомогою 8 %
 10 NaHCO₃ (водн. розчин, 5 мл). Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (3 мл) і об'єднані
 органічні шари висушували над Na₂SO₄, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за
 допомогою препаративної HPLC, PrepMethod G (градієнт: 5-55 %). Очищену сполуку розчиняли
 в EtOAc і послідовно промивали за допомогою 8 % NaHCO₃ (водн.) і H₂O (2×). Органічний шар
 концентрували і ліофілізували із суміші MeCN/H₂O з одержанням указаної в заголовку сполуки
 15 (0,066 г, 46 %) у вигляді твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для
 C₂₁H₂₁F₃N₅O₃S: 480,1312 знайдені значення: 480,1308; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,06 (t,
 1H), 8,74 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H), 5,26 (dd, 1H), 4,90 (d, 1H),
 4,71 (d, 1H), 4,45-4,39 (m, 1H), 4,37-4,25 (m, 2H), 4,14 (d, 1H), 3,99 (d, 1H), 3,89-3,8 (m, 2H), 3,43
 (dd, 1H), 3,37 (dd, 1H), 2,96-2,84 (m, 2H).

Приклад 74. N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((S)-2-(трифторметил)-
 20 морфоліно)хінолін-4-карбоксамід



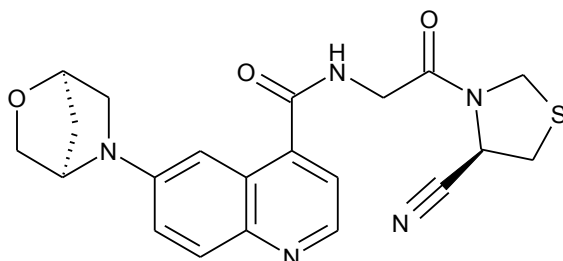
НАТУ (0,137 г, 0,36 ммоль) додавали в перемішувану суміш неочищеної (S)-6-(2-
 25 (трифторметил)морфоліно)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 156 (0,30 ммоль), і
 DIPEA (0,262 мл, 1,50 ммоль) у MeCN (1,4 мл) і EtOAc (1,4 мл) за к. т. Реакційну суміш
 перемішували протягом 1 хв., після чого додавали гідрохлорид (R)-3-гліцилтіазолідин-4-
 карбонітрилу, проміжну сполуку 4 (0,075 г, 0,36 ммоль), і суміш перемішували протягом 4,5 год.
 за к. т. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc (5 мл) і промивали за допомогою 8 %
 30 NaHCO₃ (водн. розчин, 5 мл). Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (3 мл) і об'єднані
 органічні шари висушували над Na₂SO₄, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за
 допомогою препаративної HPLC, PrepMethod G (градієнт: 5-55 %). Продукт розділяли між EtOAc
 і 8 % NaHCO₃ (водн. розчин). Органічний шар промивали невеликими порціями H₂O (3×),
 концентрували і ліофілізували із суміші MeCN/H₂O з одержанням указаної в заголовку сполуки
 35 (0,043 г, 30 %); HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₁H₂₁F₃N₅O₃S: 480,1312, знайдені
 значення: 480,1302; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,04 (t, 1H), 8,74 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,84 (d,
 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H), 5,29-5,24 (m, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,44-4,38 (m, 1H), 4,31
 (dd, 2H), 4,15 (d, 1H), 3,96 (d, 1H), 3,89-3,79 (m, 2H), 3,43 (d, 1H), 3,37 (dd, 1H), 2,99-2,88 (m, 2H).

Приклад 75. 6-((1S,4S)-2-Окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)-N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-
 40 іл)-2-оксоетил)хінолін-4-карбоксамід



НАТУ (0,141 г, 0,37 ммоль) додавали в перемішувану суміш неочищеної 6-((1S,4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 158 (0,31 ммоль), і DIPEA (0,271 мл, 1,55 ммоль) у суміші MeCN/EtOAc (2,8 мл, 1:1) за к. т. і реакційну суміш перемішували протягом 1 хв. Додавали гідрохлорид (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжну сполуку 4 (0,077 г, 0,37 ммоль), і реакційну суміш перемішували протягом 45 хв. за к. т. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc (5 мл) і промивали за допомогою 8 % NaHCO₃ (водн. розчин, 5 мл). Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (3 мл) і об'єднані органічні шари висушували над Na₂SO₄, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod G (градієнт 5-45 %), з одержанням оранжевої твердої речовини, яку розчиняли в EtOAc. Органічний шар промивали за допомогою 8 % NaHCO₃ (водн. розчин, 2×) і H₂O (2×). Органічний шар концентрували і ліофілізували із суміші MeCN і H₂O з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,035 г, 27 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₁H₂₂N₅O₃S: 424,1438 знайденіе значення: 424,1442; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,96 (t, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,36 (dd, 2H), 5,31 (dd, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,77 (brs, 1H), 4,70 (d, 1H), 4,66 (brs, 1H), 4,36-4,23 (m, 2H), 3,84 (d, 1H), 3,74 (d, 1H), 3,62 (d, 1H), 3,42-3,34 (m, 2H), 3,14 (d, 1H), 1,98 (dd, 1H), 1,89 (d, 1H).

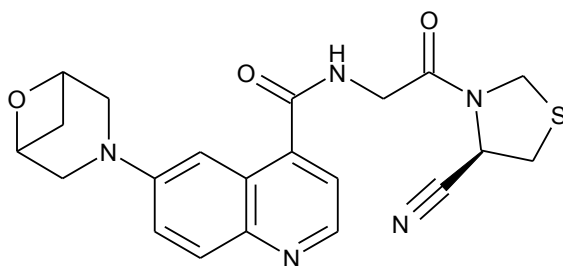
Приклад 76. 6-((1R,4R)-2-Окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)-N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)хінолін-4-карбоксамід



НАТУ (0,128 г, 0,34 ммоль) додавали в перемішувану суміш неочищеної 6-((1R,4R)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 160 (0,28 ммоль), і DIPEA (0,245 мл, 1,40 ммоль) у суміші MeCN/EtOAc (2,6 мл, 1:1) за к. т. Реакційну суміш перемішували протягом 1 хв., після чого додавали гідрохлорид (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжну сполуку 4 (0,070 г, 0,34 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 3 год. за к. т. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc (5 мл) і промивали за допомогою 8 % NaHCO₃ (водн. розчин, 5 мл). Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (3 мл) і об'єднані органічні шари висушували над Na₂SO₄, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою прямофазової флеш-хроматографії на силікагелі (EtOAc, потім EtOAc:MeOH, 6:1). Сполуку додатково очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod G (градієнт 5-45 %). Сполуку розділяли між EtOAc і 8 % NaHCO₃ (водн. розчин). Органічний шар промивали за допомогою 8 % NaHCO₃ (водн. розчин), потім H₂O (2×). Органічний шар концентрували і повторювали послідовність промивання. Неочищену сполуку очищали за допомогою прямофазової флеш-хроматографії (EtOAc:MeOH, 6:1) і ліофілізували із суміші MeCN/H₂O з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,026 г, 22 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₁H₂₂N₅O₃S: 424,1438 знайденіе значення: 424,1430; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,97 (t, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,38-7,32 (m, 2H), 5,32 (dd, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,79 (brs, 1H), 4,70 (d, 1H), 4,68-4,64 (m, 1H), 4,29 (d, 2H), 3,82 (d, 1H), 3,75 (d, 1H), 3,62 (d, 1H), 3,41 (dd, 1H), 3,38-3,36 (m, 1H), 2,02-1,96 (m, 1H), 3,14 (d, 1H), 1,88 (m, 1H).

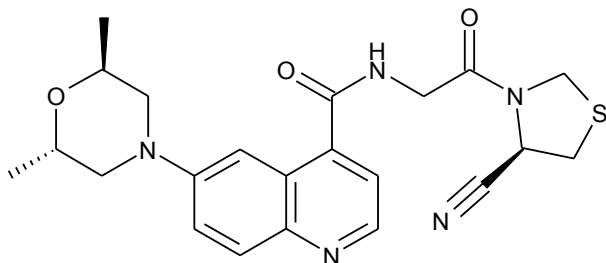
Приклад 77. 6-(6-Окса-3-азабіцикло[3.1.1]гептан-3-іл)-N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-

оксоетил)хінолін-4-карбоксамід



5 HATU (0,137 г, 0,36 ммоль) додавали в перемішувану суміш неочищеної 6-(6-окса-3-азабіцикло[3.1.1]гептан-3-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 162 (0,30 ммоль), і DIPEA (0,262 мл, 1,50 ммоль) у суміші MeCN/EtOAc (2,8 мл, 1:1) за к. т. Реакційну суміш перемішували протягом 5 хв., після чого додавали гідрохлорид (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжну сполуку 4 (0,075 г, 0,36 ммоль). Реакційну суміш перемішували
10 протягом 4,5 год. за к. т., розбавляли за допомогою EtOAc (5 мл) і промивали за допомогою 5 мл 8 % NaHCO₃ (водн. розчин). Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (3 мл) і об'єднані органічні шари висушували над Na₂SO₄, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod G (градієнт: 5-45 %), потім прямофазової флеш-хроматографії на силікагелі (EtOAc:MeOH, 9:1). Придатні фракції об'єднували, концентрували і залишок розділяли між EtOAc і NaHCO₃ (водн. розчин). Органічний шар промивали за
15 допомогою H₂O (3×), концентрували і ліофілізували із суміші MeCN/H₂O з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,028 г, 22 %) у вигляді твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₁H₂₂N₅O₃S: 424,1438 знайденіе значення: 424,1454; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,99 (t, 1H), 8,62 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,55-7,48 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 5,31 (dd, 1H), 4,89 (d, 1H),
20 4,76 (d, 2H), 4,71 (d, 1H), 4,37-4,23 (m, 2H), 3,71 (t, 2H), 3,56 (t, 2H), 3,43-3,34 (m, 2H), 3,16 (q, 1H), 1,94 (d, 1H).

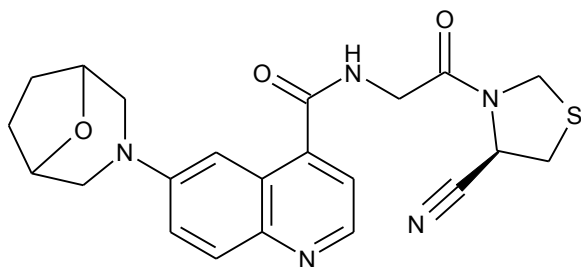
Приклад 78. N-(2-((R)-4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((2S,6S)-2,6-диметилморфоліно)хінолін-4-карбоксамід



25

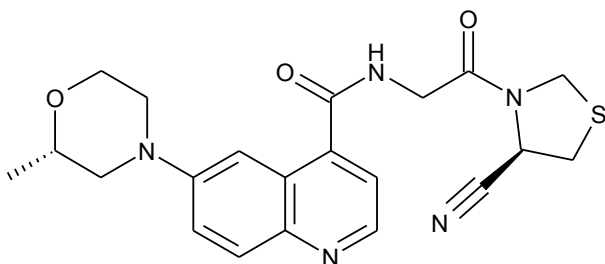
 HATU (0,114 г, 0,30 ммоль) додавали в перемішувану суміш неочищеної 6-((2S,6S)-2,6-диметилморфоліно)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 164 (0,25 ммоль), і DIPEA (0,218 мл, 1,25 ммоль) у суміші MeCN/EtOAc (2,2 мл, 1:1) за к. т. Реакційну суміш перемішували
30 протягом 1 хв., після чого додавали гідрохлорид (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжну сполуку 4 (0,062 г, 0,30 ммоль), і реакційну суміш перемішували протягом 2 год. 45 хв. за к. т. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc (5 мл) і промивали двічі за допомогою 8 % NaHCO₃ (водн. розчин, 5+3 мл), потім H₂O (2×5 мл). Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою нормально-фазової
35 флеш-хроматографії на силікагелі (EtOAc, потім EtOAc:MeOH, 10:1). Сполуку додатково очищали двічі за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod G (градієнти: 15-55 % і 5-45 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,041 г, 38 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₂H₂₆N₅O₃S: 440,1750 знайденіе значення: 440,1754; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,03 (t, 1H), 8,67 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,39 (d, 1H), 5,30 (dd, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,31 (d, 2H), 4,15-4,06 (m, 2H), 3,44-3,37 (m, перекривається з піком розчинника), 3,08 (dd, 2H), 1,25 (d, 6H).
40 (м, перекривається з піком розчинника), 3,08 (dd, 2H), 1,25 (d, 6H).

Приклад 79. 6-(8-Окса-3-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)хінолін-4-карбоксамід



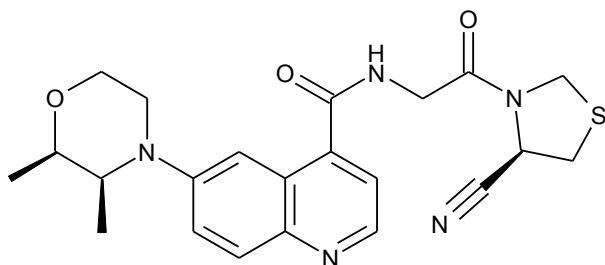
НАТУ (0,137 г, 0,36 ммоль) додавали в перемішувану суміш неочищеної 6-(8-окса-3-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 166 (0,30 ммоль), і DIPEA (0,262 мл, 1,50 ммоль) у суміші MeCN/EtOAc (2,8 мл, 1:1) за к. т. Реакційну суміш перемішували протягом 1 хв., після чого додавали гідроклорид (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжну сполуку 4 (0,075 г, 0,36 ммоль), і реакційну суміш перемішували протягом 3 год. за к. т. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc (5 мл) і промивали за допомогою 8 % NaHCO₃ (водн. розчин, 5 мл). Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (3 мл) і об'єднані органічні шари висушували над Na₂SO₄, фільтрували й концентрували. Неочищену сполуку очищали за допомогою прямофазової флеш-хроматографії на силікагелі (EtOAc, потім EtOAc:MeOH, 6:1) і додатково очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod G (градієнт: 5-50 %). Сполуку розчиняли в EtOAc і органічний шар промивали за допомогою 8 % NaHCO₃ (водн. розчин, 2×) і H₂O (2×), концентрували і ліофілізували з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,051 г, 39 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₂H₂₄N₅O₃S: 438,1594 знайдено значення: 438,1608; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,00 (t, 1H), 8,66 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,64-7,58 (m, 2H), 7,39 (d, 1H), 5,32 (dd, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,36-4,23 (m, 2H), 3,61 (d, 2H), 3,41 (dd, 1H), 3,36 (dd, 1H), 2,95 (ddd, 2H), 1,86 (s, 4H).

Приклад 80. N-(2-((R)-4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((S)-2-метилморфоліно)хінолін-4-карбоксамід



НАТУ (0,137 г, 0,36 ммоль) додавали в перемішувану суміш неочищеної (S)-6-(2-метилморфоліно)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 168 (0,30 ммоль), і DIPEA (0,262 мл, 1,50 ммоль) у суміші MeCN/EtOAc (2,8 мл, 1:1) за к. т. Реакційну суміш перемішували протягом 1 хв., після чого додавали гідроклорид (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжну сполуку 4 (0,075 г, 0,36 ммоль), і реакційну суміш перемішували протягом 45 хв. за к. т. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc (5 мл) і промивали за допомогою 8 % NaHCO₃ (водн. розчин, 5 мл). Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (3 мл) і об'єднані органічні шари висушували над Na₂SO₄, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod G (градієнт 5-45 %). Сполуку розчиняли в EtOAc і органічний шар промивали за допомогою 8 % NaHCO₃ (водн. розчин) і H₂O (3×), концентрували і ліофілізували. Сполуку додатково очищали за допомогою нормально-фазової флеш-хроматографії на силікагелі (EtOAc, потім EtOAc:MeOH, 20:1) і ліофілізували із суміші MeCN/H₂O з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,041 г, 32 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₁H₂₄N₅O₃S: 426,1594 знайдено значення: 426,1588; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,04 (t, 1H), 8,69 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,74-7,66 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 5,30 (dd, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,31 (d, 2H), 3,96 (dd, 1H), 3,87 (d, 1H), 3,75 (d, 1H), 3,72-3,63 (m, 2H), 3,44-3,34 (m, 2H), 2,78 (td, 1H), 2,47 (d, 1H), 1,22 (d, 3H).

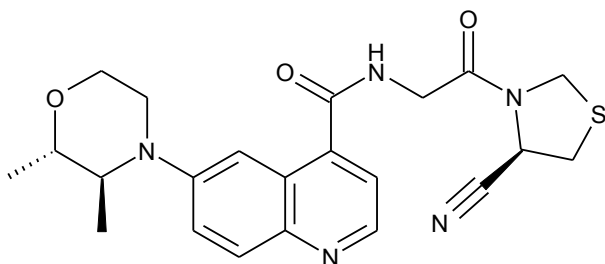
Приклад 81. N-(2-((R)-4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((2R,3S)-2,3-диметилморфоліно)хінолін-4-карбоксамід



НАТУ (0,160 г, 0,42 ммоль) додавали в перемішувану суміш неочищеної 6-((2R,3S)-2,3-
 5 диметилморфоліно)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 170 (0,35 ммоль), і DIPEA
 (0,306 мл, 1,75 ммоль) у суміші MeCN/EtOAc (3,2 мл, 1:1) за к. т. Реакційну суміш перемішували
 протягом 1 хв., після чого додавали гідроклорид (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу,
 проміжну сполуку 4 (0,087 г, 0,42 ммоль), і реакційну суміш перемішували протягом 2,5 год. за к.
 т. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc (20 мл) і промивали за допомогою 8 %
 10 NaHCO₃ (водн. розчин, 10 мл), потім H₂O (2 мл). Органічний шар висушували над Na₂SO₄,
 фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою прямофазової флеш-
 хроматографії на силікагелі (EtOAc, потім EtOAc:MeOH, 20:1). Сполуку додатково очищали за
 допомогою препаративної HPLC, PrepMethod G (градієнт: 0-30 % за 30 хв.), потім прямофазової
 флеш-хроматографії на силікагелі (EtOAc, потім EtOAc:MeOH, 20:1). Сполуку ліофілізували із
 суміші MeCN/H₂O з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,073 г, 47 %) у вигляді жовтої
 15 твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₂H₂₆N₅O₃S: 440,1750, знайдення
 значення: 440,1752;

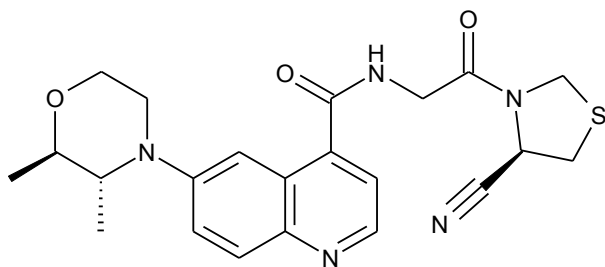
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,01 (t, 1H), 8,65 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,68-7,60 (m, 2H), 7,38 (d,
 1H), 5,32 (dd, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,70 (d, 1H), 4,29 (d, 2H), 4,14-4,08 (dd, 1H), 3,98 (dd, 1H), 3,86-
 3,78 (m, 1H), 3,63 (td, 1H), 3,47-3,34 (m, 3H), 3,06 (td, 1H), 1,14 (d, 3H), 0,93 (d, 3H).

20 Приклад 82. N-(2-((R)-4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((2S,3S)-2,3-
 диметилморфоліно)хінолін-4-карбоксамід



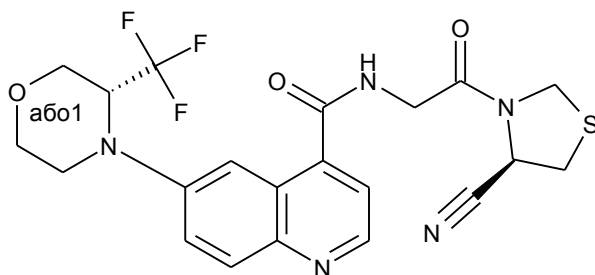
25 НАТУ (0,114 г, 0,30 ммоль) додавали в перемішувану суміш неочищеної 6-((2S,3S)-2,3-
 диметилморфоліно)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 172 (0,25 ммоль), і DIPEA
 (0,218 мл, 1,25 ммоль) у суміші MeCN/EtOAc (2,2 мл, 1:1) за к. т. Реакційну суміш перемішували
 протягом 1 хв., після чого додавали гідроклорид (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу,
 проміжну сполуку 4 (0,062 г, 0,30 ммоль), і реакційну суміш перемішували протягом 1,5 год. за к.
 30 т. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc (15 мл) і промивали за допомогою 8 %
 NaHCO₃ (водн. розчин, 6+3 мл) і H₂O (2×2 мл). Органічний шар висушували над Na₂SO₄,
 фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою прямофазової флеш-
 хроматографії на силікагелі (EtOAc, потім EtOAc/MeOH, 20:1). Сполуку додатково очищали за
 допомогою препаративної HPLC, PrepMethod G (градієнт: 0-30 % за 30 хв.), з одержанням
 35 указаної в заголовку сполуки (0,056 г, 51 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI)
 маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₂H₂₆N₅O₃S: 440,1750 знайдення значення: 440,1750; ¹H ЯМР
 (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,03 (t, 1H), 8,71 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,41 (d,
 1H), 5,32 (dd, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,30 (d, 2H), 3,92-3,84 (m, 1H), 3,75-3,64 (m, 3H), 3,45-
 3,35 (m, 2H), 3,27-3,18 (m, 2H), 1,34 (d, 3H), 1,06 (d, 3H).

40 Приклад 83. N-(2-((R)-4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((2R,3R)-2,3-
 диметилморфоліно)хінолін-4-карбоксамід



НАТУ (0,110 г, 0,29 ммоль) додавали в перемішувану суміш неочищеної 6-((2R,3R)-2,3-
 5 диметилморфоліно)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 174 (0,24 ммоль), і DIPEA
 (0,210 мл, 1,20 ммоль) у суміші MeCN/EtOAc (2,2 мл, 1:1) за к. т. Реакційну суміш перемішували
 протягом 1 хв., після чого додавали гідроклорид (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу,
 проміжну сполуку 4 (0,060 г, 0,29 ммоль), і реакційну суміш перемішували протягом 1,5 год. за к.
 т. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc (15 мл) і промивали за допомогою 8 %
 10 NaHCO₃ (водн. розчин, 6+3 мл), потім H₂O (2×2 мл). Органічний шар висушували над Na₂SO₄,
 фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою прямофазової флеш-
 хроматографії на силікагелі (EtOAc, потім EtOAc:MeOH, 10:1). Сполуку додатково очищали за
 допомогою препаративної HPLC, PrepMethod G (градієнт: 5-35 %), з одержанням указаної в
 заголовку сполуки (0,048 г, 46 %) у вигляді оранжевої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд
 15 [M+H]⁺ розрах. для C₂₂H₂₆N₅O₃S: 440,1750 знайдено значення: 440,1756; ¹H ЯМР (500 МГц,
 DMSO-d₆) δ 9,03 (t, 1H); 8,71 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 5,30 (dd,
 1H), 4,90 (d, 1H), 4,70 (d, 1H), 4,34 (dd, 1H), 4,26 (dd, 1H), 3,93-3,84 (m, 1H), 3,75-3,65 (m, 3H),
 3,43-3,34 (m, 2H), 3,30-3,17 (m, 2H), 1,34 (d, 3H), 1,07 (d, 3H).

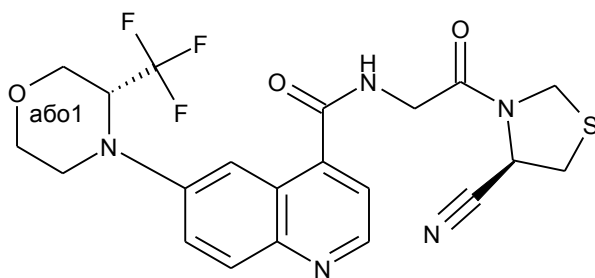
Приклад 84. N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((R*)-3-(трифторметил)-
 морфоліно)хінолін-4-карбоксамід, ізомер 1



Ізомер 1

НАТУ (0,119 г, 0,31 ммоль) додавали до перемішуваного розчину неочищеної gel-(R)-6-(3-
 (трифторметил)морфоліно)хінолін-4-карбонової кислоти, ізомеру 1, проміжної сполуки 178 (0,26
 25 ммоль), і DIPEA (0,227 мл, 1,30 ммоль) у суміші MeCN/EtOAc (2,4 мл, 1:1) за к. т. Реакційну
 суміш перемішували протягом 1 хв., після чого додавали гідроклорид (R)-3-гліцилтіазолідин-4-
 карбонітрилу, проміжну сполуку 4 (0,065 г, 0,31 ммоль), і реакційну суміш перемішували
 протягом 45 хв. за к. т. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc (8 мл) і промивали за
 допомогою 8 % NaHCO₃ (водн. розчин, 5 мл). Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc та
 об'єднані органічні шари висушували над Na₂SO₄, фільтрували й концентрували. Залишок
 30 очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod G (градієнт: 5-55 %), з одержанням
 указаної в заголовку сполуки (0,082 г, 66 %) у вигляді оранжевої твердої речовини; HRMS (ESI)
 маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₁H₂₁F₃N₅O₃S: 480,1312, знайдено значення: 480,1308; ¹H ЯМР
 (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,07 (t, 1H), 8,74 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,85-7,78 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 5,34
 (dd, 1H), 5,11-5,01 (m, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,38-4,27 (m, 2H), 4,24 (d, 1H), 4,06 (dd, 1H),
 3,89-3,82 (m, 1H), 3,64 (td, 1H), 3,55-3,33 (m, перекривається з піком розчинника).

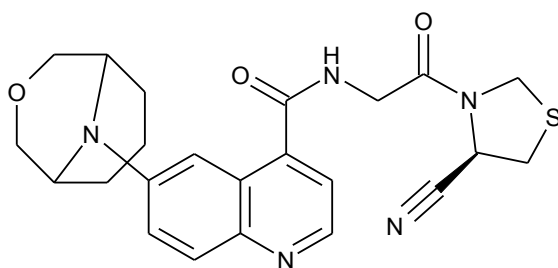
Приклад 85. N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((R*)-3-(трифторметил)-
 морфоліно)хінолін-4-карбоксамід, ізомер 2



Ізомер 2

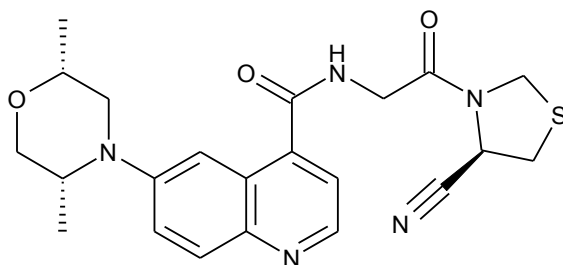
НАТУ (0,128 г, 0,34 ммоль) додавали до перемішаного розчину неочищеної rel-(R)-6-(3-(трифторметил)морфоліно)хінолін-4-карбонової кислоти, ізомеру 2, проміжної сполуки 179 (0,150 г, 0,28 ммоль), і DIPEA (0,245 мл, 1,40 ммоль) у суміші MeCN/EtOAc (2,4 мл, 1:1) за к. т. Реакційну суміш перемішували протягом 1 хв., після чого додавали гідрохлорид (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжну сполуку 4 (0,070 г, 0,34 ммоль), і реакційну суміш перемішували протягом 1,5 год. за к. т. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc (8 мл) і промивали за допомогою 8 % NaHCO₃ (водн. розчин, 5 мл). Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc та об'єднані органічні шари висушували над Na₂SO₄, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod G (градієнт: 5-55 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,085 г, 63 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₁H₂₁F₃N₅O₃S: 480,1312, знайдені значення: 480,1308; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,07 (t, 1H), 8,73 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,83-7,76 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 5,29 (dd, 1H), 5,11-5,03 (dd, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,70 (d, 1H), 4,37 (dd, 1H), 4,30-4,20 (m, 2H), 4,06 (dd, 1H), 3,89-3,81 (m, 1H), 3,64 (td, 1H), 3,56-3,32 (m, перекривається з піком розчинника).

Приклад 86. 6-(3-Окса-9-азабіцикло[3.3.1]нонан-9-іл)-N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)хінолін-4-карбоксамід



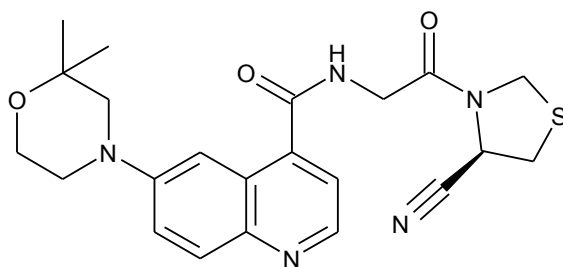
НАТУ (0,068 г, 0,18 ммоль) додавали до перемішаного розчину неочищеної 6-(3-окса-9-азабіцикло[3.3.1]нонан-9-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 181 (0,070 г, 0,15 ммоль), і DIPEA (0,131 мл, 0,75 ммоль) у суміші MeCN/EtOAc (1,2 мл, 1:1) за к. т. і реакційну суміш перемішували протягом 1 хв. Додавали гідрохлорид (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжну сполуку 4 (0,037 г, 0,18 ммоль), і реакційну суміш перемішували протягом 2 год. за к. т. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc (8 мл) і промивали за допомогою 8 % NaHCO₃ (водн. розчин, 5 мл). Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc та об'єднані органічні шари висушували над Na₂SO₄, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod G (градієнт: 5-55 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,040 г, 60 %) у вигляді оранжевої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₃H₂₆N₅O₃S: 452,1750, знайдені значення: 452,1756; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,01 (t, 1H), 8,62 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 5,29 (dd, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,69 (d, 1H), 4,35-4,22 (m, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,99 (d, 2H), 3,85 (d, 2H), 3,44-3,35 (m, перекривається з піком розчинника), 2,55-2,52 (m, перекривається з піком розчинника), 1,98-1,83 (m, 2H), 1,83-1,70 (m, 2H), 1,58-1,48 (m, 1H).

Приклад 87. N-(2-((R)-4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((2R,5R)-2,5-диметилморфоліно)хінолін-4-карбоксамід



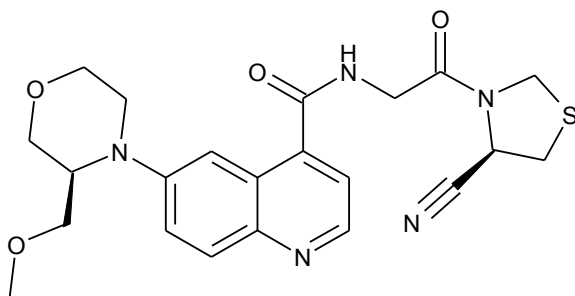
НАТУ (0,160 г, 0,42 ммоль) додавали в перемішувану суміш неочищеної 6-((2R,5R)-2,5-диметилморфоліно)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 183 (0,35 ммоль), і DIPEA (0,305 мл, 1,75 ммоль) у суміші MeCN/EtOAc (3 мл, 1:1) і суміш перемішували протягом 1 хв. Додавали гідрохлорид (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжну сполуку 4 (0,087 г, 0,42 ммоль), і суміш перемішували за к. т. протягом 3 год. Реакційну суміш розділяли між EtOAc (25 мл) і 8 % NaHCO₃ (водн. розчин, 10 мл). Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (10 мл) і об'єднані органічні шари концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod G (градієнт: 5-45 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,072 г, 47 %) у вигляді оранжевої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₂H₂₆N₅O₃S: 440,1750, знайдене значення: 440,1748; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,03 (t, 1H), 8,66 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,70-7,64 (m, 2H), 7,39 (d, 1H), 5,31 (dd, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,34 (dd, 1H), 4,26 (dd, 1H), 4,20-4,14 (m, 1H), 3,85-3,73 (m, 2H), 3,69-3,53 (m, 2H), 3,45-3,33 (m, перекривається з піком розчинника), 2,75 (dd, 1H), 1,27 (d, 3H), 1,05 (d, 3H).

Приклад 88. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(2,2-диметилморфоліно)хінолін-4-карбоксамід



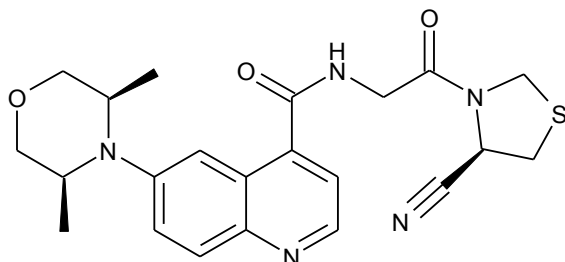
НАТУ (0,160 г, 0,42 ммоль) додавали в перемішувану суміш неочищеної 6-(2,2-диметилморфоліно)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 185 (0,35 ммоль), і DIPEA (0,305 мл, 1,75 ммоль) у суміші MeCN/EtOAc (3 мл, 1:1) і суміш перемішували протягом 1 хв. Додавали гідрохлорид (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжну сполуку 4 (0,087 г, 0,42 ммоль), і суміш перемішували за к. т. протягом 3 год. Реакційну суміш розділяли між EtOAc (25 мл) і 8 % NaHCO₃ (водн. розчин, 10 мл). Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (10 мл) і об'єднані органічні шари концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod G (градієнт: 5-55 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,076 г, 49 %) у вигляді оранжевої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₂H₂₆N₅O₃S: 440,1750, знайдене значення: 440,1768; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,05 (t, 1H), 8,69 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,41 (d, 1H), 5,30 (dd, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,36-4,26 (m, 2H), 3,81 (t, 2H), 3,47-3,15 (m, перекривається з піком розчинника), 1,28 (s, 6H).

Приклад 89. N-(2-((R)-4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((S)-3-(метоксиметил)-морфоліно)хінолін-4-карбоксамід



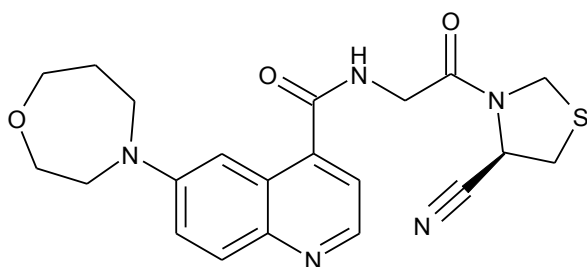
У флакон, що містить трет-бутил-(S)-6-(3-(метоксиметил)морфоліно)хінолін-4-карбоксилат, проміжну сполуку 186 (146 мг, 0,41 ммоль), додавали 4 М НСІ у діоксані (2 мл, 8 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 60 °С протягом 1 год. Леткі речовини видаляли за зниженого тиску і залишок суспендували в EtOAc та концентрували (×2). Суміш MeCN/EtOAc (4,8 мл, 1:1) додавали в залишок за к. т., потім додавали DIPEA (0,430 мл, 2,46 ммоль) і HATU (0,187 г, 0,49 ммоль). Суміш перемішували протягом 1 хв., після чого додавали гідрохлорид (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжну сполуку 4 (0,102 г, 0,49 ммоль), і реакційну суміш перемішували протягом 1,5 год. за к. т. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc і промивали за допомогою 8 % NaHCO₃ (водн. розчин). Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc та об'єднані органічні шари висушували над Na₂SO₄, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної SFC, PrepMethod SFC-D, з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,062 г, 33 %); HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₂H₂₆N₅O₄S: 456,1700, знайдені значення: 456,1698; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,00 (t, 1H), 8,67 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 5,31 (dd, 1H), 4,88 (d, 1H), 4,70 (d, 1H), 4,35-4,23 (m, 2H), 4,12 (s, 1H), 4,02-3,95 (m, 2H), 3,70-3,64 (m, 2H), 3,58 (td, 1H), 3,45-3,42 (m, перекривається з піком розчинника), 3,24-3,13 (m, перекривається з піком розчинника).

Приклад 90. N-(2-((R)-4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((3S,5R)-3,5-диметилморфоліно)хінолін-4-карбоксамід



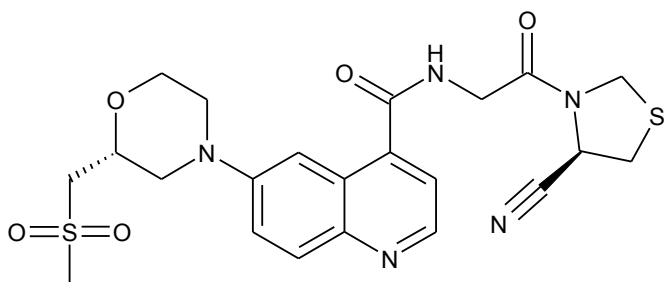
HATU (0,091 г, 0,24 ммоль) додавали до перемішаного розчину неочищеної 6-((3S,5R)-3,5-диметилморфоліно)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 188 (0,2 ммоль), і DIPEA (0,210 мл, 1,20 ммоль) у суміші MeCN/H₂O (2,4 мл, 1:1) за к. т. Реакційну суміш перемішували протягом 1 хв., після чого додавали гідрохлорид (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжну сполуку 4 (0,050 г, 0,24 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 3 год. за к. т., розбавляли за допомогою EtOAc і промивали за допомогою 0,4 М NaOH (водн. розчин, 4,5 мл). Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc та об'єднані органічні шари висушували над Na₂SO₄, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної SFC, PrepMethod SFC-D, з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,039 г, 44 %); HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₂H₂₆N₅O₃S: 440,1750, знайдені значення: 440,1744; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,01 (t, 1H), 8,69 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,41 (d, 1H), 5,31 (dd, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,36-4,23 (m, 2H), 3,87-3,81 (m, 2H), 3,75-3,66 (m, 4H), 1,09 (d, 6H).

Приклад 91. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(1,4-оксазепан-4-іл)-хінолін-4-карбоксамід



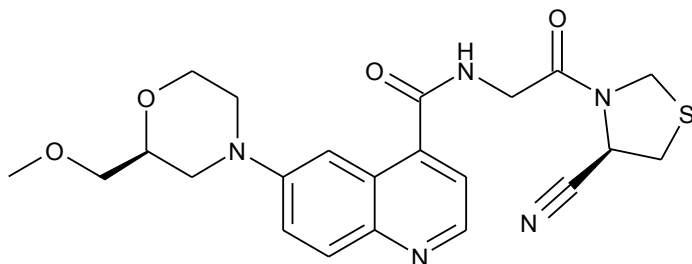
У флакон завантажували трет-бутил-6-(1,4-оксазепан-4-іл)хінолін-4-карбоксилат, проміжну сполуку 189 (0,085 г, 0,25 ммоль), і 90 % TFA (водн. розчин, 0,5 мл) і реакційну суміш нагрівали при 50 °C протягом 3 год. Реакційну суміш концентрували, у залишок додавали суміш гептану й DCM (3 мл, 2:1) і суміш концентрували. Суміш MeCN/EtOAc (3 мл, 1:1) і DIPEA (0,261 мл, 1,50 ммоль) додавали в залишок, потім додавали HATU (0,114 г, 0,30 ммоль). Суміш перемішували протягом 1 хв., після чого додавали гідрохлорид (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжну сполуку 4 (0,062 г, 0,30 ммоль). Суміш перемішували за к. т. протягом 4 год. і потім розділяли між EtOAc (4 мл) і 8 % NaHCO₃ (водн. розчин, 5 мл). Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (2×1 мл) і об'єднані органічні шари висушували над Na₂SO₄, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної SFC, PrepMethod SFC-A, потім препаративної HPLC, PrepMethod V (градієнт: 5-95 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (30 мг, 27 %); HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₁H₂₄N₅O₃S: 426,1594 знайдене значення: 426,1576; ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 8,93 (t, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,50-7,45 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), 5,26 (dd, 1H), 4,84 (d, 1H), 4,66 (d, 1H), 4,30-4,18 (m, 2H), 3,76-3,66 (m, перекривається з піком розчинника), 3,57-3,51 (m, перекривається з піком розчинника), 3,38-3,29 (m, перекривається з піком розчинника), 1,95-1,88 (m, 2H).

Приклад 92. N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((R)-2-((метилсульфоніл)-метил)морфоліно)хінолін-4-карбоксамід



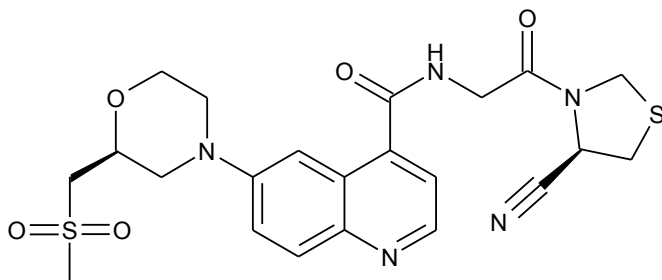
Сполуку синтезували й очищали аналогічно процедурі прикладу 91, починаючи з трет-бутил-(R)-6-(2-((метилсульфоніл)метил)морфоліно)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 193 (0,102 г, 0,25 ммоль), і гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (0,062 г, 0,30 ммоль), з одержанням указаної в заголовку сполуки (26 мг, 20 %); HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₂H₂₆N₅O₅S₂: 504,1370 знайдене значення: 504,1372; ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 9,00 (m, 1H), 8,68 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 5,31-5,27 (m, 1H), 4,86 (d, 1H), 4,67 (d, 1H), 4,31 (dd, 1H), 4,23 (dd, 1H), 4,10-3,99 (m, 2H), 3,88-3,81 (m, 1H), 3,75-3,65 (m, 2H), 3,53 (dd, перекривається з піком розчинника), 3,37-3,27 (m, перекривається з піком розчинника), 3,01 (s, 3H), 2,91-2,82 (m, 1H), 2,73-2,68 (m, 1H).

Приклад 93. N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((S)-2-(метоксиметил)-морфоліно)хінолін-4-карбоксамід



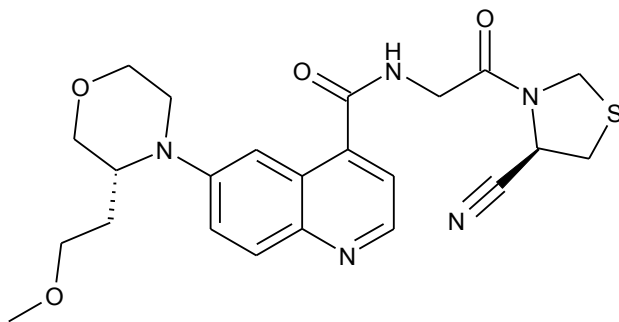
Сполуку синтезували й очищали аналогічно процедурі прикладу 91, починаючи з трет-бутил-(S)-6-(2-(метоксиметил)морфоліно)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 194 (76 мг, 0,25 ммоль), і гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (0,062 г, 0,30 ммоль), з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,026 г, 22 %); HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₂H₂₆N₅O₄S: 456,1700 знайдено значення: 456,1712; ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 8,99 (t, 1H), 8,66 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,38 (d, 1H), 5,29 (dd, 1H), 4,85 (d, 1H), 4,68 (d, 1H), 4,32-4,22 (m, 2H), 3,99-3,93 (m, 1H), 3,78-3,68 (m, 3H), 3,64 (td, 1H), 3,48-3,42 (m, перекривається з піком розчинника), 3,35-3,31 (m, перекривається з піком розчинника), 3,27 (s, 3H), 2,80 (td, 1H), 2,61-2,56 (m, перекривається з піком розчинника).

Приклад 94. N-(2-((R)-4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((S)-2-((метилсульфоніл)-метил)морфоліно)хінолін-4-карбоксамід



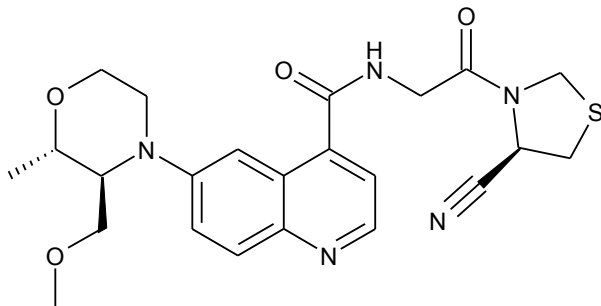
Сполуку синтезували аналогічно процедурі прикладу 91, починаючи з трет-бутил-(S)-6-(2-((метилсульфоніл)метил)морфоліно)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 198 (0,102 г, 0,25 ммоль), і гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (0,062 г, 0,30 ммоль). Сполуку очищали за допомогою препаративної SFC, PrepMethod SFC-A, потім PrepMethod SFC-D, з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,023 г, 18 %); HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₂H₂₆N₅O₅S₂: 504,1370, знайдено значення: 504,1364; ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 9,00 (t, 1H), 8,68 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,39 (d, 1H), 5,31-5,26 (m, 1H), 4,85 (d, 1H), 4,67 (d, 1H), 4,32-4,22 (m, 2H), 4,09-3,98 (m, 2H), 3,86 (d, 1H), 3,70 (t, 2H), 3,52 (dd, перекривається з піком розчинника), 3,34-3,27 (m, перекривається з піком розчинника), 3,01 (s, 3H), 2,93-2,84 (m, 1H), 2,74-2,67 (m, 1H).

Приклад 95. N-(2-((R)-4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((R)-3-(2-метоксиетил)-морфоліно)хінолін-4-карбоксамід



Сполуку синтезували аналогічно процедурі прикладу 91, починаючи з трет-бутил-(R)-6-(3-(2-метоксиетил)морфоліно)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 201 (0,093 г, 0,25 ммоль), і гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (0,062 г, 0,30 ммоль). Сполуку очищали за допомогою препаративної SFC, PrepMethod SFC-A, потім препаративної HPLC, PrepMethod F, з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,031 г, 25 %); HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₃H₂₈N₅O₄S: 470,1856, знайдено значення: 470,1846; ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 8,95 (t, 1H), 8,62 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,59-7,56 (m, 2H), 7,36 (d, 1H), 5,26 (dd, 1H), 4,85 (d, 1H), 4,67 (d, 1H), 4,30 (dd, 1H), 4,22 (dd, 1H), 4,05-4,00 (m, 1H), 3,93 (dd, 1H), 3,84 (d, 1H), 3,66-3,63 (m, 2H), 3,58-3,48 (m, перекривається з піком розчинника), 3,46-3,42 (m, перекривається з піком розчинника), 3,39-3,29 (m, перекривається з піком розчинника), 3,28-3,21 (m, 1H), 3,17-3,10 (m, перекривається з піком розчинника), 3,09 (s, 3H), 1,97-1,88 (m, 1H), 1,65-1,57 (m, 1H).

Приклад 96. N-(2-((R)-4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((2S,3S)-3-(метоксиметил)-2-метилморфоліно)хінолін-4-карбоксамід



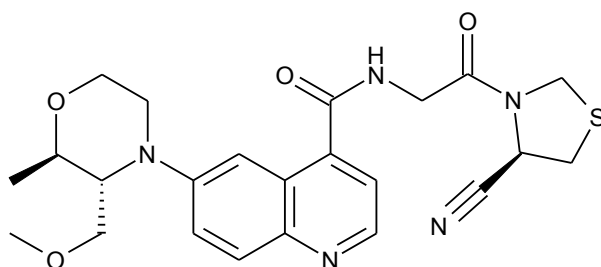
5

Сполуку синтезували й очищали аналогічно процедурі прикладу 91, починаючи з трет-бутил-6-((2S,3S)-3-(метоксиметил)-2-метилморфоліно)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 204 (0,093 г, 0,25 ммоль), і гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (0,062 г, 0,30 ммоль), з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,030 г, 25 %); HRMS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ розрах. для $C_{23}H_{28}N_5O_4S$: 470,1856 знайденіе значення: 470,1848; 1H ЯМР (600 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,96 (t, 1H), 8,63 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,63-7,58 (m, 2H), 7,36 (d, 1H), 5,26 (dd, 1H), 4,85 (d, 1H), 4,67 (d, 1H), 4,29 (dd, 1H), 4,22 (dd, 1H), 4,05-3,98 (m, 1H), 3,88 (td, 1H), 3,83-3,80 (m, 1H), 3,67-3,61 (m, перекривається з піком розчинника), 3,42-3,28 (m, перекривається з піком розчинника), 3,17 (dd, 1H), 3,15-3,12 (m, 5H), 1,35 (d, 3H).

10

15

Приклад 97. N-(2-((R)-4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((2R,3R)-3-(метоксиметил)-2-метилморфоліно)хінолін-4-карбоксамід



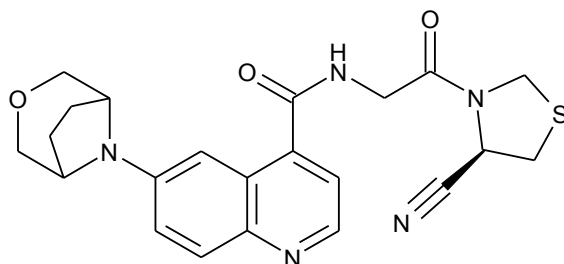
20

Сполуку синтезували аналогічно процедурі прикладу 91, починаючи з трет-бутил-6-((2R,3R)-3-(метоксиметил)-2-метилморфоліно)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 207 (0,093 г, 0,25 ммоль), і гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (0,062 г, 0,30 ммоль). Сполуку очищали за допомогою препаративної SFC, PrepMethod SFC-A, потім PrepMethod SFC-D, з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,045 г, 36 %); HRMS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ розрах. для $C_{23}H_{28}N_5O_4S$: 470,1856 знайденіе значення: 470,1856; 1H ЯМР (600 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,96 (t, 1H), 8,63 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 5,27 (dd, 1H), 4,85 (d, 1H), 4,67 (d, 1H), 4,26 (d, 2H), 4,05-3,98 (m, 1H), 3,87 (td, 1H), 3,84-3,78 (m, 1H), 3,69-3,61 (m, 2H), 3,43-3,27 (m, перекривається з піком розчинника), 3,19 (td, 1H), 3,15 (s, 3H), 1,35 (d, 3H).

25

30

Приклад 98. 6-(3-Окса-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)хінолін-4-карбоксамід

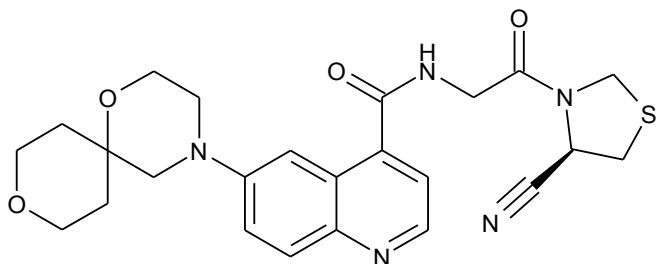


35

Сполуку синтезували й очищали аналогічно процедурі прикладу 91, починаючи з трет-бутил-

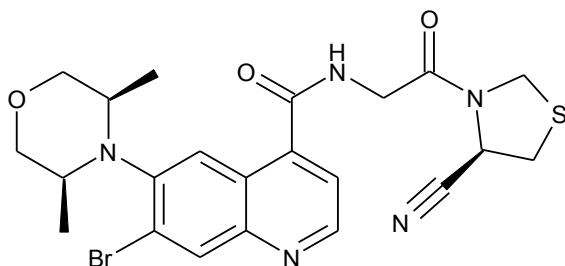
6-(3-окса-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 208 (0,085 г, 0,25 ммоль), і гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (0,062 г, 0,30 ммоль), з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,054 г, 49 %); HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₂H₂₄N₅O₃S: 438,1594, знайденіе значення: 438,1606; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,99 (t, 1H), 8,62 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,35 (d, 1H), 5,29 (dd, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,69 (d, 1H), 4,43-4,36 (m, 2H), 4,29 (d, 2H), 3,78 (dd, 2H), 3,50 (dd, 2H), 3,43-3,34 (m, перекривається з піком розчинника), 2,04-1,93 (m, 4H).

Приклад 99. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(1,9-діокса-4-азаспіро[5.5]ундекан-4-іл)хінолін-4-карбоксамід



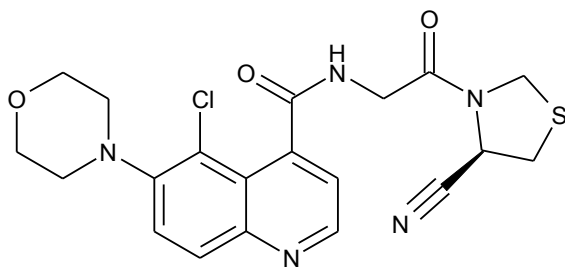
Сполуку синтезували й очищали аналогічно процедурі прикладу 91, починаючи з трет-бутил-6-(1,9-діокса-4-азаспіро[5.5]ундекан-4-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 209 (0,096 г, 0,25 ммоль), і гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (0,062 г, 0,30 ммоль), з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,029 г, 24 %); HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₄H₂₈N₅O₄S: 482,1856, знайденіе значення: 482,1846; ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 8,99 (t, 1H), 8,64 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 5,26 (dd, 1H), 4,85 (d, 1H), 4,67 (d, 1H), 4,32-4,22 (m, 2H), 3,80 (t, перекривається з піком розчинника), 3,62-3,54 (m, перекривається з піком розчинника), 3,39-3,31 (m, перекривається з піком розчинника), 3,28-3,18 (m, перекривається з піком розчинника), 1,81-1,72 (m, 2H), 1,71-1,62 (m, 2H).

Приклад 100. 7-Бром-N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((3S,5R)-3,5-диметилморфоліно)хінолін-4-карбоксамід



НАТУ (13,5 мг, 0,04 ммоль) додавали в розчин неочищеної 7-бром-6-((3R,5S)-3,5-диметилморфоліно)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 212 (0,020 г, 0,03 ммоль), і DIPEA (25,9 мкл, 0,15 ммоль) у суміші MeCN/EtOAc (1 мл, 1:1) за к. т. Реакційну суміш перемішували протягом 1,5 хв., після чого додавали гідрохлорид (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжну сполуку 4 (7 мг, 0,04 ммоль), і реакційну суміш перемішували протягом 2 год. за к. т. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc і промивали за допомогою 8 % NaHCO₃ (водн. розчин). Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc та об'єднані органічні шари висушували над Na₂SO₄, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної SFC, PrepMethod SFC-A, з одержанням указаної в заголовку сполуки (5,7 мг, 37 %); HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₂H₂₅BrN₅O₃S: 518,0856, знайденіе значення: 518,0858; ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 9,14 (t, 1H), 8,96 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 5,30 (dd, 1H), 4,85 (d, 1H), 4,69 (d, 1H), 4,31 (d, 2H), 3,80 (d, перекривається з піком розчинника), 3,37-3,31 (m, 2H), 3,17-3,08 (m, перекривається з піком розчинника), 0,58 (d, 6H).

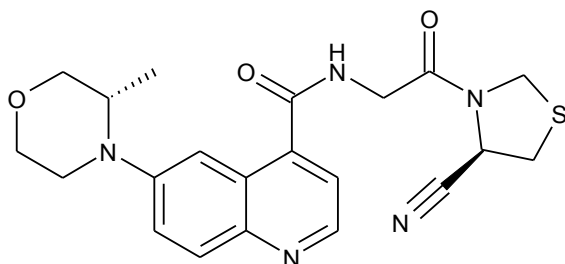
Приклад 101. (R)-5-Хлор-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-морфолінохінолін-4-карбоксамід



Стадія а) 2 М NaOH (водн. розчин, 1,025 мл, 2,05 ммоль) додавали в суспензію гідрохлориду етил-5-хлор-6-морфолінохінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 213 (8 мг, 0,23 ммоль), у MeOH (1,4 мл) і реакційну суміш нагрівали при 80 °С протягом 20 хв. Додавали водн. розчин NaOH (3,8 М, 0,54 мл, 2,1 ммоль) і реакційну суміш нагрівали при 120 °С протягом 50 хв. Після охолодження до к. т. додавали по краплях водн. розчин HCl (3,8 М, 1,2 мл, 4,6 ммоль) і одержану суміш концентрували. Залишок разом випарювали один раз із H₂O і двічі з EtOAc з одержанням неочищеної 5-хлор-6-морфолінохінолін-4-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 293,1.

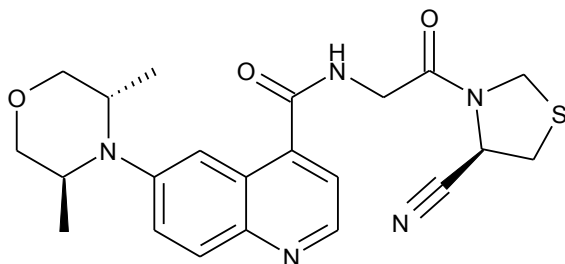
Стадія б) Суміш MeCN/EtOAc (3 мл, 1:1) і DIPEA додавали в неочищену 5-хлор-6-морфолінохінолін-4-карбонову кислоту, потім додавали HATU (96 мг, 0,25 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 2 хв. за к. т., після чого додавали гідрохлорид (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжну сполуку 4 (52 мг, 0,25 ммоль), і реакційну суміш перемішували протягом 4,5 год. за к. т. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc і промивали за допомогою 8 % NaHCO₃ (водн. розчин). Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc та об'єднані органічні шари висушували над Na₂SO₄, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної SFC, PrepMethod SFC-D, з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,042 г, 41 %); HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₀H₂₁ClN₅O₃S: 446,1048, знайденіе значення: 446,1044; ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 8,91 (t, 1H), 8,85 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 5,30 (dd, 1H), 4,85 (d, 1H), 4,68 (d, 1H), 4,45-4,05 (m, 2H), 3,75 (t, 4H), 3,36 (dd, 1H), 3,30 (dd, 1H), 3,09 (brs, 4H).

Приклад 102. N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((S)-3-метилморфоліно)хінолін-4-карбоксамід



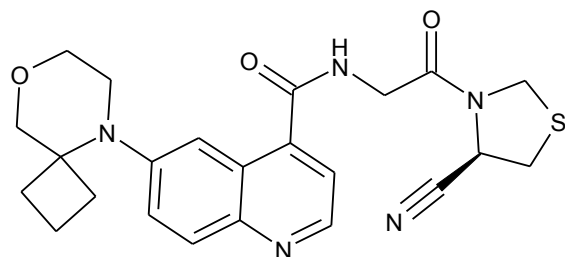
Розчин трет-бутил-(S)-6-(3-метилморфоліно)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 214 (48 мг, 0,15 ммоль), у 90 % TFA (водн. розчин, 0,5 мл) перемішували за к. т. протягом 5 год. Леткі речовини видаляли за зниженого тиску й залишок суспендували в суміші гептан/DCM, концентрували (2×) й висушували під вакуумом. HATU (0,068 г, 0,18 ммоль) додавали в розчин залишку в суміші MeCN/EtOAc (2 мл, 1:1) і DIPEA (0,131 мл, 0,75 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 хв., після чого додавали гідрохлорид (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжну сполуку 4 (0,037 г, 0,18 ммоль). Одержаний розчин перемішували протягом 1 год. за к. т., розбавляли за допомогою EtOAc і промивали за допомогою 8 % NaHCO₃ (водн. розчин). Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc та об'єднані органічні шари висушували над Na₂SO₄, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної SFC, PrepMethod SFC-C, з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,026 г, 41 %); HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₁H₂₄N₅O₃S: 426,1594, знайденіе значення: 426,1594; ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 8,99 (t, 1H), 8,66 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,63 (dd, 2H), 7,40 (d, 1H), 5,28 (dd, 1H), 4,86 (d, 1H), 4,68 (d, 1H), 4,27 (d, 2H), 4,16-4,11 (m, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,72 (d, 2H), 3,54 (dd, 1H), 3,43-3,35 (m, перекривається з піком розчинника), 3,33 (dd, 1H), 3,16-3,12 (m, 1H), 1,04 (d, 3H).

Приклад 103. N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((3S,5S)-3,5-диметилморфоліно)хінолін-4-карбоксамід



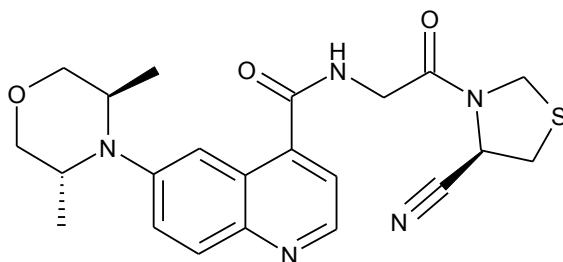
Розчин трет-бутил-6-((3S,5S)-3,5-диметилморфоліно)хінолін-4-карбоксилату, проміжної
 5 сполуки 215 (54 мг, 0,16 ммоль), у 90 % TFA (водн. розчин, 0,5 мл) перемішували за к. т.
 протягом 5 год. Леткі речовини видаляли за зниженого тиску й залишок суспендували в суміші
 гептан/DCM, концентрували (2×) і висушували під вакуумом. HATU (0,073 г, 0,19 ммоль)
 додавали до перемішаного розчину залишку в суміші MeCN/EtOAc (2 мл, 1:1) за к. т.
 Реакційну суміш перемішували протягом 1 хв. і додавали гідрохлорид (R)-3-гліцилтіазолідин-4-
 10 карбонітрилу, проміжну сполуку 4 (0,040 г, 0,19 ммоль). Одержаний розчин перемішували
 протягом 45 хв. за к. т., розбавляли за допомогою EtOAc і промивали за допомогою 8 %
 NaHCO₃ (водн. розчин). Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc та об'єднані органічні
 шари висушували над Na₂SO₄, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою
 препаративної SFC, PrepMethod SFC-D, з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,029 г,
 15 41 %); HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₂H₂₆N₅O₃S: 440,1750, знайдення значення:
 440,1738; ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 9,02 (t, 1H), 8,76 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,58
 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H), 5,29 (dd, 1H), 4,85 (d, 1H), 4,68 (d, 1H), 4,31-4,24 (m, 2H), 3,84 (dd,
 перекривається з піком розчинника), 3,72-3,67 (m, перекривається з піком розчинника), 3,42 (dd,
 2H), 3,38-3,31 (m, 2H), 0,87 (d, 6H).

20 Приклад 104. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(8-окса-5-азаспіро[3.5]нонан-5-
 іл)хінолін-4-карбоксамід



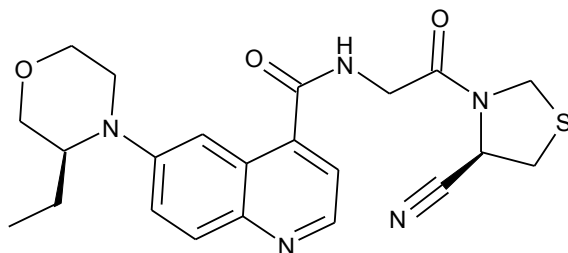
25 Розчин трет-бутил-6-(8-окса-5-азаспіро[3.5]нонан-5-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної
 сполуки 216 (103 мг, 0,29 ммоль), у 90 % TFA (водн. розчин, 1 мл) перемішували при 50 °C
 протягом 20 хв. Після охолодження до к. т. розчин концентрували за зниженого тиску та
 залишок суспендували в суміші гептан/DCM і концентрували. Це повторювали 3× і залишок
 висушували під вакуумом протягом ночі. HATU (0,132 г, 0,35 ммоль) додавали до
 30 перемішаного розчину залишку (0,153 г, 0,29 ммоль) і DIPEA (0,253 мл, 1,45 ммоль) у суміші
 MeCN/EtOAc (3 мл, 1:1) за к. т. Реакційну суміш перемішували протягом 1 хв. і додавали
 гідрохлорид (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжну сполуку 4 (0,072 г, 0,35 ммоль).
 Одержаний розчин перемішували за к. т. протягом 80 хв., розбавляли за допомогою EtOAc і
 промивали за допомогою 8 % NaHCO₃ (водн. розчин). Водний шар екстрагували за допомогою
 35 EtOAc та об'єднані органічні шари висушували над Na₂SO₄, фільтрували й концентрували.
 Залишок очищали за допомогою препаративної SFC, PrepMethod SFC-C, з одержанням
 указаної в заголовку сполуки (0,042 г, 32 %); HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для
 C₂₃H₂₆N₅O₃S: 452,1750, знайдення значення: 452,1754; ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 9,00 (t,
 1H), 8,73 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,48-7,41 (m, 2H), 5,28 (dd, 1H), 4,86 (d, 1H), 4,68 (d,
 40 1H), 4,31 (dd, 1H), 4,21 (dd, 1H), 3,84-3,76 (m, 2H), 3,54-3,47 (m, перекривається з піком
 розчинника), 3,37-3,29 (m, перекривається з піком розчинника), 2,16-2,07 (m, 2H), 2,05-1,96 (m,
 2H), 1,70-1,62 (m, 1H), 1,54-1,46 (m, 1H).

Приклад 105. N-(2-((R)-4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((3R,5R)-3,5-
 диметилморфоліно)хінолін-4-карбоксамід



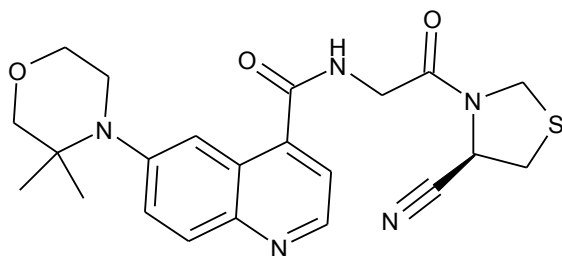
Розчин трет-бутил-6-((3R,5R)-3,5-диметилморфоліно)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 217 (84 мг, 0,25 ммоль), у 90 % TFA (водн. розчин, 2 мл) перемішували за к. т. протягом 5 год. Після охолодження до к. т. розчин концентрували за зниженого тиску та залишок разом випарювали із сумішшю гептан/DCM (×2) і висушували під вакуумом протягом ночі. HATU (132 мг, 0,35 ммоль) додавали до перемішаного розчину залишку в суміші MeCN/EtOAc (3 мл, 1:1) і DIPEA (253 мкл, 1,45 ммоль) за к. т. Реакційну суміш перемішували протягом 1 хв., після чого додавали гідрохлорид (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжну сполуку 4 (72 мг, 0,35 ммоль). Одержаний розчин перемішували протягом 1 год. за к. т., розбавляли за допомогою EtOAc і промивали за допомогою 8 % NaHCO₃ (водн. розчин). Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc та об'єднані органічні шари висушували над Na₂SO₄, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної SFC, PrepMethod SFC-D, з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,043 г, 39 %); HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₂H₂₆N₅O₃S: 440,1750, знайдені значення: 440,1746; ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 9,02 (t, 1H), 8,77 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,46 (d, 1H), 5,29 (dd, 1H), 4,86 (d, 1H), 4,69 (d, 1H), 4,33 (dd, 1H), 4,23 (dd, 1H), 3,84 (dd, 2H), 3,70-3,62 (m, 2H), 3,43 (dd, 2H), 3,40-3,29 (m, 2H), 0,87 (d, 6H).

Приклад 106. N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((S)-3-етилморфоліно)хінолін-4-карбоксамід



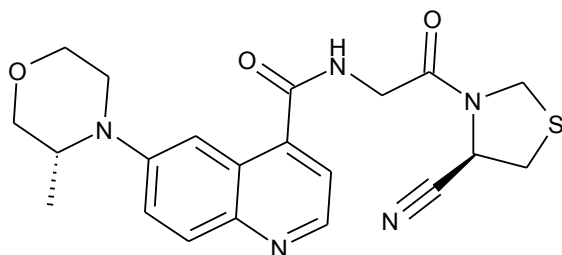
HATU (103 мг, 0,27 ммоль) додавали до перемішаного розчину неочищеної (S)-6-(3-етилморфоліно)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 219 (116 мг), і DIPEA (197 мкл, 1,13 ммоль) у DMF (2 мл) за к. т. Реакційну суміш перемішували протягом ~1 хв., після чого додавали гідрохлорид (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжну сполуку 4 (56,2 мг, 0,27 ммоль). Одержаний розчин перемішували протягом 2 год. за к. т. Реакційну суміш розбавляли за допомогою DCM і промивали за допомогою 8 % NaHCO₃ (водн. розчин). Органічний шар концентрували й разом випарювали з гептаном (×4) до видалення більшої частини DMF. Залишок очищали за допомогою препаративної SFC, PrepMethod SFC-D, з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,046 г, 47 %); HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₂H₂₆N₅O₃S: 440,1750, знайдені значення: 440,1748; ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 8,96 (t, 1H), 8,63 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,64-7,58 (m, 2H), 7,37 (d, 1H), 5,28 (dd, 1H), 4,85 (d, 1H), 4,67 (d, 1H), 4,26 (dd, 2H), 3,93 (dd, 1H), 3,87 (d, 1H), 3,85-3,79 (m, 1H), 3,61 (dd, 1H), 3,56-3,51 (m, 1H), 3,44 (d, перекривається з піком розчинника), 3,38-3,30 (m, перекривається з піком розчинника), 3,18-3,12 (m, 1H), 1,77-1,66 (m, 1H), 1,36 (m, 1H), 0,82 (t, 3H).

Приклад 107. (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3,3-диметилморфоліно)хінолін-4-карбоксамід



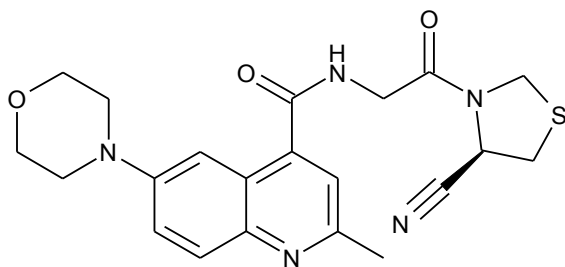
Розчин трет-бутил-6-(3,3-диметилморфоліно)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 220 (51 мг, 0,15 ммоль), у 90 % TFA (водн. розчин, 1 мл) перемішували за к. т. протягом 5 год. Розчин концентрували за зниженого тиску та залишок суспендували в суміші DCM/гептан і потім концентрували (×2). Залишок розчиняли в DMF (1 мл) і DIPEA (0,13 мл, 0,76 ммоль), і додавали HATU (69 мг, 0,18 ммоль) за к. т., і реакційну суміш перемішували протягом 1 хв., після чого додавали гідрохлорид (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжну сполуку 4 (38 мг, 0,18 ммоль). Одержаний розчин перемішували протягом 3 год. за к. т., розбавляли за допомогою DCM і промивали за допомогою 8 % NaHCO₃ (водн. розчин). Органічний шар концентрували й залишок разом випарювали з гептаном (×4) до видалення більшої частини DMF. Залишок очищали за допомогою препаративної SFC, PrepMethod SFC-A, з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,027 г, 41 %); HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₂H₂₆N₅O₃S: 440,1750, знайдені значення: 440,1748; ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 9,01 (t, 1H), 8,81 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,47 (d, 1H), 5,30 (dd, 1H), 4,85 (d, 1H), 4,69 (d, 1H), 4,32-4,24 (m, 2H), 3,72 (t, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,36 (dd, 1H), 3,32 (dd, 1H), 3,20-3,14 (m, 2H), 1,05 (s, 3H), 1,04 (s, 3H).

Приклад 108. N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((R)-3-метилморфоліно)хінолін-4-карбоксамід



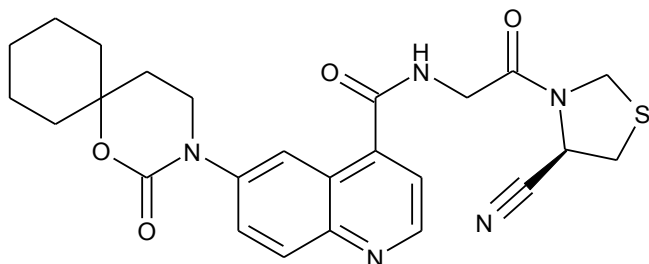
Розчин трет-бутил-(R)-6-(3-метилморфоліно)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 221 (67 мг, 0,20 ммоль), у 90 % TFA (водн. розчин, 3 мл) перемішували за к. т. протягом 5 год. Розчин концентрували за зниженого тиску й залишок разом двічі випарювали з гептаном. Залишок розчиняли в DMF (1 мл) і DIPEA (157 мкл, 0,90 ммоль) і додавали HATU (82 мг, 0,22 ммоль) за к. т. Реакційну суміш перемішували протягом 1 хв., після чого додавали гідрохлорид (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжну сполуку 4 (45 мг, 0,22 ммоль). Одержаний розчин перемішували протягом 2 год. за к. т., розбавляли за допомогою DCM і промивали за допомогою 8 % NaHCO₃ (водн. розчин). Органічний шар концентрували й залишок разом випарювали з гептаном (4×) до видалення більшої частини DMF. Залишок очищали за допомогою препаративної SFC, PrepMethod SFC-C, з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,028 г, 37 %); HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₁H₂₄N₅O₃S: 426,1594, знайдені значення: 426,1602; ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 8,96 (t, 1H), 8,63 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,63-7,58 (m, 2H), 7,36 (d, 1H), 5,27 (dd, 1H), 4,86 (d, 1H), 4,67 (d, 1H), 4,30 (dd, 1H), 4,22 (dd, 1H), 4,16-4,09 (m, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,71 (d, 2H), 3,55 (td, 1H), 3,42-3,30 (m, перекривається з піком розчинника), 3,09 (td, 1H), 1,04 (d, 3H).

Приклад 109. (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-2-метил-6-морфолінохінолін-4-карбоксамід



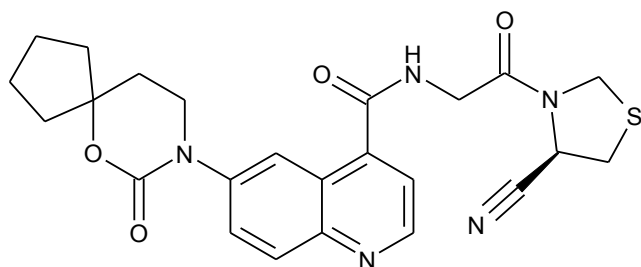
Етил-2-метил-6-морфолінохінолін-4-карбоксилат, проміжну сполуку 222 (89 мг, 0,30 ммоль), розчиняли в MeOH (1 мл). Додавали 2 М NaOH (водн. розчин, 0,148 мл, 0,30 ммоль) і реакційну суміш перемішували за к. т. протягом 2 год. та потім випарювали до сухого стану. HATU (141 мг, 0,37 ммоль) і DIPEA (0,155 мл, 0,89 ммоль) додавали в суспензію залишок й гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (61 мг, 0,30 ммоль), в EtOAc (1 мл), MeCN (1,0 мл) і DMF (1,0 мл). Розчин перемішували за к. т. протягом ночі. Реакційну суміш випарювали й залишок очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod Q, з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,6 г, 0,5 %); HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₁H₂₄N₅O₃S: 426,1594, знайденіе значення: 426,1594.

Приклад 110. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(2-оксо-1-окса-3-азаспіро[5.5]ундекан-3-іл)хінолін-4-карбоксамід



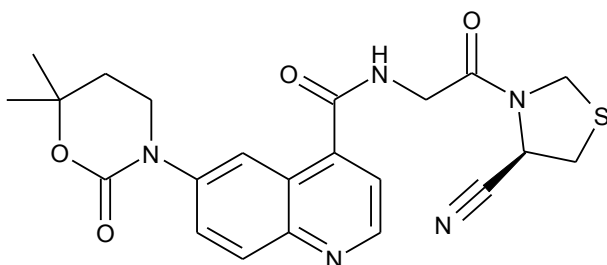
Розчин трет-бутил-6-(2-оксо-1-окса-3-азаспіро[5.5]ундекан-3-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 223 (115 мг, 0,29 ммоль), у 90 % TFA (2 мл) перемішували при 50 °C протягом 15 хв. Реакційний розчин концентрували й залишок разом двічі випарювали з води. Суміш MeCN/EtOAc (2,6 мл, 1:1) і DIPEA (0,253 мл, 1,45 ммоль) додавали в залишок, потім додавали HATU (0,132 г, 0,35 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 хв., після чого додавали гідрохлорид (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжну сполуку 4 (0,072 г, 0,35 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 год. 15 хв., розбавляли за допомогою EtOAc (20 мл) і промивали за допомогою 8 % NaHCO₃ (водн. розчин, 10 мл), потім H₂O (2 мл). Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою прямофазової флеш-хроматографії на силікагелі (EtOAc, потім EtOAc:MeOH, 20:1). Сполуку додатково очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod G (градієнт: 10-50 %), і препаративної SFC, PrepMethod SFC-D, з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,046 г, 32 %); HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₅H₂₈N₅O₄S: 494,1856, знайденіе значення: 494,1838; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,17 (t, 1H), 8,96 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 5,32 (dd, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,34 (d, 2H), 3,93-3,79 (m, 2H), 3,43 (dd, 1H), 3,36 (dd, 1H), 2,09 (t, 2H), 1,91-1,82 (m, 2H), 1,72-1,60 (m, 4H), 1,58-1,50 (m, 3H), 1,45-1,32 (m, 1H).

Приклад 111. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(7-оксо-6-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл)хінолін-4-карбоксамід



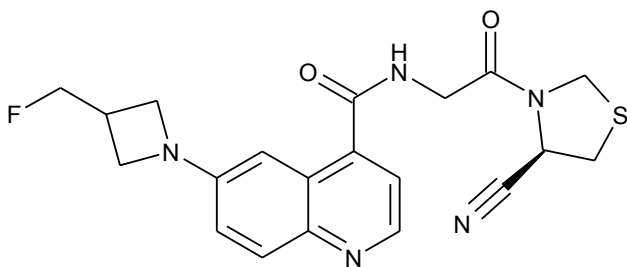
Розчин трет-бутил-6-(7-оксо-6-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 225 (105 мг, 0,27 ммоль), у 90 % TFA (водн. розчин, 1 мл) перемішували при 50 °С протягом 15 хв. Реакційний розчин концентрували й залишок розчиняли в суміші вода/MeCN і ліофілізували. Суміш MeCN/EtOAc (2,4 мл, 1:1) додавали в залишок, потім додавали DIPEA (0,236 мл, 1,35 ммоль) і HATU (0,123 г, 0,32 ммоль). Реакційну суміш перемішували за к. т. протягом 1 хв., після чого додавали гідрохлорид (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжну сполуку 4 (0,067 г, 0,32 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 2 год., розбавляли за допомогою EtOAc (20 мл) і промивали за допомогою 8 % NaHCO₃ (водн. розчин, 10 мл), потім води (2 мл). Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою прямофазової флеш-хроматографії на силікагелі (EtOAc, потім EtOAc/MeOH, 10:1). Сполуку додатково очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod G (градієнти: 0-30 % і 0-45 %), і препаративної SFC з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,031 г, 24 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₄H₂₆N₅O₄S: 480,1700, знайдене значення: 480,1718; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,17 (t, 1H), 8,96 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 5,33 (dd, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,34 (d, 2H), 3,93-3,82 (m, 2H), 3,46-3,36 (m, 2H), 2,18 (t, 2H), 2,03-1,95 (m, 2H), 1,87-1,66 (m, 6H).

Приклад 112. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(6,6-диметил-2-оксо-1,3-оксазинан-3-іл)хінолін-4-карбоксамід



TFA (35 мкл, 0,45 ммоль) додавали в розчин трет-бутил-6-(6,6-диметил-2-оксо-1,3-оксазинан-3-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 226 (40 мг, 0,11 ммоль), у DCM (2 мл). Одержаний розчин перемішували при 25 °С протягом 6 год. Розчинник видаляли за допомогою перегонки під вакуумом. Залишок розчиняли в DMF (2 мл) і додавали гідрохлорид (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжну сполуку 4 (55 мг, 0,27 ммоль), T3P (170 мг, 0,53 ммоль) і DIPEA (69 мг, 0,53 ммоль). Одержаний розчин перемішували при 25 °С протягом 6 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску й залишок очищали за допомогою препаративної TLC (DCM:MeOH, 18:1), потім препаративної HPLC, PrepMethod B (градієнт: 11-41 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,028 г, 46 %) у вигляді білої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₂H₂₄N₅O₄S: 454,1544, знайдене значення: 454,1554; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,16 (t, 1H), 8,95 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 5,31 (dd, 1H), 4,88 (d, 1H), 4,69 (d, 1H), 4,33 (d, 2H), 3,86 (t, 2H), 3,46-3,32 (m, перекривається з піком розчинника), 2,07 (t, 2H), 1,44 (s, 6H).

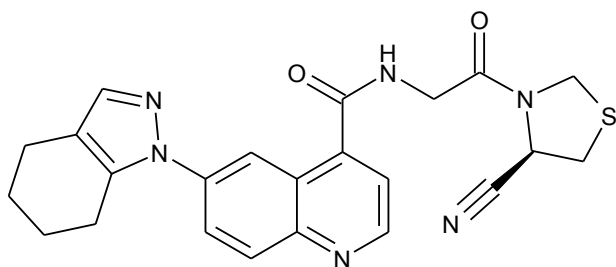
Приклад 113. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-(фторметил)-азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



DIPEA (1,37 мл, 7,81 ммоль) додавали в суміш неочищеної 6-(3-(фторметил)-азетидин-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 228 (0,436 г, 0,724 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (263 мг, 1,27 ммоль), HOBt (428 мг, 3,16 ммоль) і EDC (607 мг, 3,16 ммоль) в EtOAc (5 мл) і MeCN (5 мл) при 13 °С. Одержаний розчин

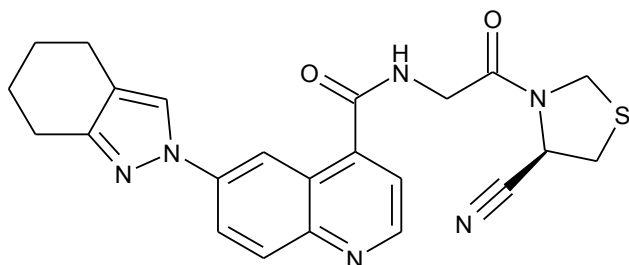
перемішували при 13 °C протягом ночі в атмосфері N₂ (газ). Розчинник видаляли за зниженого тиску. Реакційну суміш розбавляли за допомогою насич. розчину NaHCO₃ (водн., 100 мл) і екстрагували за допомогою EtOAc (5×100 мл). Органічні шари об'єднували й промивали за допомогою насич. розчину NaCl (водн., 3×50 мл), висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали. Залишок очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod C (градієнт: 10-30 %), і додатково очищали за допомогою прямофазової флеш-хроматографії на силікагелі (EtOAc:MeOH, 9:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,103 г, 34 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₀H₂₁FN₅O₂S: 414,1394, знайдене значення: 414,1412; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,97 (t, 1H), 8,63 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,13 (dd, 1H), 5,34 (dd, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,70 (d, 1H), 4,60 (d, 1H), 4,30 (d, 2H), 4,07 (t, 2H), 3,78 (dd, 2H), 3,44-3,36 (m, 2H), 3,20-3,06 (m, 1H).

Приклад 114. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



DIPEA (0,429 мл, 2,45 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії неочищеної 6-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 240 (50 мг, 0,08 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (26 мг, 0,12 ммоль), HOBt (55 мг, 0,41 ммоль) і EDC (78 мг, 0,41 ммоль) у MeCN (3 мл) і EtOAc (3 мл) при 18 °C. Одержаний розчин перемішували при 50 °C протягом 2 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску. Залишок розділяли між насич. розчином NaHCO₃ (20 мл) і EtOAc (50 мл). Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (5×50 мл). Органічні шари об'єднували й промивали за допомогою H₂O (3×20 мл). Водні шари об'єднували й екстрагували за допомогою EtOAc (3×15 мл). Усі органічні шари об'єднували й висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали. Залишок очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod C (градієнт: 35-50 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,035 г, 96 %) у вигляді білої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₃H₂₃N₆O₂S: 447,1598, знайдене значення: 447,1618; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,30-9,10 (m, 1H), 9,01 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,28-8,04 (m, 2H), 7,72-7,50 (m, 2H), 5,33 (dd, 1H), 4,91 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,48-4,23 (m, 2H), 3,48-3,34 (m, перекривається з піком розчинника), 2,99-2,79 (m, 2H), 2,65-2,50 (m, перекривається з піком розчинника), 1,89-1,63 (m, 4H).

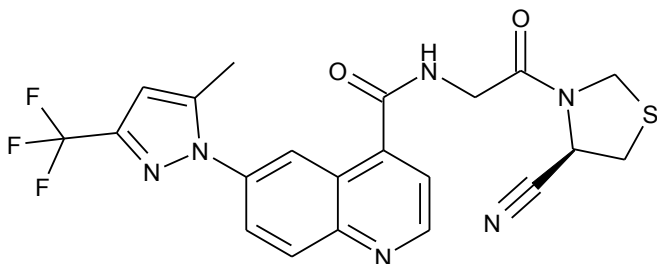
Приклад 115. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-2-іл)хінолін-4-карбоксамід



DIPEA (4,21 мл, 24,1 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії неочищеної 6-(4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-2-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 241 (465 мг, 0,59 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (185 мг, 0,89 ммоль), HOBt (401 мг, 2,97 ммоль) і EDC (569 мг, 2,97 ммоль) у MeCN (5 мл) і EtOAc (5 мл) при 18 °C. Одержаний розчин перемішували при 50 °C протягом 2 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску. Залишок розділяли між насич. розчином NaHCO₃ (водн., 50 мл) і EtOAc (100 мл). Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (5×100 мл). Органічні шари об'єднували й промивали за допомогою H₂O (3×50 мл). Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували

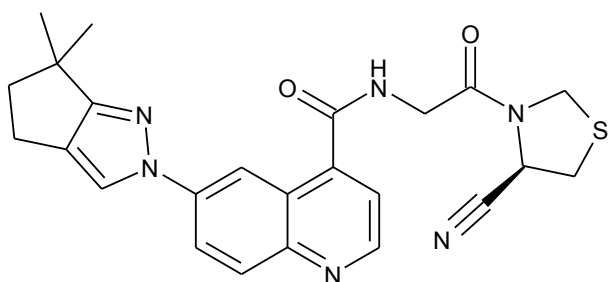
й випарювали. Залишок очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod C (градієнт: 35-45 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,122 г, 46 %) у вигляді білої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ розрах. для $C_{23}H_{23}N_6O_2S$: 447,1598, знайдені значення: 447,1594; 1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9,28-9,08 (m, 1H), 8,94 (d, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,43-8,30 (m, 2H), 8,16 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 5,45-5,28 (m, 1H), 4,93 (d, 1H), 4,74 (d, 1H), 4,39 (d, 2H), 3,50-3,34 (m, перекривається з піком розчинника), 2,80-2,52 (m, перекривається з піком розчинника), 1,77 (m, 4H).

Приклад 116. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



DIPEA (1,56 мл, 8,92 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії неочищеної 6-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 242 (199 мг, 0,29 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (90 мг, 0,44 ммоль), HOBt (196 мг, 1,45 ммоль) і EDC (278 мг, 1,45 ммоль) у MeCN (5 мл) і EtOAc (5 мл) при 15 °C. Одержаний розчин перемішували при 50 °C протягом 2 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску й залишок розділяли між насич. розчином $NaHCO_3$ (водн., 50 мл) і EtOAc (100 мл). Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (4×100 мл). Органічні шари об'єднували й промивали за допомогою H_2O (3×50 мл). Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й випарювали. Залишок очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod C (градієнт: 40-52 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,090 г, 65 %) у вигляді білої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ розрах. для $C_{21}H_{18}F_3N_6O_2S$: 475,1158, знайдені значення: 475,1138; 1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9,23 (t, 1H), 9,09 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,04 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,40-5,20 (m, 1H), 4,87 (d, 1H), 4,69 (d, 1H), 4,36-4,28 (m, 2H), 3,42-3,32 (m, перекривається з піком розчинника), 2,46 (s, перекривається з піком розчинника).

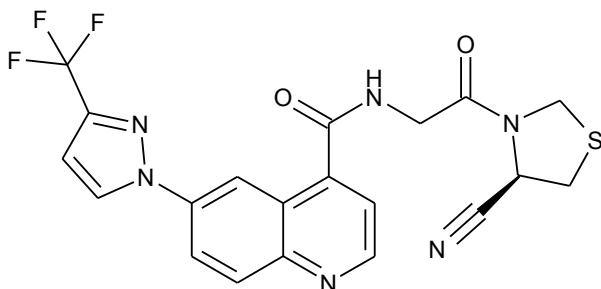
Приклад 117. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(6,6-диметил-5,6-дигідроциклопента[с]піразол-2(4H)-іл)хінолін-4-карбоксамід



DIPEA (3,29 мл, 18,8 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії неочищеної 6-(6,6-диметил-5,6-дигідроциклопента[с]піразол-2(4H)-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 243 (482 мг, 0,62 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (194 мг, 0,94 ммоль), HOBt (420 мг, 3,14 ммоль) і EDC (596 мг, 3,14 ммоль) у MeCN (7 мл) і EtOAc (7 мл) при 15 °C. Одержаний розчин перемішували при 50 °C протягом 2 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску й залишок розділяли між насич. розчином $NaHCO_3$ (водн., 60 мл) і EtOAc (100 мл). Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (5×100 мл). Органічні шари об'єднували й промивали за допомогою H_2O (3×50 мл). Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й випарювали. Залишок очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod F (градієнт 42-52 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,14 г, 49 %) у вигляді білої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ розрах. для $C_{24}H_{25}N_6O_2S$: 461,1754, знайдені значення: 461,1742; 1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9,14

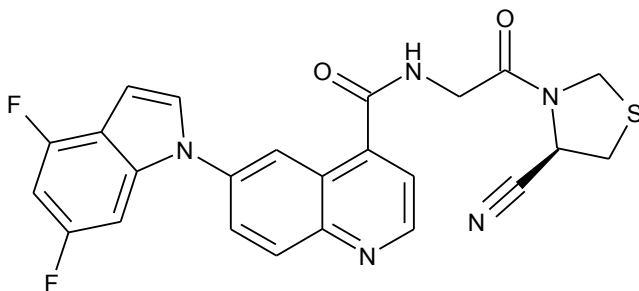
(t, 1H), 8,92 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,31 (dd, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 5,44-5,24 (m, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,36 (d, 2H), 3,46-3,30 (m, перекривається з піком розчинника), 2,66 (t, 2H), 2,19 (t, 2H), 1,30 (s, 6H).

Приклад 118. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



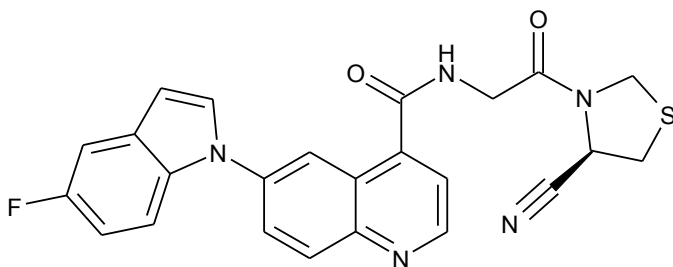
DIPEA (0,443 мл, 2,54 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії 6-(3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 234 (78 мг, 0,25 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (79 мг, 0,38 ммоль), HOBt (172 мг, 1,27 ммоль) і EDC (243 мг, 1,27 ммоль) у MeCN (5 мл) і EtOAc (5 мл) при 10 °C. Одержану суспензію перемішували при 50 °C протягом 2 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску й залишок розділяли між насич. розчином NaHCO₃ (30 мл) і EtOAc (60 мл). Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (4×75 мл). Органічні шари об'єднували й промивали за допомогою H₂O (3×20 мл). Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали. Залишок очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod F (градієнт: 40-50 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,052 г, 43 %) у вигляді білої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₀H₁₆F₃N₆O₂S: 461,1002, знайдене значення: 461,1018; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,22 (t, 1H), 9,04 (d, 1H), 8,94 (d, 1H), 8,88 (d, 1H), 8,38 (dd, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,15-7,00 (m, 1H), 5,35 (dd, 1H), 4,91 (d, 1H), 4,73 (d, 1H), 4,44-4,25 (m, 2H), 3,70-3,34 (m, перекривається з піком розчинника).

Приклад 119. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(4,6-дифтор-1H-індол-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



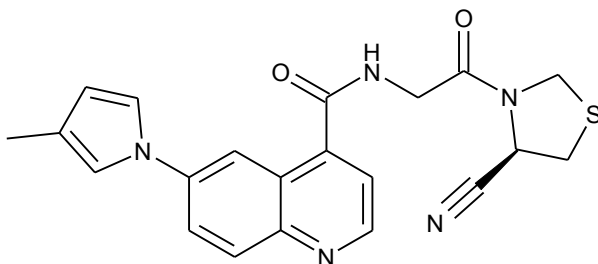
Розчин 6-(4,6-дифтор-1H-індол-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 235 (180 мг, 0,56 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (173 мг, 0,83 ммоль), EDC (213 мг, 1,11 ммоль), HOBt (150 мг, 1,11 ммоль) і DIPEA (485 мкл, 2,78 ммоль) в EtOAc (6 мл) і MeCN (6 мл) перемішували при 50 °C протягом 2 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc (25 мл) і промивали за допомогою H₂O (3×10 мл). Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (DCM:MeOH, 10:1), потім препаративної HPLC, PrepMethod U (градієнт 40-50 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,105 г, 40 %); HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₄H₁₈F₂N₅O₂S: 478,1144, знайдене значення: 478,1134; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,22 (t, 1H), 9,06 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,10 (dd, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,42-7,32 (m, 1H), 7,03 (td, 1H), 6,85 (d, 1H), 5,81-5,20 (m, 1H), 4,86 (d, 1H), 4,69 (d, 1H), 4,55-4,26 (m, 2H), 3,36-3,25 (m, перекривається з піком розчинника).

Приклад 120. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(5-фтор-1H-індол-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



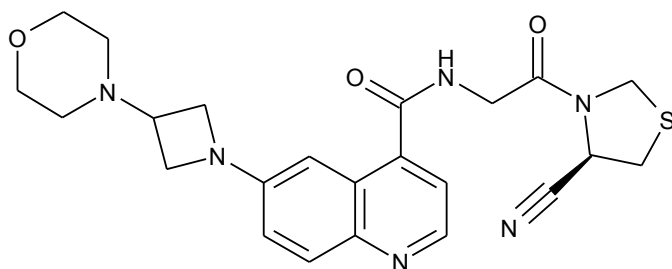
TEA (137 мкл, 0,98 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії 6-(5-фтор-1H-індол-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 236 (30 мг, 0,10 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (31 мг, 0,15 ммоль), HOBt (66 мг, 0,49 ммоль) і EDC (94 мг, 0,49 ммоль) у MeCN (3 мл) і EtOAc (3 мл) при 10 °C. Одержану суспензію перемішували при 50 °C протягом 2 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску. Залишок розчиняли в суміші NaHCO₃ (водн. розчин, 30 мл) і EtOAc (60 мл). Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (4×75 мл). Органічні шари об'єднували й промивали водою (3×25 мл). Водні шари об'єднували й екстрагували за допомогою EtOAc (3×25 мл). Усі органічні шари об'єднували, висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали. Залишок очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod F (градієнт: 40-50 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,018 г, 40 %) у вигляді сірої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₄H₁₉FN₅O₂S: 460,1238, знайдене значення: 460,1236; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,19 (t, 1H), 9,03 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,10 (dd, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,16-7,05 (m, 1H), 6,77 (d, 1H), 5,39-5,19 (m, 1H), 4,88 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,32 (d, 2H), 3,38-3,34 (m, перекривається з піком розчинника).

Приклад 121. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-метил-1H-пірол-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



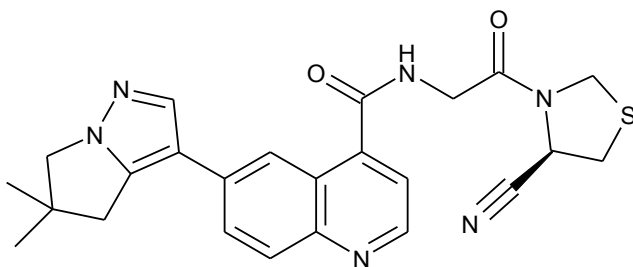
TEA (249 мкл, 1,78 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії 6-(3-метил-1H-пірол-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 237 (45 мг, 0,18 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (56 мг, 0,27 ммоль), HOBt (121 мг, 0,89 ммоль) і EDC (171 мг, 0,89 ммоль) у MeCN (5 мл) і EtOAc (5 мл) при 10 °C. Одержану суспензію перемішували при 50 °C протягом 2 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску. Залишок розділяли між насич. розчином NaHCO₃ (30 мл) і EtOAc (60 мл). Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (4×60 мл). Органічні шари об'єднували й промивали водою (3×30 мл). Водні шари об'єднували й екстрагували за допомогою EtOAc (2×20 мл). Усі органічні шари об'єднували, висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали. Залишок очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod F (градієнт: 35-47 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,021 г, 29 %) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₁H₂₀N₅O₂S: 406,1332, знайдене значення: 406,1326; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,16 (t, 1H), 8,89 (d, 1H), 8,60-8,40 (m, 1H), 8,17-8,01 (m, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,53-7,30 (m, 1H), 6,21-6,12 (m, 1H), 5,36 (dd, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,35 (d, 2H), 3,41-3,37 (m, перекривається з піком розчинника), 2,11 (s, 3H).

Приклад 122. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-морфоліноазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



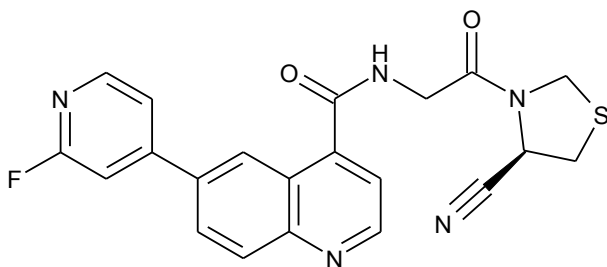
НАТУ (114 мг, 0,30 ммоль) додавали в перемішувану суміш неочищеної 6-(3-морфоліноазетидин-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 239 (104 мг), і DIPEA (0,217 мл, 1,24 ммоль) у суміші MeCN/EtOAc (2,4 мл, 1:1) за к. т. Реакційну суміш перемішували протягом 1 хв., після чого додавали гідрохлорид (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжну сполуку 4 (62 мг, 0,30 ммоль), і реакційну суміш перемішували протягом 2 год. за к. т. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc (8 мл) і промивали за допомогою 8 % NaHCO₃ (водн. розчин, 6 мл). Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc та об'єднані органічні шари висушували над Na₂SO₄, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod G (градієнт 0-30 %), потім прямофазової флеш-хроматографії на силікагелі (EtOAc:MeOH, 6:1) з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,037 г, 32 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₃H₂₇N₆O₃S: 467,1860, знайдені значення: 467,1860; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,96 (t, 1H), 8,62 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 5,31 (dd, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,70 (d, 1H), 4,29 (d, 2H), 4,06 (t, 2H), 3,81-3,72 (m, 2H), 3,62-3,56 (m, 4H), 3,40 (dd, 1H), 3,36 (d, 1H), 3,32-3,26 (m, 1H), 2,41-2,30 (m, 4H).

Приклад 123. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(5,5-диметил-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)хінолін-4-карбоксамід



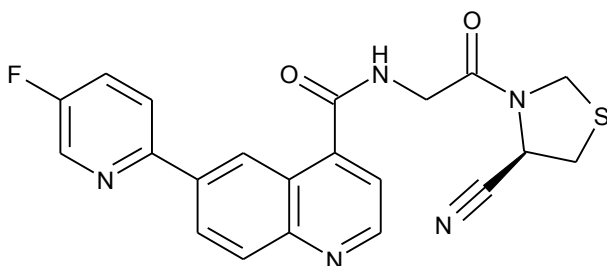
Гідрохлорид (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжну сполуку 4 (57 мг, 0,27 ммоль), додавали в суміш 6-(5,5-диметил-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 244 (70 мг, 0,23 ммоль), НАТУ (130 мг, 0,34 ммоль) і DIPEA (119 мкл, 0,68 ммоль) у DMF (2 мл) і реакційну суміш перемішували за к. т. протягом ночі. Додавали EtOAc (10 мл) і NaHCO₃ (5 мл, водн. розчин), і реакційну суміш перемішували, і фази розділяли. Органічний шар промивали водою і сольовим розчином і об'єднану водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднаний органічний шар висушували над MgSO₄, фільтрували й випарювали за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної SFC, PrepMethod SFC-A (градієнт: 27-32 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (39 мг, 37 %); HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₄H₂₅N₆O₂S: 461,1754 знайдені значення: 461,1748; ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 9,09 (t, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 5,31 (d, 1H), 4,79 (dd, 2H), 4,30 (qd, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,49-3,31 (m, 2H), 3,13 (s, 2H), 1,18-1,13 (m, 6H).

Приклад 124. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(2-фторпіридин-4-іл)хінолін-4-карбоксамід



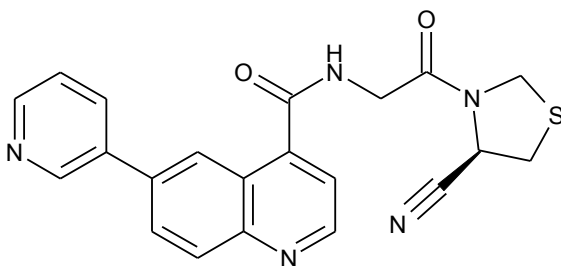
Гідрохлорид (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжну сполуку 4 (5 мг, 0,02 ммоль), додавали в суміш 6-(2-фторпіридин-4-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 245 (5 мг, 0,02 ммоль), HATU (11 мг, 0,03 ммоль) і DIPEA (9,8 мкл, 0,06 ммоль) у DMF (0,2 мл) і реакційну суміш перемішували за к. т. протягом ночі. Додавали DCM (5 мл) і NaHCO₃ (водн. розчин) і реакційну суміш перемішували, фільтрували через фазорозділювач і фільтрат випарювали за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної SFC, PrepMethod SFC-A (градієнт: 27-32 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (2 мг, 29 %); HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₁H₁₇FN₅O₂S: 422,1082, знайдене значення: 422,1082.

Приклад 125. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(5-фторпіридин-2-іл)хінолін-4-карбоксамід

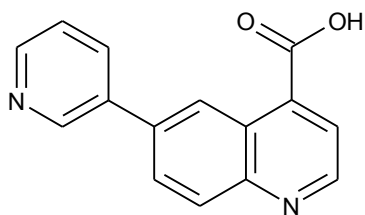


Гідрохлорид (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжну сполуку 4 (6 мг, 0,03 ммоль), додавали в суміш 6-(5-фторпіридин-2-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 246 (6 мг, 0,02 ммоль), HATU (13 мг, 0,03 ммоль) і DIPEA (12 мкл, 0,07 ммоль) у MeCN (0,2 мл) і EtOAc (0,2 мл) і реакційну суміш перемішували за к. т. протягом ночі. Додавали EtOAc (3 мл) і NaHCO₃ (3 мл, водн. розчин), і реакційну суміш перемішували, і фази розділяли. Органічний шар фільтрували через фазорозділювач і фільтрат випарювали за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної SFC, PrepMethod SFC-A (градієнт: 27-32 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (2,5 мг, 26 %); HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₁H₁₇FN₅O₂S: 422,1082, знайдене значення: 422,1092.

Приклад 126. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(піридин-3-іл)хінолін-4-карбоксамід



Стадія а) 6-(Піридин-3-іл)хінолін-4-карбонова кислота

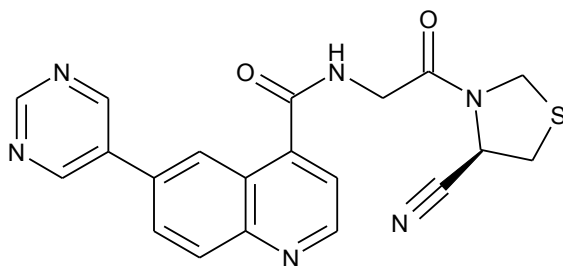


Суміш 6-бромхінолін-4-карбонової кислоти (60 мг, 0,24 ммоль), піридин-3-ілборонової кислоти (32 мг, 0,26 ммоль), Cs_2CO_3 (194 мг, 0,60 ммоль) і $\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$ (16 мг, 0,02 ммоль) у 1,4-діоксані (2 мл) і воді (0,5 мл) перемішували за к. т. в атмосфері аргону протягом ночі. Воду додавали в реакційну суміш і водну фазу промивали за допомогою EtOAc. Водну фазу концентрували за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки.

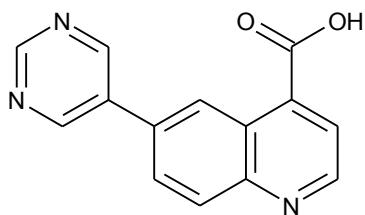
Стадія b) (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(піридин-3-іл)хінолін-4-карбоксамід

Суміш неочищеної 6-(піридин-3-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (60 мг, 0,29 ммоль), HATU (109 мг, 0,29 ммоль) і DIPEA (0,167 мл, 0,96 ммоль) у DMF (2 мл) перемішували за к. т. протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли за допомогою DCM (15 мл) і промивали за допомогою насич. розчину NaHCO_3 (8 мл, водн.). Органічну фазу фільтрували через фазорозділювач і фільтрат випарювали за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod V (градієнт 0-50 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (28 мг, 29 %); HRMS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрах. для $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: 404,1176 знайдено значення: 404,1140; ^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 9,20 (t, 1H), 9,09 (d, 1H), 9,02 (d, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,65 (dd, 1H), 8,36-8,19 (m, 3H), 7,62 (d, 1H), 7,57 (dd, 1H), 5,37 (dd, 1H), 4,82 (dd, 2H), 4,37 (d, 2H), 3,44-3,36 (m, перекривається з піком розчинника).

Приклад 127. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(піримідин-5-іл)-хінолін-4-карбоксамід



Стадія а) 6-(Піримідин-5-іл)хінолін-4-карбонова кислота



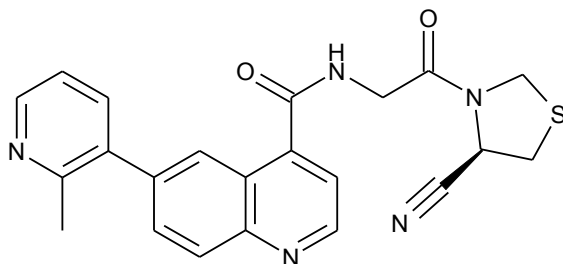
Суміш 6-бромхінолін-4-карбонової кислоти (60 мг, 0,24 ммоль), піримідин-5-ілборонової кислоти (32 мг, 0,26 ммоль), Cs_2CO_3 (194 мг, 0,60 ммоль) і $\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$ (16 мг, 0,02 ммоль) в 1,4-діоксані (2 мл) і воді (0,5 мл) перемішували за к. т. в атмосфері аргону протягом ночі. Воду додавали в реакційну суміш і водну фазу промивали за допомогою EtOAc. Водну фазу підкислювали до pH 3 за допомогою водн. розчину HCl (2 M), промивали за допомогою DCM і концентрували за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки.

Стадія b) (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(піримідин-5-іл)-хінолін-4-карбоксамід

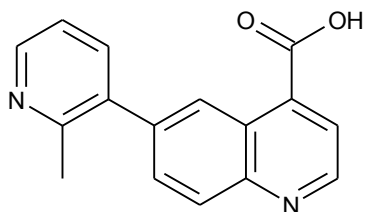
Суміш неочищеної 6-(піримідин-5-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (60 мг, 0,29 ммоль), HATU (109 мг, 0,29 ммоль) і DIPEA (1,04 мл, 5,97 ммоль) у DMF (2 мл) перемішували за к. т. протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли за допомогою DCM (15 мл) і промивали за допомогою насич.

розчину NaHCO_3 (8 мл, водн.). Органічну фазу фільтрували через фазорозділювач і фільтрат випарювали за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod V (градієнт: 0-50 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (40 мг, 42 %); HRMS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрах. для $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$: 405,1128 знайдено значення: 405,1136; ^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 9,33 (s, 2H), 9,26 (s, 1H), 9,23 (t, 1H), 9,05 (d, 1H), 8,87 (d, 1H), 8,33-8,23 (m, 2H), 7,65 (d, 1H), 5,36 (dd, 1H), 4,82 (dd, 2H), 4,37 (dd, 2H), 3,44-3,36 (m, перекривається з піком розчинника).

Приклад 128. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(2-метилпіридин-3-іл)-хінолін-4-карбоксамід



Стадія а) 6-(2-Метилпіридин-3-іл)хінолін-4-карбонова кислота

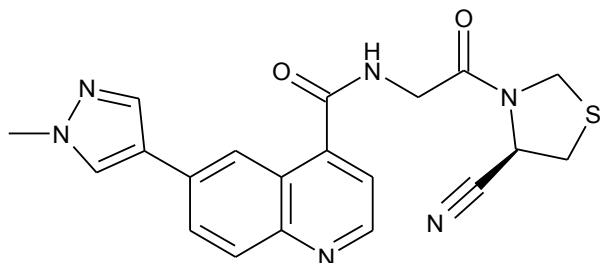


Указану в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 127, стадія а), із 6-бромхінолін-4-карбонової кислоти (60 мг, 0,24 ммоль) і (2-метилпіридин-3-іл)боронової кислоти (36 мг, 0,26 ммоль) з одержанням указаної в заголовку сполуки у вигляді неочищеного продукту.

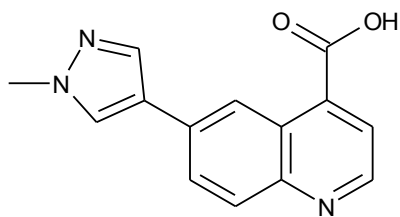
Стадія б) (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(2-метилпіридин-3-іл)-хінолін-4-карбоксамід

Указану в заголовку сполуку одержували, як описано для прикладу 127, стадія б), із гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (57 мг, 0,27 ммоль), і неочищеної 6-(2-метилпіридин-3-іл)хінолін-4-карбонової кислоти з одержанням указаної в заголовку сполуки (38 мг, 40 %); HRMS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрах. для $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: 418,1332 знайдено значення: 418,1350; ^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 9,16 (t, 1H), 9,04 (d, 1H), 8,55 (dd, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 5,31 (dd, 1H), 4,77 (dd, 2H), 4,31 (d, 2H), 3,40-3,35 (m, перекривається з піком розчинника), 2,52 (s, 3H).

Приклад 129. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)хінолін-4-карбоксамід



Стадія а) 6-(1-Метил-1H-піразол-4-іл)хінолін-4-карбонова кислота

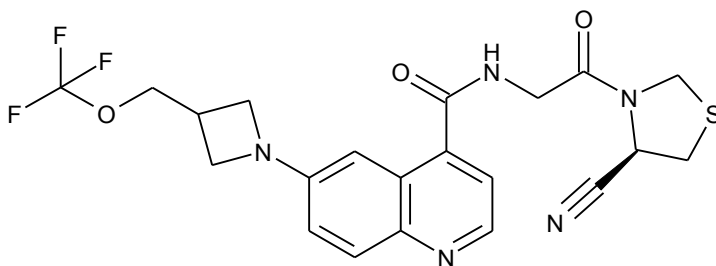


Указану в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 127, стадія а), із 6-бромхінолін-4-карбонової кислоти (60 мг, 0,24 ммоль) і (1-метил-1H-піразол-4-іл)боронової кислоти (33 мг, 0,26 ммоль) з одержанням указаної в заголовку сполуки у вигляді неочищеного продукту.

Стадія b) (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)хінолін-4-карбоксамід

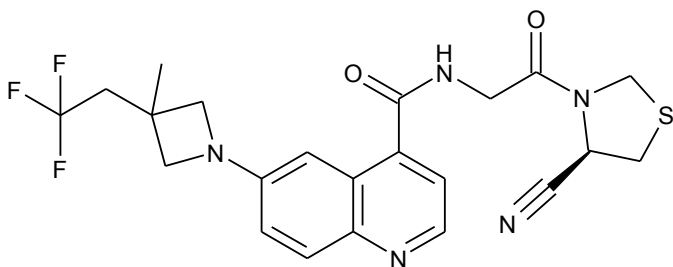
Указану в заголовку сполуку одержували, як описано для прикладу 127, стадія b), із гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (59 мг, 0,28 ммоль), і неочищеної 6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)хінолін-4-карбонової кислоти з одержанням указаної в заголовку сполуки (39 мг, 41 %); HRMS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ розрах. для $C_{20}H_{19}N_6O_2S$: 407,1284 знайдено значення: 407,1286; 1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ 9,14 (t, 1H), 8,88 (d, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,11-8,03 (m, 3H), 7,50 (d, 1H), 5,42 (dd, 1H), 4,83 (dd, 2H), 4,37 (d, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,51-3,37 (m, 2H).

Приклад 130. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-((трифторметокси)-метил)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



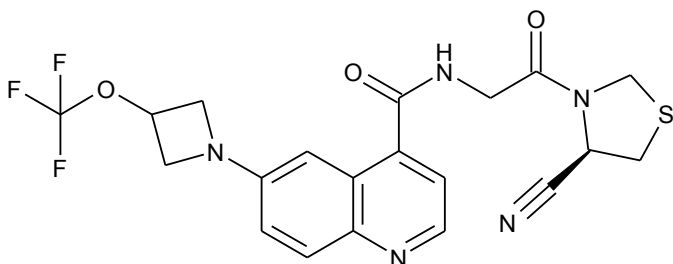
DIPEA (415 мкл, 2,38 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії 6-(3-((трифторметокси)метил)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 248 (155 мг, 0,48 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (197 мг, 0,95 ммоль), HOBt (193 мг, 1,43 ммоль) і EDC (273 мг, 1,43 ммоль) у MeCN (10 мл) і EtOAc (10 мл) при 20 °C і реакційну суміш перемішували при 50 °C протягом 2 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску й залишок розчиняли в NaHCO₃ (40 мл, водн. розчин) і EtOAc (100 мл). Фази розділяли й водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (4×75 мл). Об'єднаний органічний шар промивали водою (3×50 мл), висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod R (градієнт: 32-52 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,090 г, 39 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ розрах. для $C_{21}H_{21}F_3N_5O_3S$: 480,1312 знайдено значення: 480,1292; 1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,95 (t, 1H), 8,62 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,18-7,07 (m, 2H), 5,35-5,26 (m, 1H), 4,87 (d, 1H), 4,69 (d, 1H), 4,34 (d, 2H), 4,29 (d, 2H), 4,06 (t, 2H), 3,79-3,69 (m, 2H), 3,39-3,35 (m, перекривається з піком розчинника), 3,21-3,04 (m, 2H).

Приклад 131. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-метил-3-(2,2,2-трифторетил)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



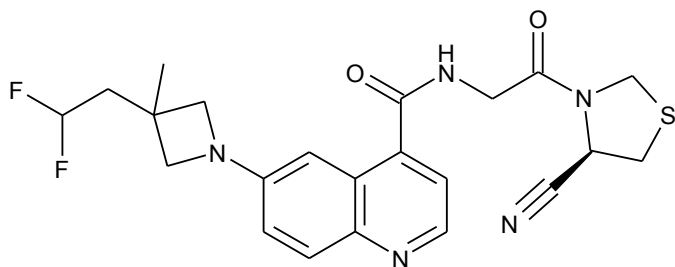
DIPEA (404 мкл, 2,31 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії 6-(3-метил-3-(2,2,2-трифторетил)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 250 (150 мг, 0,46 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (192 мг, 0,93 ммоль), HOBt (187 мг, 1,39 ммоль) і EDC (266 мг, 1,39 ммоль) у MeCN (10 мл) і EtOAc (10 мл) при 20 °C і реакційну суміш перемішували при 50 °C протягом 2 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску й залишок розчиняли в NaHCO₃ (40 мл, водн. розчин) і EtOAc (100 мл). Фази розділяли й водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (4×75 мл). Об'єднаний органічний шар промивали водою (3×50 мл), висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod R (градієнт: 33-55 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,080 г, 36 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₂H₂₃F₃N₅O₂S: 478,1518 знайдене значення: 478,1524¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,93 (t, 1H), 8,61 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,18-7,07 (m, 2H), 5,29 (dd, 1H), 4,87 (d, 1H), 4,69 (d, 1H), 4,28 (d, 2H), 3,84 (d, 2H), 3,72 (d, 2H), 3,45-3,34 (m, перекривається з піком розчинника), 2,72 (q, 2H), 1,46 (s, 3H).

Приклад 132. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-(трифторметокси)-азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



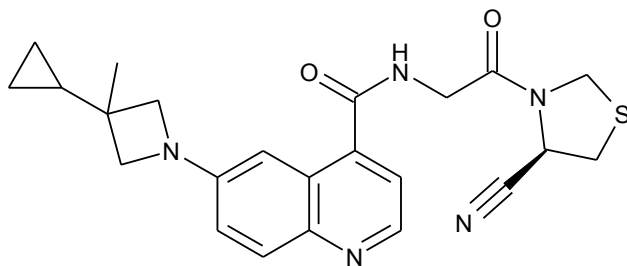
DIPEA (783 мкл, 4,48 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії 6-(3-(трифторметокси)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 252 (280 мг, 0,90 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (372 мг, 1,79 ммоль), HOBt (364 мг, 2,69 ммоль) і EDC (516 мг, 2,69 ммоль) у MeCN (10 мл) і EtOAc (10 мл) при 25 °C і реакційну суміш перемішували при 50 °C протягом 2 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску й залишок розчиняли в NaHCO₃ (50 мл, водн. розчин) і EtOAc (100 мл). Фази розділяли й водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (4×75 мл). Об'єднаний органічний шар промивали водою (3×50 мл), висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod R (градієнт: 31-51 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,27 г, 65 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₀H₁₉F₃N₅O₃S: 466,1156 знайдене значення: 466,1152¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,00 (t, 1H), 8,68 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,19 (dd, 1H), 5,45-5,29 (m, 2H), 4,89 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,40 (dd, 2H), 4,31 (d, 2H), 4,05 (dd, 2H), 3,46-3,34 (m, перекривається з піком розчинника).

Приклад 133. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-(2,2-дифторетил)-3-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



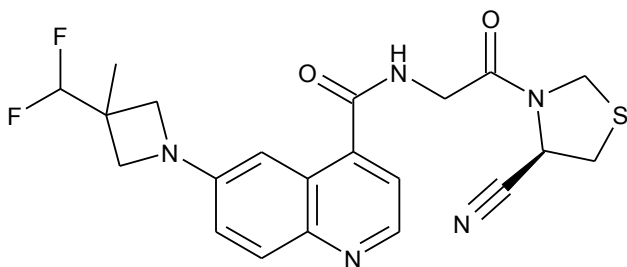
DIPEA (356 мкл, 2,04 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії 6-(3-(2,2-дифторетил)-3-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 254 (125 мг, 0,41 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (127 мг, 0,61 ммоль), HOBt (165 мг, 1,22 ммоль) і EDC (235 мг, 1,22 ммоль) у MeCN (5 мл) і EtOAc (5 мл) при 25 °C і реакційну суміш перемішували при 50 °C протягом 2 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску й залишок розчиняли в NaHCO₃ (40 мл, водн. розчин) і EtOAc (100 мл). Фази розділяли й водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (4×100 мл). Об'єднаний органічний шар промивали водою (3×50 мл), висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod R (градієнт: 29-49 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,11 г, 59 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₂H₂₄F₂N₅O₂S: 460,1614 знайденіе значення: 460,1582¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,95 (brs, 1H), 8,64 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,26-7,00 (m, 2H), 6,25 (t, 1H), 5,45-5,27 (m, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,31 (d, 2H), 3,84 (d, 2H), 3,69 (d, 2H), 3,40-3,34 (m, перекривається з піком розчинника), 2,24 (td, 2H), 1,43 (s, 3H).

Приклад 134. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-циклопропіл-3-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



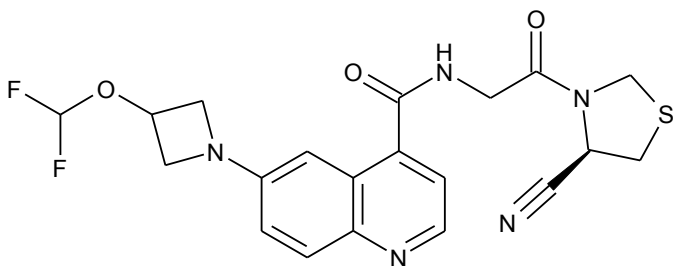
DIPEA (247 мкл, 1,42 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії 6-(3-циклопропіл-3-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 256 (80 мг, 0,28 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (118 мг, 0,57 ммоль), HOBt (115 мг, 0,85 ммоль) і EDC (163 мг, 0,85 ммоль) у MeCN (10 мл) і EtOAc (10 мл) при 20 °C і реакційну суміш перемішували при 50 °C протягом 2 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску й залишок розчиняли в NaHCO₃ (40 мл, водн. розчин) і EtOAc (100 мл). Фази розділяли й водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (4×50 мл). Об'єднаний органічний шар промивали водою (3×25 мл), висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod I (градієнт: 55-65 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,050 г, 40 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₃H₂₆N₅O₂S: 436,1802 знайденіе значення: 436,1806; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,96 (t, 1H), 8,62 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,09 (dd, 1H), 5,83-5,30 (m, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,31 (d, 2H), 3,57 (s, 4H), 3,42-3,33 (m, перекривається з піком розчинника), 1,33 (s, 3H), 1,10-0,98 (m, 1H), 0,49-0,39 (m, 2H), 0,35-0,20 (m, 2H).

Приклад 135. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-(диформетил)-3-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



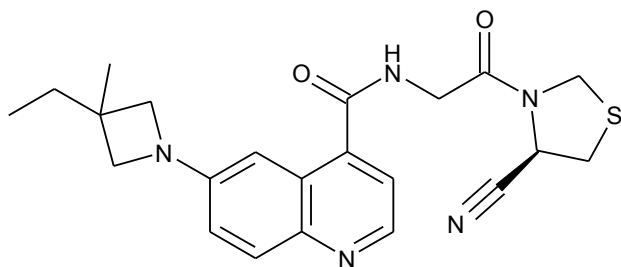
DIPEA (284 мкл, 1,63 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії 6-(3-(дифторметил)-3-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 258 (95 мг, 0,33 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (135 мг, 0,65 ммоль), HOBT (132 мг, 0,98 ммоль) і EDC (187 мг, 0,98 ммоль) у MeCN (10 мл) і EtOAc (10 мл) при 20 °C і реакційну суміш перемішували при 50 °C протягом 2 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску й залишок розчиняли в NaHCO₃ (40 мл, водн. розчин) і EtOAc (100 мл). Фази розділяли й водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (4×75 мл). Об'єднаний органічний шар промивали водою (3×25 мл), висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod A (градієнт: 32-62 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,083 г, 57 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₁H₂₂F₂N₅O₂S: 446,1456 знайдені значення: 446,1438; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,98 (t, 1H), 8,65 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,26-7,10 (m, 2H), 6,29 (t, 1H), 5,33 (dd, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,30 (d, 2H), 4,01 (d, 2H), 3,73 (d, 2H), 3,45-3,35 (m, 2H), 1,41 (s, 3H).

Приклад 136. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-(дифторметокси)-азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



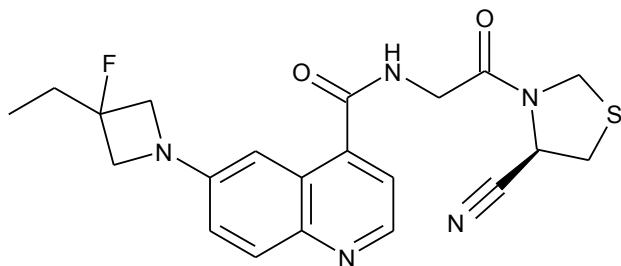
DIPEA (564 мкл, 3,23 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії 6-(3-(дифторметокси)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 260 (190 мг, 0,65 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (201 мг, 0,97 ммоль), HOBT (262 мг, 1,94 ммоль) і EDC (371 мг, 1,94 ммоль) у MeCN (5 мл) і EtOAc (5 мл) при 30 °C і реакційну суміш перемішували при 50 °C протягом 2 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску й залишок розчиняли в NaHCO₃ (40 мл, водн. розчин) і EtOAc (100 мл). Фази розділяли й водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (5×75 мл). Об'єднаний органічний шар промивали водою (3×50 мл), висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod R (градієнт: 24-44 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,242 г, 84 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₀H₂₀F₂N₅O₃S: 448,1250 знайдені значення: 448,1246; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,98 (t, 1H), 8,66 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,17 (dd, 1H), 6,81 (t, 1H), 5,34 (dd, 1H), 5,20-5,07 (m, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,46-4,16 (m, 4H), 3,93 (dd, 2H), 3,45-3,36 (m, перекривається з піком розчинника).

Приклад 137. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-етил-3-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



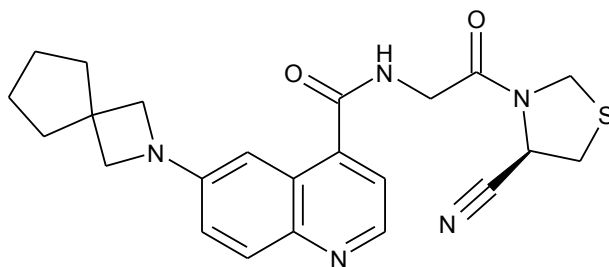
DIPEA (372 мкл, 2,13 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії 6-(3-етил-3-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 262 (115 мг, 0,43 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (177 мг, 0,85 ммоль), HOBt (172 мг, 1,28 ммоль) і EDC (245 мг, 1,28 ммоль) у MeCN (6 мл) і EtOAc (6 мл) при 20 °C і реакційну суміш перемішували при 50 °C протягом 2 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску й залишок розчиняли в NaHCO₃ (30 мл, водн. розчин) і EtOAc (80 мл). Фази розділяли й водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (4×75 мл). Об'єднаний органічний шар промивали водою (3×50 мл), висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod I (градієнт: 60-78 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,110 г, 61 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₂H₂₆N₅O₂S: 424,1802 знайдені значення: 424,1802; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,02-8,90 (m, 1H), 8,61 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,10 (dd, 1H), 5,32 (dd, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,30 (d, 2H), 3,70 (dd, 2H), 3,62 (d, 2H), 3,43-3,34 (m, перекривається з піком розчинника), 1,63 (q, 2H), 1,27 (s, 3H), 0,90 (t, 3H).

Приклад 138. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-етил-3-фторазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



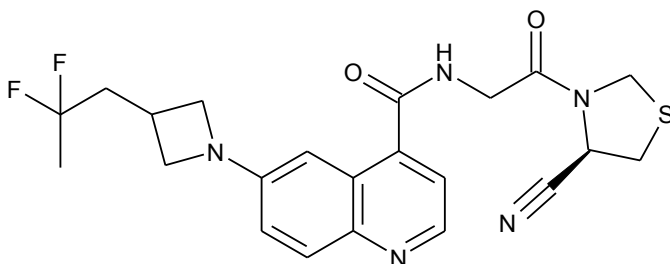
Розчин ТЗР (1,48 г, 2,33 ммоль, 50 % в EtOAc) у MeCN (8 мл) додавали до перемішуваного розчину 6-(3-етил-3-фторазетидин-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 264 (160 мг, 0,58 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (121 мг, 0,87 ммоль), і DIPEA (306 мкл, 1,75 ммоль) в EtOAc (8 мл) при 20 °C і реакційну суміш перемішували при 25 °C протягом 3 год. Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску, розбавляли за допомогою EtOAc (75 мл) і послідовно промивали водою (25 мл) і насич. сольовим розчином (25 мл). Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod R (градієнт: 28-48 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,050 г, 20 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₁H₂₃FN₅O₂S: 428,1550 знайдені значення: 428,1550; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,98 (t, 1H), 8,65 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,17 (dd, 1H), 5,34 (dd, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,30 (d, 2H), 4,15-3,97 (m, 4H), 3,45-3,34 (m, 2H), 2,05-1,80 (m, 2H), 0,98 (t, 3H).

Приклад 139. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(2-азаспіро[3.4]октан-2-іл)хінолін-4-карбоксамід



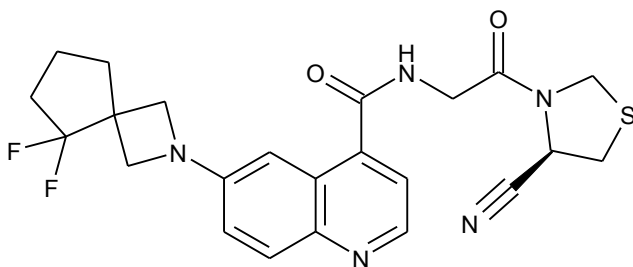
Розчин ТЗР (1,35 г, 2,13 ммоль, 50 % в EtOAc) в EtOAc (8 мл) додавали до перемішаного розчину 6-(2-азаспіро[3.4]октан-2-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 266 (150 мг, 0,53 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (110 мг, 0,53 ммоль), і DIPEA (278 мкл, 1,59 ммоль) у MeCN (8 мл) при 25 °C і реакційну суміш перемішували при 25 °C протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску, розбавляли за допомогою EtOAc (75 мл) і послідовно промивали насич. сольовим розчином (25 мл) і водою (25 мл). Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod O (градієнт: 57-67 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,050 г, 22 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₃H₂₆N₅O₂S: 436,1802, знайдене значення: 436,1826; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,93 (t, 1H), 8,61 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,10 (dd, 1H), 5,32 (dd, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,29 (d, 2H), 3,81 (s, 4H), 3,44-3,34 (m, перекривається з піком розчинника), 1,89-1,71 (m, 4H), 1,69-1,50 (m, 4H).

Приклад 140. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-(2,2-дифторпропіл)-азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



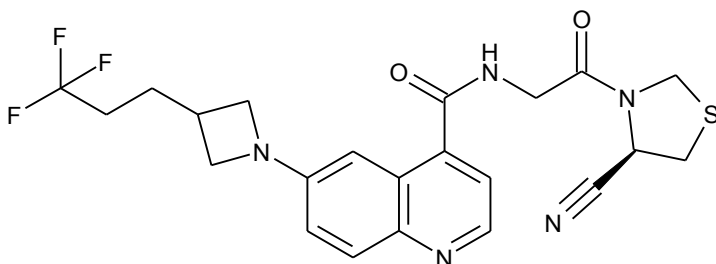
Розчин ТЗР (831 мг, 1,31 ммоль, 50 % в EtOAc) в EtOAc (8 мл) додавали до перемішаного розчину 6-(3-(2,2-дифторпропіл)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 268 (100 мг, 0,33 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (68 мг, 0,49 ммоль), і DIPEA (171 мкл, 0,98 ммоль) у MeCN (8 мл) при 25 °C і реакційну суміш перемішували при 25 °C протягом 3 год. Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску, розбавляли за допомогою EtOAc (100 мл) і послідовно промивали водою (25 мл) і насич. сольовим розчином (25 мл). Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod R (градієнт: 29-49 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,050 г, 33 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₂H₂₄F₂N₅O₂S: 460,1614, знайдене значення: 460,1600; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,95 (t, 1H), 8,62 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,17-7,07 (m, 2H), 5,31 (dd, 1H), 4,88 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,29 (d, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,66 (t, 2H), 3,44-3,34 (m, перекривається з піком розчинника), 3,12-2,95 (m, 1H), 2,28 (td, 2H), 1,63 (t, 3H).

Приклад 141. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(5,5-дифтор-2-азаспіро[3.4]октан-2-іл)хінолін-4-карбоксамід



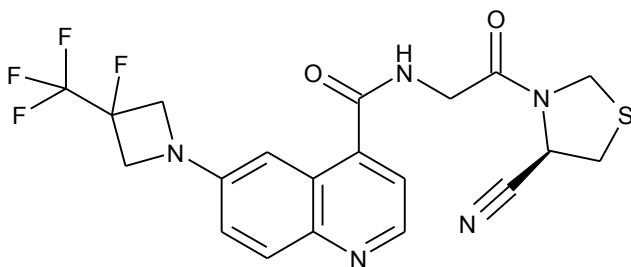
Розчин ТЗР (639 мг, 2,01 ммоль, 50 % в EtOAc) в EtOAc (8 мл) додавали до перемішаного розчину 6-(5,5-дифтор-2-азаспіро[3.4]октан-2-іл)хінолін-4-карбоної кислоти, проміжної сполуки 270 (160 мг, 0,50 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (104 мг, 0,75 ммоль), і DIPEA (263 мкл, 1,51 ммоль) у MeCN (8,0 мл) при 20 °C і реакційну суміш перемішували при 25 °C протягом 3 год. Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску, розбавляли за допомогою EtOAc (125 мл) і послідовно промивали водою (75 мл) і насич. сольовим розчином (75 мл). Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod R (градієнт: 31-51 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,050 г, 21 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₃H₂₄F₂N₅O₂S: 472,1614, знайдене значення: 472,1612; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,97 (t, 1H), 8,64 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,16 (dd, 1H), 5,32 (dd, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,30 (d, 2H), 4,12-4,00 (m, 2H), 3,84 (d, 2H), 3,48-3,34 (m, перекривається з піком розчинника), 2,22-2,02 (m, 4H), 1,83-1,65 (m, 2H).

Приклад 142. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-(3,3,3-трифторпропіл)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



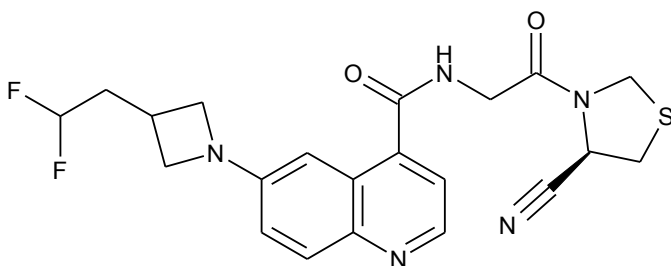
Розчин 6-(3-(3,3,3-трифторпропіл)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоної кислоти, проміжної сполуки 272 (110 мг, 0,34 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (106 мг, 0,51 ммоль), EDC (98 мг, 0,51 ммоль), HOBt (78 мг, 0,51 ммоль) і DIPEA (178 мкл, 1,02 ммоль) у MeCN (4 мл) і EtOAc (4 мл) перемішували при 50 °C протягом 2 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску та залишок розбавляли за допомогою EtOAc і промивали водою. Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod F (градієнт: 28-38 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,110 г, 68 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₂H₂₃F₃N₅O₂S: 478,1518, знайдене значення: 478,1520; ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 8,56 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,15 (dd, 1H), 5,33 (dd, 1H), 4,85-4,70 (m, перекривається з піком розчинника), 4,38 (s, 2H), 4,25-4,10 (m, 2H), 3,70 (dd, 2H), 3,49-3,34 (m, 2H), 2,90-2,75 (m, 1H), 2,31-2,12 (m, 2H), 1,94 (q, 2H).

Приклад 143. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-фтор-3-(трифторметил)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



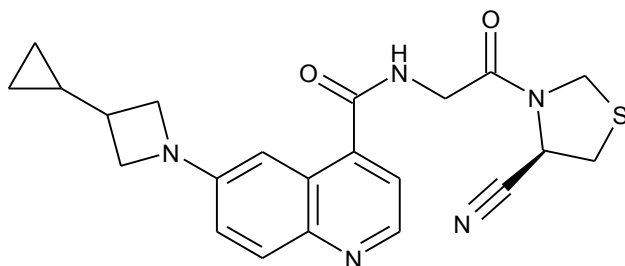
Розчин 6-(3-фтор-3-(трифторметил)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 274 (100 мг, 0,32 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (99 мг, 0,48 ммоль), EDC (92 мг, 0,48 ммоль), HOBt (73 мг, 0,48 ммоль) і DIPEA (167 мкл, 0,95 ммоль) у MeCN (6 мл) і EtOAc (6 мл) перемішували при 50 °C протягом 2 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску та залишок розбавляли за допомогою EtOAc і послідовно промивали водою. Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod F (градієнт: 31-41 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (110 мг, 74 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₀H₁₈F₄N₅O₂S: 468,1112, знайдене значення: 468,1124; ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 8,66 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,56-7,49 (m, 2H), 7,26 (dd, 1H), 5,34 (dd, 1H), 4,85-4,66 (m, перекривається з піком розчинника), 4,61-4,46 (m, 2H), 4,44-4,25 (m, 4H), 3,52-3,33 (m, 2H).

Приклад 144. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-(2,2-дифторетил)-азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



Розчин 6-(3-(2,2-дифторетил)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 276 (110 мг, 0,38 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (117 мг, 0,56 ммоль), EDC (108 мг, 0,56 ммоль), HOBt (76 мг, 0,56 ммоль) і DIPEA (197 мкл, 1,13 ммоль) у MeCN (4 мл) і EtOAc (4 мл) перемішували при 50 °C протягом 2 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску й залишок розбавляли за допомогою EtOAc і послідовно промивали водою. Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod F (градієнт: 21-31 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (128 мг, 76 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₁H₂₂F₂N₅O₂S: 446,1456, знайдене значення: 446,1442; ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 8,57 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,30-7,10 (m, 2H), 5,98 (tt, 1H), 5,40-5,25 (m, 1H), 4,85-4,70 (m, 2H), 4,45-4,30 (m, 2H), 4,22 (t, 2H), 3,82-3,72 (m, 2H), 3,51-3,34 (m, 2H), 3,08-2,95 (m, 1H), 2,35-2,12 (m, 2H).

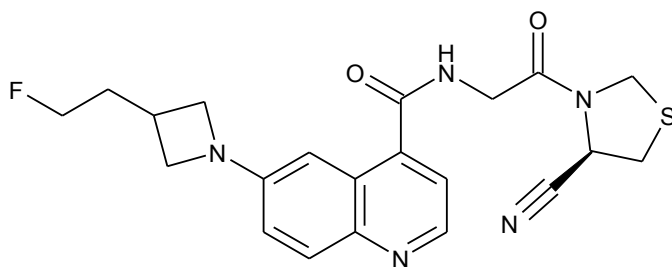
Приклад 145. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-циклопропілазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



Розчин 6-(3-циклопропілазетидин-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 278

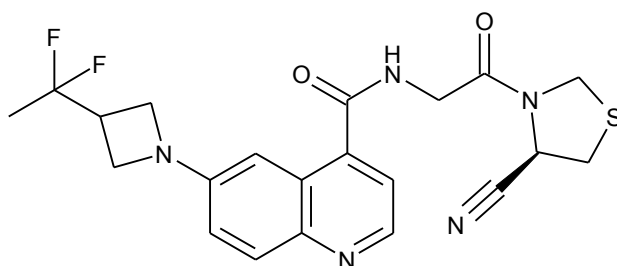
(110 мг, 0,41 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (128 мг, 0,61 ммоль), EDC (118 мг, 0,61 ммоль), HOBt (83 мг, 0,61 ммоль) і DIPEA (215 мкл, 1,23 ммоль) у MeCN (6 мл) і EtOAc (6 мл) перемішували при 50 °C протягом 2 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску, залишок розбавляли за допомогою EtOAc і послідовно промивали водою. Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod C (градієнт: 19-40 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (130 мг, 75 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₂H₂₄N₅O₂S: 422,1646, знайденіе значення: 422,1638; ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 8,55 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,22-7,09 (m, 2H), 5,39-5,31 (m, 1H), 4,85-4,70 (m, 2H), 4,38 (d, 2H), 4,12 (t, 2H), 3,72 (dd, 2H), 3,45-3,34 (m, 2H), 2,48-2,35 (m, 1H), 1,18-0,99 (m, 1H), 0,59-0,46 (m, 2H), 0,28-0,17 (m, 2H).

Приклад 146. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-(2-фторетил)-азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



Розчин 6-(3-(2-фторетил)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 280 (100 мг, 0,36 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (114 мг, 0,55 ммоль), EDC (105 мг, 0,55 ммоль), HOBt (84 мг, 0,55 ммоль) і DIPEA (191 мкл, 1,09 ммоль) у MeCN (8 мл) і EtOAc (8 мл) перемішували при 50 °C протягом 2 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску та залишок розбавляли за допомогою EtOAc і послідовно промивали водою. Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod F (градієнт: 18-28 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (120 мг, 77 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₁H₂₃FN₅O₂S: 428,1550, знайденіе значення: 428,1558; ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 8,56 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,25-7,10 (m, 2H), 5,37-5,29 (m, 1H), 4,86-4,73 (m, 2H), 4,60 (t, 1H), 4,49-4,35 (m, 3H), 4,20 (t, 2H), 3,74 (t, 2H), 3,55-3,36 (m, 2H), 3,00-2,85 (m, 1H), 2,11 (q, 1H), 2,03 (q, 1H).

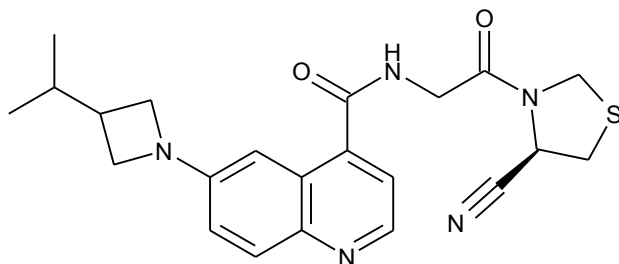
Приклад 147. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-(1,1-дифторетил)-азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



Розчин 6-(3-(1,1-дифторетил)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 282 (100 мг, 0,34 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (107 мг, 0,51 ммоль), EDC (98 мг, 0,51 ммоль), HOBt (79 мг, 0,51 ммоль) і DIPEA (179 мкл, 1,03 ммоль) у MeCN (8 мл) і EtOAc (8 мл) перемішували при 50 °C протягом 2 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску та залишок розбавляли за допомогою EtOAc і промивали водою (3×10 мл). Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали за зниженого тиску. Неочищений продукт розтирали з MeOH (20 мл), осад збирали за допомогою фільтрування і висушували під вакуумом з одержанням указаної в заголовку сполуки (115 мг, 75 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₁H₂₂F₂N₅O₂S: 446,1456, знайденіе значення: 446,1448; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,97 (t, 1H), 8,62 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 5,35-5,25 (m, 1H), 4,88 (d, 1H), 4,69 (d, 1H), 4,28 (d, 2H), 4,15-4,00 (m, 2H), 3,98-3,80 (m, 2H), 3,41-3,33 (m, перекривається з

піком розчинника), 1,66 (t, 3H).

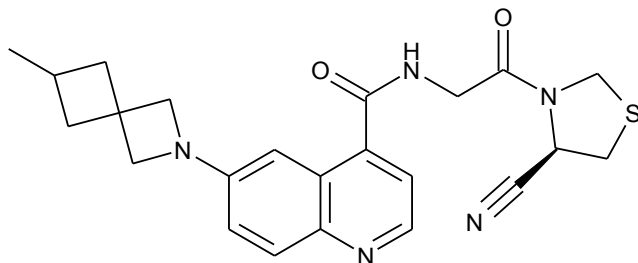
Приклад 148. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-ізопропілазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



5

DIPEA (3,1 мл, 18 ммоль) додавали в розчин 6-(3-ізопропілазетидин-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 284 (237 мг, 0,88 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (273 мг, 1,31 ммоль), HOBT (1,18 г, 8,75 ммоль) і EDC (1,68 мг, 8,75 ммоль) у MeCN (6 мл) і EtOAc (6 мл) при 25 °C і реакційну суміш перемішували при 50 °C протягом 2 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску та залишок розбавляли за допомогою насич. розчину NaHCO₃ (200 мл, водн.) і екстрагували за допомогою EtOAc (3×200 мл). Об'єднаний органічний шар промивали водою (3×50 мл), висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod C (градієнт: 22-38 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (183 мг, 49 %) у вигляді оранжевої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₂H₂₆N₅O₂S: 424,1802, знайдене значення: 424,1798; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,95 (t, 1H), 8,61 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,10 (dd, 1H), 5,33 (dd, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,30 (d, 2H), 4,10-3,98 (m, 2H), 3,70-3,52 (m, 2H), 3,48-3,38 (m, 20 перекривається з піком розчинника), 2,48-2,30 (m, 1H), 1,82-1,60 (m, 1H), 0,89 (d, 6H).

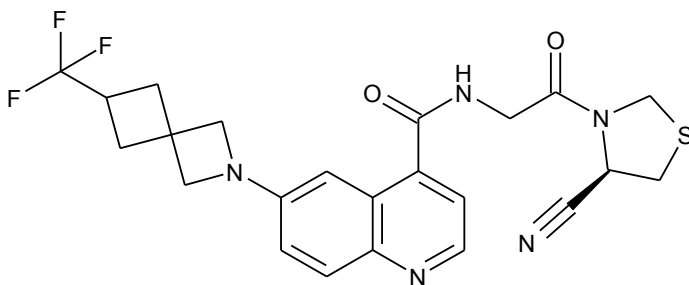
Приклад 149. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(6-метил-2-азаспіро[3.3]гептан-2-іл)хінолін-4-карбоксамід



25

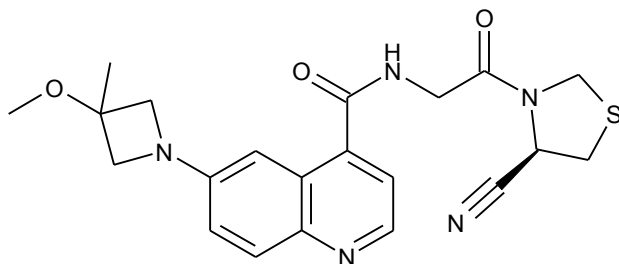
DIPEA (4,2 мл, 24 ммоль) додавали в розчин 6-(6-метил-2-азаспіро[3.3]гептан-2-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 286 (337 мг, 1,19 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (372 мг, 1,79 ммоль), HOBT (1,61 г, 11,9 ммоль) і EDC (2,29 г, 11,9 ммоль) у MeCN (5 мл) і EtOAc (5 мл) при 25 °C і реакційну суміш перемішували при 50 °C протягом 2 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску й залишок розбавляли за допомогою насич. розчину NaHCO₃ (250 мл, водн.) та екстрагували за допомогою EtOAc (3×250 мл). Об'єднаний органічний шар промивали водою (3×50 мл), висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod C (градієнт: 27-39 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (81 мг, 15 %) у вигляді оранжевої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₃H₂₆N₅O₂S: 436,1802, знайдене значення: 436,1808; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,92 (t, 1H), 8,61 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,07 (dd, 1H), 5,33 (dd, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,29 (d, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,45-3,37 (m, 30 перекривається з піком розчинника), 2,41-2,19 (m, 3H), 1,86-1,70 (m, 2H), 1,05 (d, 3H).

Приклад 150. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(6-(трифторметил)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-іл)хінолін-4-карбоксамід



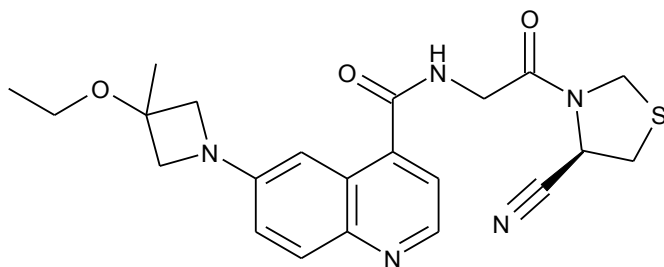
DIPEA (2,39 мл, 13,7 ммоль) додавали в 6-(6-(трифторметил)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-іл)хінолін-4-карбонову кислоту, проміжну сполуку 288 (230 мг, 0,68 ммоль), гідрохлорид (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжну сполуку 4 (213 мг, 1,03 ммоль), HOBt (924 мг, 6,84 ммоль) і EDC (1,31 г, 6,84 ммоль) у MeCN (6 мл) і EtOAc (6 мл) при 25 °C і реакційну суміш перемішували при 50 °C протягом 2 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску й залишок розбавляли за допомогою насич. розчину NaHCO₃ (300 мл, водн.) та екстрагували за допомогою EtOAc (3×300 мл). Об'єднаний органічний шар промивали водою (3×50 мл), висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod C (градієнт: 26-40 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (185 мг, 55 %) у вигляді оранжевої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₃H₂₃F₃N₅O₂S: 490,1518, знайдені значення: 490,1510; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,96 (t, 1H), 8,63 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,22-7,13 (m, 1H), 7,09 (dd, 1H), 5,34 (dd, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,31 (d, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,55-3,34 (m, перекривається з піком розчинника), 3,21-3,05 (m, 1H), 2,60-2,40 (m, перекривається з піком розчинника), 2,34-2,24 (m, 2H).

Приклад 151. (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-метокси-3-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



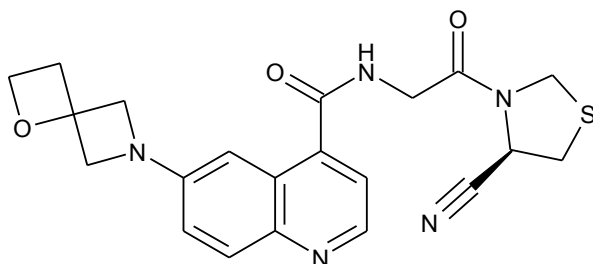
TEA (3,13 мл, 22,5 ммоль) додавали в розчин 6-(3-метокси-3-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоної кислоти, проміжної сполуки 290 (306 мг, 1,12 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (350 мг, 1,69 ммоль), HOBt (1,52 г, 11,2 ммоль) і EDC (2,15 г, 11,2 ммоль) в EtOAc (6 мл) і MeCN (6 мл) при 25 °C і реакційну суміш перемішували при 25 °C протягом 16 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску й залишок розбавляли за допомогою насич. розчину NaHCO₃ (250 мл, водн.) та екстрагували за допомогою EtOAc (3×250 мл). Об'єднаний органічний шар промивали водою (3×50 мл), висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod C (градієнт: 13-23 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (126 мг, 26 %) у вигляді оранжевої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₁H₂₄N₅O₃S: 426,1594, знайдені значення: 426,1596; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,97 (t, 1H), 8,63 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,14 (dd, 1H), 5,34 (dd, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,30 (d, 2H), 3,93-3,78 (m, 4H), 3,45-3,34 (m, перекривається з піком розчинника), 3,22 (s, 3H), 1,51 (s, 3H).

Приклад 152. (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-етокси-3-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



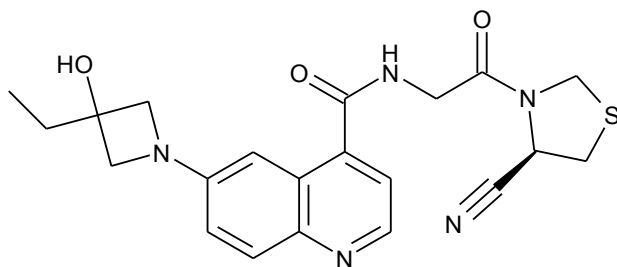
DIPEA (3,98 мл, 22,8 ммоль) додавали в розчин 6-(3-етокси-3-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 292 (326 мг, 1,14 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (355 мг, 1,71 ммоль), HOBt (1,54 г, 11,4 ммоль) і EDC (2,19 г, 11,4 ммоль) у MeCN (5 мл) і EtOAc (5 мл) при 25 °C і реакційну суміш перемішували при 50 °C протягом 2 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску й залишок розбавляли за допомогою насич. розчину NaHCO₃ (250 мл, водн.) та екстрагували за допомогою EtOAc (3×250 мл). Об'єднаний органічний шар промивали водою (3×50 мл), висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod C (градієнт: 13-28 %), з одержанням 10
указаної в заголовку сполуки (251 мг, 49 %) у вигляді оранжевої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₂H₂₆N₅O₃S: 440,1750, знайдене значення: 440,1754; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,95 (t, 1H), 8,63 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,13 (dd, 1H), 5,33 (dd, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,30 (d, 2H), 3,90-3,80 (m, 4H), 3,50-3,33 (m, 15
перекривається з піком розчинника), 1,51 (s, 3H), 1,13 (t, 3H).

Приклад 153. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(1-окса-6-азаспіро[3.3]гептан-6-іл)хінолін-4-карбоксамід



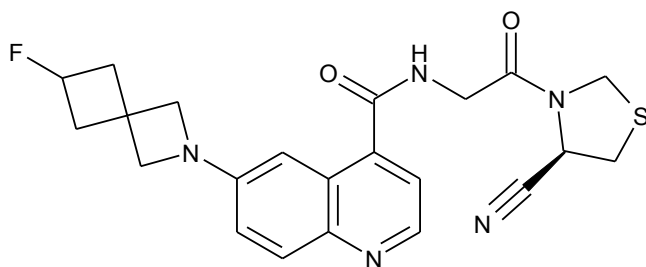
DIPEA (620 мкл, 3,55 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії 6-(1-окса-6-азаспіро[3.3]гептан-6-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 294 (192 мг, 0,71 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (251 мг, 1,21 ммоль), HOBt (288 мг, 2,13 ммоль) і EDC (409 мг, 2,13 ммоль) у MeCN (10 мл) і EtOAc (10 мл) при 30 °C і реакційну суміш перемішували при 50 °C протягом 2 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску й залишок розчиняли в суміші NaHCO₃ (40 мл, водн. розчин) і EtOAc (100 мл). Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (4×75 мл). Об'єднаний органічний шар промивали водою (3×50 мл), висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod R (градієнт: 15-35 %), з одержанням 20
указаної в заголовку сполуки (90 мг, 30 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₁H₂₂N₅O₃S: 424,1438, знайдене значення: 424,1448; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,10-8,90 (m, 1H), 8,65 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,13 (dd, 1H), 5,45-5,33 (m, 1H), 4,91 (d, 1H), 4,73 (d, 1H), 4,47 (t, 2H), 4,31 (d, 2H), 4,24 (d, 2H), 4,03 (d, 2H), 3,60-3,37 (m, 2H), 2,90 (t, 2H). 25
30

Приклад 154. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-етил-3-гідроксіязетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



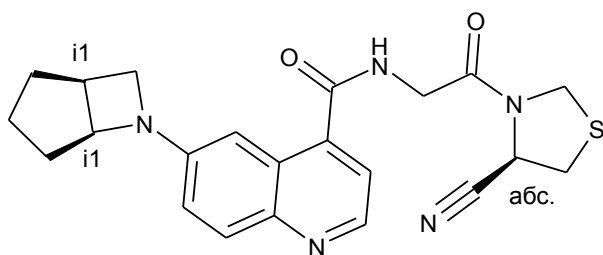
ТЗР (1,40 г, 2,20 ммоль, 50 % в EtOAc) додавали в розчин 6-(3-етил-3-гідроксиазетидин-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 296 (150 мг, 0,55 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (114 мг, 0,55 ммоль), і DIPEA (289 мкл, 1,65 ммоль) у MeCN (8 мл) і EtOAc (8 мл) при 25 °C і реакційну суміш перемішували при 25 °C протягом 3 год. Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску, розбавляли за допомогою EtOAc (75 мл) і послідовно промивали насич. сольовим розчином (15 мл) і водою (15 мл). Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod R (градієнт: 15-35 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (50 мг, 21 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₁H₂₄N₅O₃S: 426,1594, знайдені значення: 426,1586; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,95 (t, 1H), 8,61 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 5,33 (dd, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,29 (d, 2H), 4,00-3,85 (m, 2H), 3,71 (d, 2H), 3,50-3,34 (m, перекривається з піком розчинника), 1,74 (q, 2H), 0,94 (t, 3H).

Приклад 155. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(6-фтор-2-азаспіро[3.3]гептан-2-іл)хінолін-4-карбоксамід



DIPEA (3,36 мл, 19,2 ммоль) додавали в розчин 6-(6-фтор-2-азаспіро[3.3]гептан-2-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 298 (275 мг, 0,96 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (299 мг, 1,44 ммоль), HOBT (1,30 г, 9,61 ммоль) і EDC (1,84 г, 9,61 ммоль) у MeCN (6 мл) і EtOAc (6 мл) при 25 °C і реакційну суміш перемішували при 50 °C протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску, розбавляли за допомогою насич. розчину NaHCO₃ (250 мл, водн.) і екстрагували за допомогою EtOAc (3×250 мл). Об'єднаний органічний шар промивали водою (3×50 мл), висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod C (градієнт: 16-30 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (142 мг, 34 %) у вигляді оранжевої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₂H₂₃FN₅O₂S: 440,1550, знайдені значення: 440,1556; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,94 (t, 1H), 8,63 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,23-7,02 (m, 2H), 5,34 (dd, 1H), 5,20-4,80 (m, 2H), 4,75-4,59 (m, 1H), 4,30 (d, 2H), 3,96 (d, 4H), 3,46-3,39 (m, 2H), 2,73-2,58 (m, 2H), 2,45-2,25 (m, 2H).

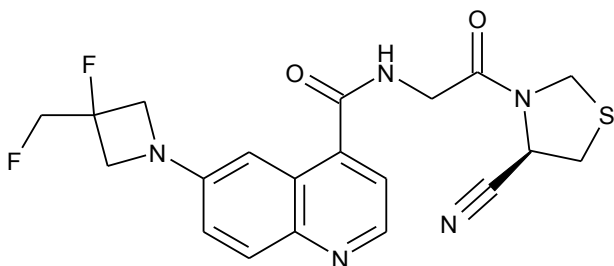
Приклад 156. 6-((1RS,5RS)-6-Азабіцикло[3.2.0]гептан-6-іл)-N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)хінолін-4-карбоксамід



Розчин 6-(6-азабіцикло[3.2.0]гептан-6-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 300 (100 мг, 0,37 ммоль), у DMF (5 мл) додавали в суміш гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (155 мг, 0,75 ммоль), HATU (283 мг, 0,75 ммоль) і DIPEA (193 мг, 1,49 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 25 °С протягом 6 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску й неочищений продукт очищали за допомогою препаративної TLC (DCM:MeOH, 18:1), потім препаративної HPLC, PrepMethod T (градієнт: 30-50 %), з одержанням

маса/заряд $[M+H]^+$ розрах. для $C_{22}H_{24}N_5O_2S$: 422,1646, знайденіе значення: 422,1640; 1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,91 (t, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,12-6,99 (m, 2H), 5,40-5,25 (m, 1H), 4,87 (d, 1H), 4,77-4,47 (m, 2H), 4,27 (d, 2H), 3,95 (t, 1H), 3,50 (dd, 1H), 3,41-3,33 (m, перекривається з піком розчинника), 3,15-2,95 (m, 1H), 2,14-1,97 (m, 1H), 1,91-1,68 (m, 3H), 1,62-1,33 (m, 2H).

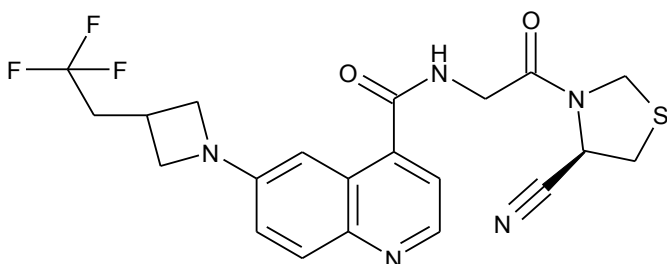
Приклад 157. (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-фтор-3-(фторметил)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



DIPEA (565 мкл, 3,23 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії 6-(3-фтор-3-(фторметил)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 303 (90 мг, 0,32 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (101 мг, 0,49 ммоль), HOBt (248 мг, 1,62 ммоль) і EDC (310 мг, 1,62 ммоль) у MeCN (5 мл) і EtOAc (5 мл) і реакційну суміш перемішували при 18 °С протягом 15 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску й залишок розчиняли в NaHCO₃ (30 мл, водн. розчин) і EtOAc (80 мл). Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (5×75 мл) і об'єднаний органічний шар промивали водою (3×50 мл), висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod R (градієнт: 22-42 %), з одержанням

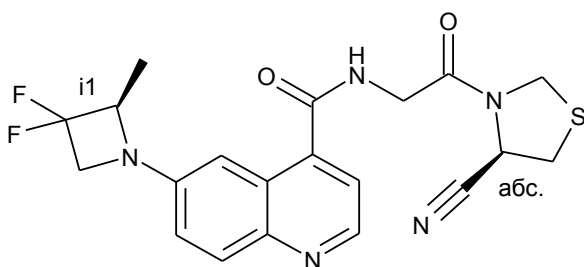
маса/заряд $[M+H]^+$ розрах. для $C_{20}H_{20}F_2N_5O_2S$: 432,1300, знайденіе значення: 432,1294; 1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9,10-8,90 (m, 1H), 8,68 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,22 (dd, 1H), 5,40-5,24 (m, 1H), 5,03-4,68 (m, 4H), 4,35-3,98 (m, 6H), 3,41 (m, перекривається з піком розчинника).

Приклад 158. (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-(2,2,2-трифторетил)-азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



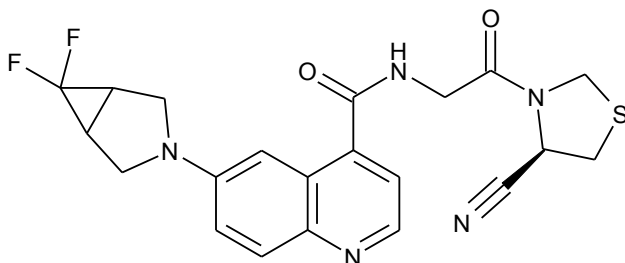
DIPEA (1,80 мл, 10,3 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії 6-(3-(2,2,2-трифторетил)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 305 (320 мг, 1,03 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (321 мг, 1,55 ммоль), HOBt (790 мг, 5,16 ммоль) і EDC (989 мг, 5,16 ммоль) у MeCN (8 мл) і EtOAc (8 мл) при 28 °C і реакційну суміш перемішували при 50 °C протягом 2 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску й залишок розчиняли в NaHCO₃ (60 мл, водн. розчин) і EtOAc (100 мл). Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (6×100 мл). Об'єднаний органічний шар промивали водою (3×50 мл), висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod R (градієнт: 32-45 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (250 мг, 52 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₁H₂₁F₃N₅O₂S: 464,1362, знайденіе значення: 464,1360; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,94 (t, 1H), 8,62 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,18-7,07 (m, 2H), 5,30 (dd, 1H), 4,87 (d, 1H), 4,70 (d, 1H), 4,28 (d, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,71 (t, 2H), 3,43-3,33 (m, 2H), 3,15-2,95 (m, 1H), 2,80-2,58 (m, 2H).

Приклад 159. N-(2-((R)-4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((RS)-3,3-дифтор-2-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



DIPEA (2,36 мл, 13,5 ммоль) додавали в суміш 6-(3,3-дифтор-2-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 307 (188 мг, 0,68 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (210 мг, 1,01 ммоль), HOBt (1,04 г, 6,76 ммоль) і EDC (1,30 г, 6,76 ммоль) у MeCN (5 мл) і EtOAc (5 мл) при 20 °C і реакційну суміш перемішували при 50 °C протягом 2 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску й реакційну суміш розбавляли за допомогою насич. розчину NaHCO₃ (250 мл, водн.) та екстрагували за допомогою EtOAc (4×250 мл). Об'єднаний органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod C (градієнт 25-50 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (169 мг, 58 %) у вигляді оранжевої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₀H₂₀F₂N₅O₂S: 432,1300, знайденіе значення: 432,1306; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,04 (brs, 1H), 8,72 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,56-7,50 (m, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,27 (dd, 1H), 5,45-5,25 (m, 1H), 4,91 (d, 1H), 4,78-4,49 (m, 3H), 4,37-4,15 (m, 3H), 3,42-3,32 (m, перекривається з піком розчинника), 1,52 (d, 3H).

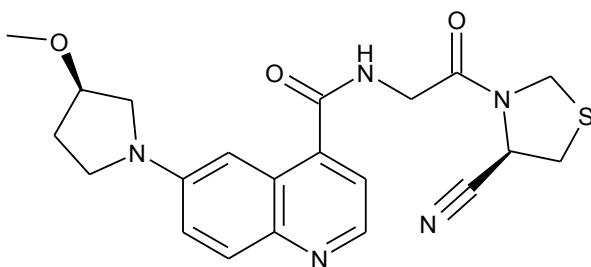
Приклад 160. N-(2-((R)-4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл)хінолін-4-карбоксамід



DIPEA (957 мкл, 5,48 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії 6-(6,6-дифтор-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 309 (153 мг, 0,27 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (114 мг, 0,55 ммоль), HOBt (210 мг, 1,37 ммоль) і EDC (263 мг, 1,37 ммоль) у MeCN (5 мл) і EtOAc (5 мл) при 12 °C і реакційну суміш перемішували при 50 °C протягом 2 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску й залишок розчиняли в NaHCO₃ (30 мл, водн. розчин) і EtOAc (80 мл). Водний

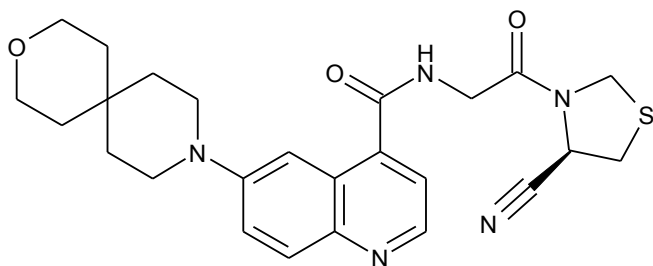
шар екстрагували за допомогою EtOAc (5×75 мл). Об'єднаний органічний шар промивали водою (3×50 мл), висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod F (градієнт: 10-40 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (150 мг, 86 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₁H₂₀F₂N₅O₂S: 444,1300, знайдені значення: 444,1282; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,97 (t, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,33-7,20 (m, 2H), 5,36-5,22 (m, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,31-4,24 (m, 2H), 3,85-3,58 (m, 4H), 3,42-3,34 (m, перекривається з піком розчинника), 2,80-2,60 (m, 2H).

Приклад 161. N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((R)-3-метоксипіролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



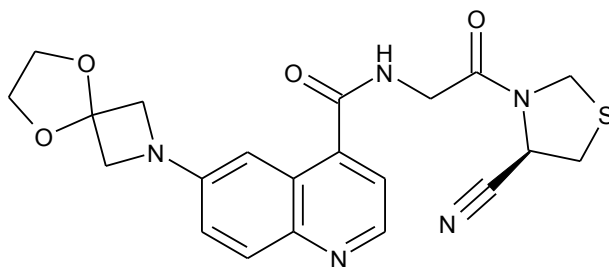
HATU (348 мг, 0,88 ммоль), DIPEA (411 мкл, 2,35 ммоль) додавали в перемішуваний розчин (R)-6-(3-метоксипіролідин-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 311 (160 мг, 0,59 ммоль), і гідрохлориду (R)-3-гілцілтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (122 мг, 0,59 ммоль), у DMF (5 мл) і реакційну суміш перемішували при 25 °C протягом 2 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску й неочищений продукт очищали за допомогою препаративної TLC (DCM:MeOH, 18:1), потім препаративної HPLC, PrepMethod F (градієнт: 1-35 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (108 мг, 42 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₁H₂₄N₅O₃S: 426,1594, знайдені значення: 426,1584; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,92 (t, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,44-7,19 (m, 3H), 5,30 (dd, 1H), 4,88 (d, 1H), 4,70 (d, 1H), 4,38-4,23 (m, 2H), 4,18-4,01 (m, 1H), 3,60-3,18 (m, перекривається з піком розчинника), 2,20-2,00 (m, 2H).

Приклад 162. (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-окса-9-азаспіро[5.5]ундекан-9-іл)хінолін-4-карбоксамід



Розчин 6-(3-окса-9-азаспіро[5.5]ундекан-9-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 313 (100 мг, 0,31 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гілцілтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (95 мг, 0,46 ммоль), EDC (88 мг, 0,46 ммоль), HOBT (70 мг, 0,46 ммоль) і DIPEA (161 мкл, 0,92 ммоль) у MeCN (6 мл) і EtOAc (6 мл) перемішували при 50 °C протягом 2 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску й залишок розбавляли за допомогою EtOAc та промивали водою. Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod F (градієнт: 30-40 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (75 мг, 51 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₅H₃₀N₅O₃S: 480,2064, знайдені значення: 480,2057; ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 8,62 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,78-7,62 (m, 2H), 7,48 (d, 1H), 5,35-5,27 (m, 1H), 4,90-4,80 (m, перекривається з піком розчинника), 4,77 (d, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,71 (t, 4H), 3,54-3,35 (m, 6H), 1,75 (t, 4H), 1,58 (t, 4H).

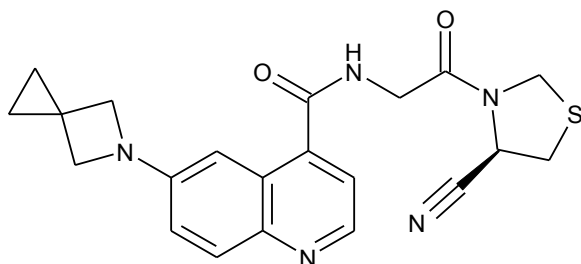
Приклад 163. (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(5,8-діокса-2-азаспіро[3.4]октан-2-іл)хінолін-4-карбоксамід



Гідрохлорид (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжну сполуку 4 (290 мг, 1,40 ммоль), додавали в розчин 6-(5,8-діокса-2-азаспіро[3.4]октан-2-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 315 (200 мг, 0,70 ммоль), HATU (531 мг, 1,40 ммоль) і DIPEA (361 мг, 2,79 ммоль) у DMF (5 мл) і реакційну суміш перемішували при 25 °С протягом 4 год. Розчинник випарювали за зниженого тиску й залишок очищали за допомогою препаративної TLC (DCM:MeOH, 18:1), потім препаративної HPLC, PrepMethod B (градієнт: 18-38 %), з одержанням

указаної в заголовку сполуки (50 мг, 16 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₁H₂₂N₅O₄S: 440,1388, знайдене значення: 440,1394; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,95 (t, 1H), 8,63 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,14 (dd, 1H), 5,32 (dd, 1H), 4,88 (d, 1H), 4,70 (d, 1H), 4,28 (d, 2H), 4,09 (s, 4H), 3,95 (s, 4H), 3,43-3,33 (m, 2H).

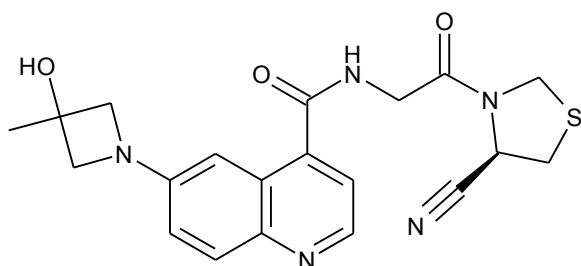
Приклад 164. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(5-азаспіро[2.3]гексан-5-іл)хінолін-4-карбоксамід



DIPEA (3,98 мл, 22,8 ммоль) додавали в суміш 6-(5-азаспіро[2.3]гексан-5-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 317 (290 мг, 1,14 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (474 мг, 2,28 ммоль), HOBt (1746 мг, 11,40 ммоль) і EDC (2186 мг, 11,40 ммоль) у MeCN (3 мл) і EtOAc (3 мл) при 15 °С і реакційну суміш перемішували при 15 °С протягом ночі. Розчинник видаляли за зниженого тиску. Залишок розбавляли за допомогою NaHCO₃ (100 мл, водн. розчин) і екстрагували за допомогою EtOAc (5×100 мл). Об'єднаний органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod C (градієнт: 20-35 %), з одержанням

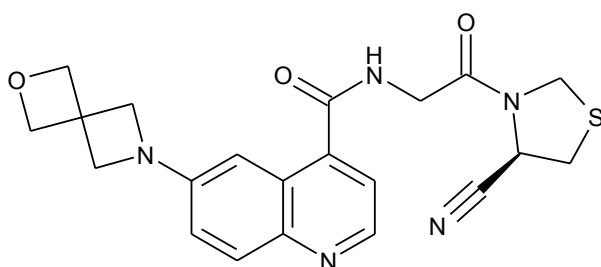
указаної в заголовку сполуки (92 мг, 20 %) у вигляді оранжевої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₁H₂₂N₅O₂S: 408,1488, знайдене значення: 408,1500; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,05-8,90 (m, 1H), 8,63 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,25-7,16 (m, 1H), 7,12 (dd, 1H), 5,32 (dd, 1H), 4,88 (d, 2H), 4,70 (d, 1H), 4,29 (d, 2H), 4,06 (s, 4H), 3,41-3,35 (m, перекривається з піком розчинника), 1,27-1,21 (m, 1H), 0,69 (s, 4H).

Приклад 165. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-гідрокси-3-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



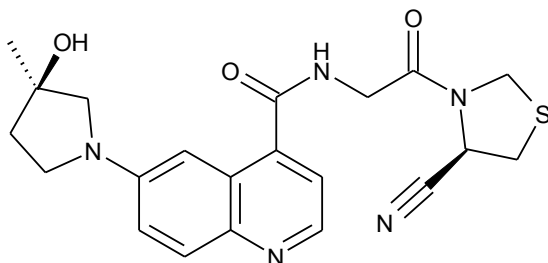
DIPEA (575 мкл, 3,29 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії 6-(3-гідрокси-3-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 319 (85 мг, 0,33 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (137 мг, 0,66 ммоль), HOBt (252 мг, 1,65 ммоль) і EDC (315 мг, 1,65 ммоль) у MeCN (3 мл) і EtOAc (3 мл) при 15 °C і реакційну суміш перемішували при 50 °C протягом 2 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску й залишок розчиняли в NaHCO₃ (20 мл, водн. розчин) і EtOAc (60 мл). Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (5×75 мл) і об'єднаний органічний шар промивали водою (3×25 мл). Об'єднаний водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (3×20 мл). Об'єднаний органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod R (градієнт: 15-35 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (20 мг, 15 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₀H₂₂N₅O₃S: 412,1438, знайдені значення: 412,1428; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,95 (t, 1H), 8,61 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,22-7,06 (m, 2H), 5,60 (s, 1H), 5,39-5,24 (m, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,29 (d, 2H), 3,89 (d, 2H), 3,76 (d, 2H), 3,48-3,33 (d, перекривається з піком розчинника), 1,48 (s, 3H).

Приклад 166. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(2-окса-6-азаспіро[3.3]гептан-6-іл)хінолін-4-карбоксамід



DIPEA (746 мкл, 4,27 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії 6-(2-окса-6-азаспіро[3.3]гептан-6-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 321 (231 мг, 0,85 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (266 мг, 1,28 ммоль), HOBt (346 мг, 2,56 ммоль) і EDC (492 мг, 2,56 ммоль) у MeCN (5 мл) і EtOAc (5 мл) при 25 °C і реакційну суміш перемішували при 50 °C протягом 2 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску. Залишок розчиняли в NaHCO₃ (40 мл, водн. розчин) і EtOAc (100 мл). Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (6×75 мл) і об'єднаний органічний шар промивали водою (3×50 мл), висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod R (градієнт: 20-45 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (80 мг, 22 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₁H₂₂N₅O₃S: 424,1438, знайдені значення: 424,1428; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,94 (t, 1H), 8,63 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,11 (dd, 1H), 5,36 (dd, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,84-4,64 (m, 5H), 4,30 (d, 2H), 4,13 (s, 4H), 3,41-3,36 (m, перекривається з піком розчинника).

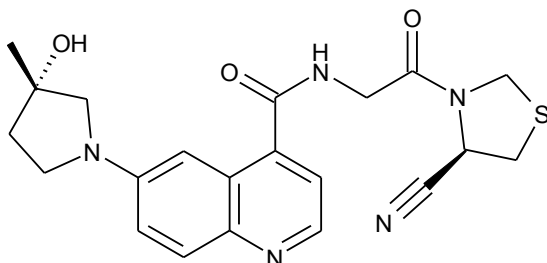
Приклад 167. N-(2-((R)-4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((R)-3-гідрокси-3-метилпіролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



Розчин (R)-6-(3-гідрокси-3-метилпіролідин-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 323 (150 мг, 0,55 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (149 мг, 0,72 ммоль), EDC (211 мг, 1,10 ммоль), HOBt (169 мг, 1,10 ммоль) і DIPEA (481 мкл, 2,75 ммоль) в EtOAc (5 мл) і MeCN (5 мл) перемішували при 50 °C протягом 2 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску й залишок розбавляли за допомогою EtOAc та промивали водою. Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали за

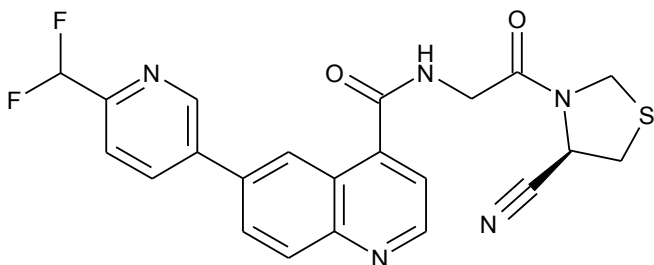
зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod C (градієнт: 9-19 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (120 мг, 50 %) у вигляді оранжевої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ розрах. для $C_{21}H_{24}N_5O_3S$: 426,1594, знайдене значення: 426,1604; 1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8,49 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,24 (d, 1H), 5,44-5,24 (m, 1H), 4,87-4,67 (m, перекривається з піком розчинника), 4,38 (d, 2H), 3,72-3,51 (m, 2H), 3,49-3,33 (m, 4H), 2,12-1,97 (m, 2H), 1,48 (s, 3H).

Приклад 168. N-(2-((R)-4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((S)-3-гідрокси-3-метилпіролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



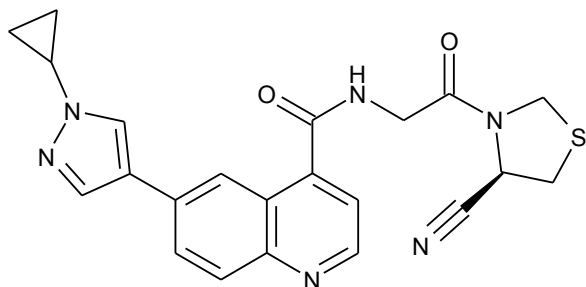
Розчин (S)-6-(3-гідрокси-3-метилпіролідин-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 325 (150 мг, 0,55 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (149 мг, 0,72 ммоль), EDC (211 мг, 1,10 ммоль), HOBt (169 мг, 1,10 ммоль) і DIPEA (481 мкл, 2,75 ммоль) в EtOAc (5 мл) і MeCN (5 мл) перемішували при 50 °C протягом 2 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску й залишок розбавляли за допомогою EtOAc та промивали водою. Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й випарювали за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod C (градієнт (9-20 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (125 мг, 52 %) у вигляді оранжевої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ розрах. для $C_{21}H_{24}N_5O_3S$: 426,1594, знайдене значення: 426,1581; 1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8,49 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,24 (d, 1H), 5,44-5,24 (m, 1H), 4,87-4,67 (m, перекривається з піком розчинника), 4,38 (d, 2H), 3,72-3,51 (m, 2H), 3,49-3,33 (m, 4H), 2,12-1,97 (m, 2H), 1,48 (s, 3H).

Приклад 169. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(6-(дифторметил)піридин-3-іл)хінолін-4-карбоксамід



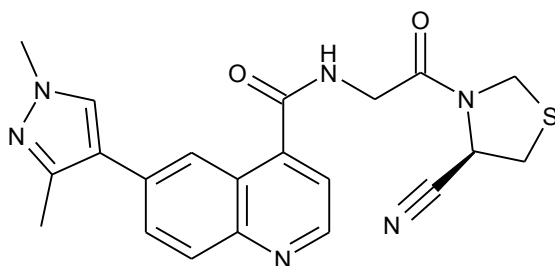
Гідрохлорид (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжну сполуку 4 (104 мг, 0,50 ммоль), і DIPEA (0,13 мл, 0,75 ммоль) додавали в суспензію 6-(6-(дифторметил)піридин-3-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 326 (75 мг, 0,25 ммоль), HOBt (46 мг, 0,30 ммоль) і EDC (0,072 г, 0,37 ммоль) в EtOAc (1,18 мл) і MeCN (1,18 мл) і реакційну суміш перемішували за к. т. протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc і послідовно промивали за допомогою насич. розчину $NaHCO_3$ (водн.) і сольового розчину. Органічну фазу висушували із застосуванням фазорозділювача, фільтрували й випарювали за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної SFC, PrepMethod SFC-G (градієнт: 20-25 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (17 мг, 15 %); HRMS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ розрах. для $C_{22}H_{18}F_2N_5O_2S$: 454,1144, знайдене значення: 454,1140; 1H ЯМР (600 МГц, $DMSO-d_6$) δ 9,29-9,17 (m, 2H), 9,05 (d, 1H), 8,92 (d, 1H), 8,56 (dd, 1H), 8,33 (dd, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,05 (t, 1H), 5,39 (dd, 1H), 4,91 (d, 1H), 4,74 (d, 1H), 4,38 (t, 2H).

Приклад 170. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(1-циклопропіл-1H-піразол-4-іл)хінолін-4-карбоксамід



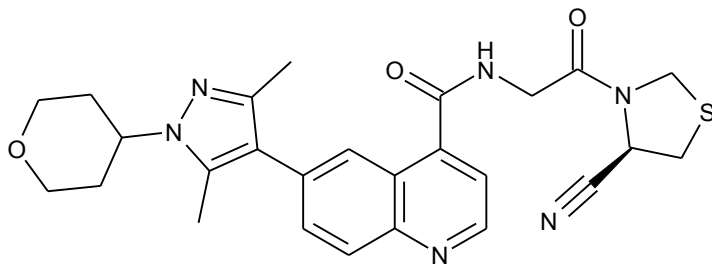
DIPEA (1,42 мл, 8,13 ммоль) додавали в суспензію 6-(1-циклопропіл-1H-піразол-4-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 327 (0,568 г, 2,03 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (0,422 г, 2,03 ммоль), і HATU (0,773 г, 2,03 ммоль) у DCM (16 мл) і MeCN (4 мл) і реакційну суміш перемішували за к. т. протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc і послідовно промивали за допомогою насич. розчину NaHCO₃ (водн.) і сольового розчину. Органічну фазу висушували, фільтрували й випарювали за зниженого тиску, а неочищений продукт очищали за допомогою препаративної SFC, PrepMethod SFC-H (градієнт: 25-30 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (220 мг, 25 %); HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₂H₂₁N₆O₂S: 433,1442, знайдене значення: 433,1454; ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 9,10 (t, 1H), 8,95 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 5,38 (dd, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,73 (d, 1H), 4,33 (d, 2H), 3,79 (tt, 1H), 3,45-3,36 (m, перекривається з піком розчинника), 1,15-1,11 (m, 2H), 1,05-0,99 (m, 2H).

Приклад 171. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)хінолін-4-карбоксамід



HATU (267 мг, 0,70 ммоль) і DIPEA (0,294 мл, 1,68 ммоль) додавали в суспензію 6-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 328 (150 мг, 0,56 ммоль), і гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (117 мг, 0,56 ммоль), в EtOAc (3 мл) і MeCN (3 мл) і реакційну суміш перемішували за к. т. протягом ночі. Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску й неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod V (градієнт: 0-50 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (90 мг, 38 %); HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₁H₂₁N₆O₂S: 421,1442, знайдене значення: 421,1456; ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 9,12 (t, 1H), 8,92 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,14-8,06 (m, 2H), 7,94 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 5,36 (dd, 1H), 4,91 (d, 1H), 4,73 (d, 1H), 4,34 (qd, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,45-3,36 (m, перекривається з піком розчинника), 2,40 (s, 3H).

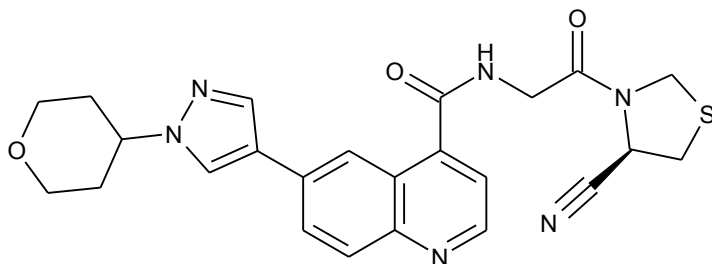
Приклад 172. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3,5-диметил-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1H-піразол-4-іл)хінолін-4-карбоксамід



HATU (54 мг, 0,14 ммоль) і DIPEA (60 мкл, 0,34 ммоль) додавали в суспензію 6-(3,5-

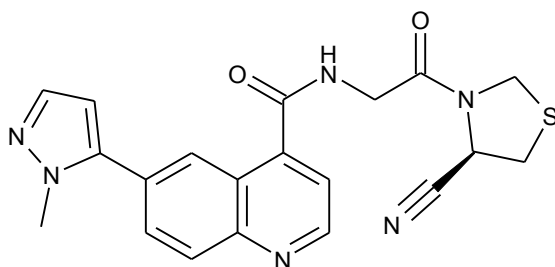
диметил-1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1Н-піразол-4-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 329 (40 мг, 0,11 ммоль), і гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (24 мг, 0,11 ммоль), в EtOAc (0,75 мл) і MeCN (0,75 мл) і реакційну суміш перемішували за к. т. протягом ночі. Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску й залишок очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod F (градієнт: 5-95 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (15 мг, 26 %); HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₆H₂₉N₆O₃S: 505,2016, знайдене значення: 505,2020; ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 9,12 (t, 1H), 8,96 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 5,31 (dd, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,51-4,26 (m, 3H), 3,99 (dd, 2H), 3,49 (tt, 2H), 3,44-3,39 (m, перекривається з піком розчинника), 2,35 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,08 (qt, 2H), 1,83 (tdd, 2H).

Приклад 173. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1Н-піразол-4-іл)хінолін-4-карбоксамід



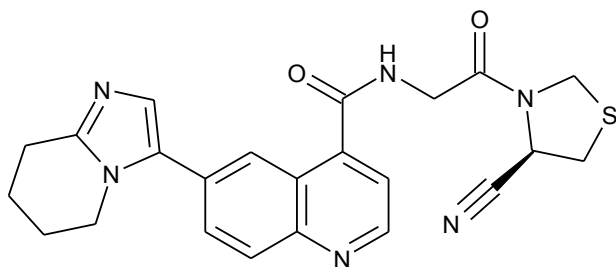
HATU (35 мг, 0,09 ммоль) і DIPEA (0,039 мл, 0,22 ммоль) додавали в суспензію 6-(1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-1Н-піразол-4-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 330 (24 мг, 0,07 ммоль), і гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (15 мг, 0,07 ммоль), в EtOAc (0,75 мл) і MeCN (0,75 мл) і реакційну суміш перемішували за к. т. протягом ночі. Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску й залишок очищали за допомогою препаративної SFC, PrepMethod SFC-G (градієнт: 0-50 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (11 мг, 31 %); HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₄H₂₅N₆O₃S: 477,1704, знайдене значення: 477,1706; ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 9,17 (t, 1H), 8,88 (d, 1H), 8,77 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,15-8,10 (m, 2H), 8,06 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 5,44 (dd, 1H), 4,94 (d, 1H), 4,75 (d, 1H), 4,52-4,44 (m, 1H), 4,38 (d, 2H), 4,05-3,95 (m, 2H), 3,54-3,39 (m, перекривається з піком розчинника), 2,12-1,94 (m, 4H).

Приклад 174. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)хінолін-4-карбоксамід



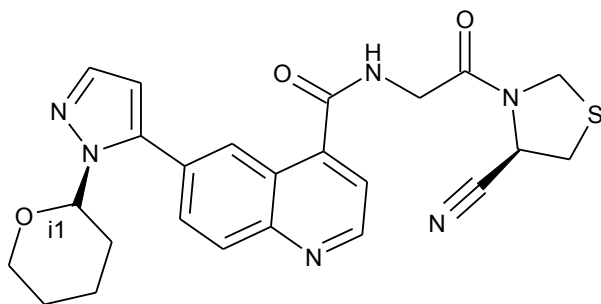
HATU (52 мг, 0,14 ммоль) і DIPEA (0,058 мл, 0,33 ммоль) додавали в суспензію 6-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 331 (28 мг, 0,11 ммоль), і гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (23 мг, 0,11 ммоль), в EtOAc (0,7 мл) і MeCN (0,7 мл) і реакційну суміш перемішували за к. т. протягом 36 год. Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску й неочищений продукт очищали за допомогою препаративної SFC, PrepMethod SFC-H (градієнт: 22-27 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (16 мг, 36 %); HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₀H₁₉N₆O₂S: 407,1284, знайдене значення: 407,1278; ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 9,21 (t, 1H), 9,04 (d, 1H), 8,54 (brs, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,54 (brs, 1H), 6,61 (brs, 1H), 5,36 (d, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,34 (qd, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,43-3,35 (m, перекривається з піком розчинника).

Приклад 175. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-4-карбоксамід

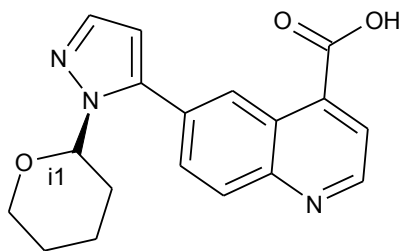


НАТУ (40 мг, 0,11 ммоль) і DIPEA (0,045 мл, 0,26 ммоль) додавали в суспензію 6-(5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 333 (25 мг, 0,09 ммоль), і гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (18 мг, 0,09 ммоль), в EtOAc (0,5 мл) і MeCN (0,5 мл) і реакційну суміш перемішували за к. т. протягом ночі. Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску й залишок очищали за допомогою препаративної SFC, PrepMethod SFC-H (градієнт: 27-32 %), потім препаративної HPLC, PrepMethod N (градієнт: 5-45 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (5 мг, 13 %): HRMS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ розрах. для $C_{23}H_{23}N_6O_2S$: 447,1598, знайдене значення: 447,1619; 1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 9,00 (d, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 5,34-5,29 (m, 1H), 4,80-4,74 (m, перекривається з піком розчинника), 4,51-4,21 (m, 4H), 3,52-3,33 (m, 2H), 3,07 (d, 2H), 2,18-2,02 (m, 4H).

Приклад 176. N-(2-((R)-4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(1-((RS)-тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл)хінолін-4-карбоксамід



Стадія а) рас-(R)-6-(1-(Тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл)хінолін-4-карбонова кислота



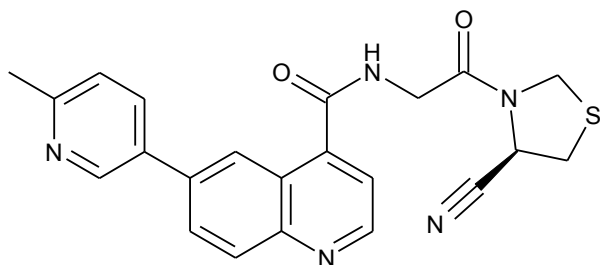
Суміш 1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу (77 мг, 0,28 ммоль), 6-бромхінолін-4-карбонової кислоти (70 мг, 0,28 ммоль), CS_2CO_3 (181 мг, 0,56 ммоль) і $Pd(dtbpf)Cl_2$ (18 мг, 0,03 ммоль) в 1,4-діоксані (1,5 мл) і воді (0,37 мл) перемішували протягом ночі. Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки (90 мг); MS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ 324.

Стадія б) N-(2-((R)-4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл)хінолін-4-карбоксамід

НАТУ (132 мг, 0,35 ммоль) і DIPEA (0,146 мл, 0,84 ммоль) додавали в суспензію неочищеної 6-(1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл)хінолін-4-карбонової кислоти (90 мг) і гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (58 мг, 0,28 ммоль), в EtOAc (1 мл) і MeCN (1 мл) і реакційну суміш перемішували за к. т. протягом ночі. Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску й неочищену сполуку очищали за допомогою препаративної SFC, PrepMethod SFC-C (градієнт: 27-32 %), з одержанням указаної в заголовку

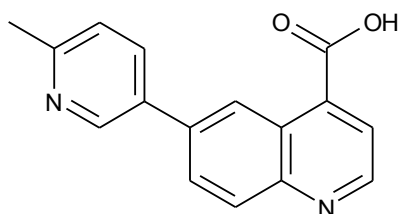
сполуки (74 мг, 56 %); HRMS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ розрах. для $C_{24}H_{25}N_6O_3S$: 477,1704, знайдене значення: 477,1722; 1H ЯМР (600 МГц, $DMSO-d_6$) δ 9,17 (t, 1H), 9,06 (d, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,00-7,95 (m, 1H), 7,68-7,63 (m, 2H), 6,64 (dd, 1H), 5,35-5,32 (m, 1H), 4,89 (dd, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,40-4,27 (m, 2H), 4,04-3,97 (m, 1H), 3,58 (dt, 1H), 3,47-3,36 (m, перекривається з піком розчинника), 2,48-2,37 (m, 1H), 1,94 (s, 1H), 1,85 (t, 1H), 1,63-1,47 (m, 3H).

Приклад 177. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(6-метилпіридин-3-іл)-хінолін-4-карбоксамід



10

Стадія а) 6-(6-Метилпіридин-3-іл)хінолін-4-карбонова кислота

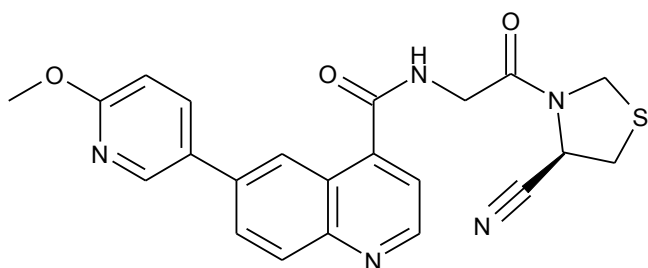


Суміш 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридину (47 мг, 0,21 ммоль), 6-бромхінолін-4-карбонової кислоти (54 мг, 0,21 ммоль), Cs_2CO_3 (209 мг, 0,64 ммоль) і $Pd(dtbpf)Cl_2$ (21 мг, 0,03 ммоль) в 1,4-діоксані (1 мл) і воді (0,25 мл) перемішували протягом ночі. Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки (56 мг) у вигляді неочищеного продукту; MS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ 263.

Стадія б) (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(6-метилпіридин-3-іл)-хінолін-4-карбоксамід

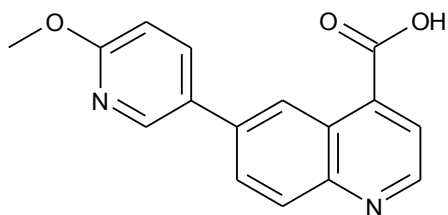
HATU (101 мг, 0,26 ммоль) і DIPEA (0,111 мл, 0,64 ммоль) додавали в суспензію неочищеної 6-(6-метилпіридин-3-іл)хінолін-4-карбонової кислоти (56 мг) і гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (44 мг, 0, ммоль), в EtOAc (1 мл) і MeCN (1 мл) і розчин перемішували за к. т. протягом ночі. Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску й неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod F (градієнт: 0-30 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (30 мг, 34 %); HRMS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ розрах. для $C_{22}H_{20}N_5O_2S$: 418,1332, знайдене значення: 418,1328; 1H ЯМР (600 МГц, $DMSO-d_6$) δ 9,20 (t, 1H), 9,01 (d, 1H), 8,96 (d, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,26-8,17 (m, 3H), 7,62 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 5,38 (dd, 1H), 4,91 (d, 1H), 4,74 (d, 1H), 4,37 (d, 2H), 3,49-3,38 (m, перекривається з піком розчинника), 2,55 (s, 3H).

Приклад 178. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(6-метоксипіридин-3-іл)хінолін-4-карбоксамід



35

Стадія а) 6-(6-Метоксипіридин-3-іл)хінолін-4-карбонова кислота

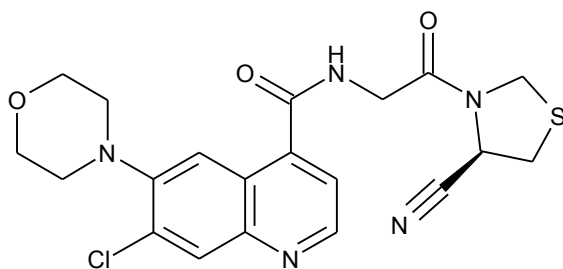


Суміш 2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридину (49 мг, 0. ммоль), 6-бромхінолін-4-карбонової кислоти (53 мг, 0,21 ммоль), Cs_2CO_3 (206 мг, 0,63 ммоль) і $\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$ (21 мг, 0,03 ммоль) в 1,4-діоксані (2 мл) і воді (0,5 мл) перемішували протягом ночі. Реакційну суміш випарювали за зниженого тиску з одержанням неочищеної вказаної в заголовку сполуки (58 мг); MS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ 281.

Стадія b) (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(6-метоксипіридин-3-іл)хінолін-4-карбоксамід

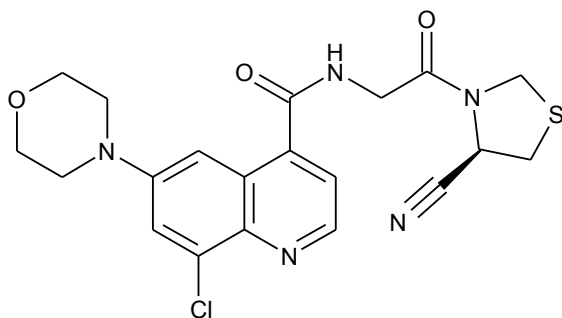
HATU (98 мг, 0,26 ммоль) і DIPEA (0,108 мл, 0,62 ммоль) додавали в суспензію неочищеної 6-(6-метоксипіридин-3-іл)хінолін-4-карбонової кислоти (58 мг) і гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (43 мг, 0,21 ммоль), в EtOAc (1 мл) і MeCN (1 мл) і реакційну суміш перемішували за к. т. протягом ночі. Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску й неочищений продукт очищали за допомогою препаративної SFC, PrepMethod SFC-C (градієнт: 25-30 %), потім PrepMethod SFC-E (градієнт: 20-25 %), з одержанням вказаної в заголовку сполуки (23 мг, 25 %); HRMS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрах. для $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$: 434,1282, знайдене значення: 434,1268; ^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 9,18 (t, 1H), 8,99 (d, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,30 (dd, 1H), 8,26-8,15 (m, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 5,38 (dd, 1H), 4,91 (d, 1H), 4,74 (d, 1H), 4,41-4,33 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,48-3,39 (m, перекривається з піком розчинника).

Приклад 179. (R)-7-Хлор-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-морфолінохінолін-4-карбоксамід



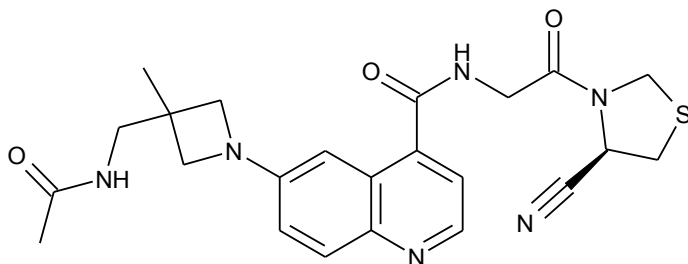
DIPEA (107 мкл, 0,61 ммоль) додавали в 7-хлор-6-морфолінохінолін-4-карбонову кислоту, проміжну сполуку 336 (60 мг, 0,20 ммоль), гідрохлорид (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжну сполуку 4 (43 мг, 0,20 ммоль), і ТЗР (521 мг, 0,82 ммоль, 50 % в EtOAc) у MeCN (5 мл) і EtOAc (5 мл) і реакційну суміш перемішували при 20 °C протягом 3 год. Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску, розбавляли за допомогою EtOAc (50 мл) і послідовно промивали водою (15 мл) і насич. сольовим розчином (15 мл). Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й випарювали за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod F (градієнт: 29-39 %), з одержанням вказаної в заголовку сполуки (0,050 г, 55 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрах. для $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}$: 446,1048, знайдене значення: 446,1046; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,23-9,05 (m, 1H), 8,88 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 5,34 (dd, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,41-4,27 (m, 2H), 3,81 (t, 4H), 3,45-3,34 (m, перекривається з піком розчинника), 3,20-3,05 (m, 4H).

Приклад 180. (R)-8-Хлор-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-морфолінохінолін-4-карбоксамід



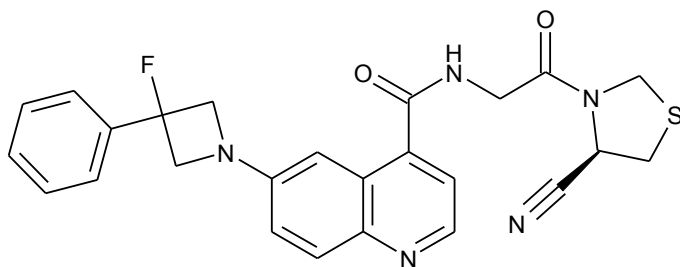
Розчин ТЗР (608 мг, 0,96 ммоль, 50 % в EtOAc) в EtOAc (10 мл) додавали в перемішувану суміш 8-хлор-6-морфолінохінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 339 (70 мг, 0,24 ммоль), і гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (50 мг, 0,24 ммоль), у MeCN (10 мл) при 20 °C і реакційну суміш перемішували при 25 °C протягом 3 год. Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску, розбавляли за допомогою EtOAc (50 мл) і послідовно промивали насич. сольовим розчином (20 мл) і водою (15 мл). Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod R (градієнт: 19-39 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,060 г, 56 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₀H₂₁ClN₅O₃S: 446,1048, знайдене значення: 446,1026; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,07 (t, 1H), 8,79 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 5,31 (dd, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,70 (d, 1H), 4,39-4,22 (m, 2H), 3,78 (t, 4H), 3,45-3,34 (m, перекривається з піком розчинника).

Приклад 181. (R)-6-(3-(Ацетамідометил)-3-метилазетидин-1-іл)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)хінолін-4-карбоксамід



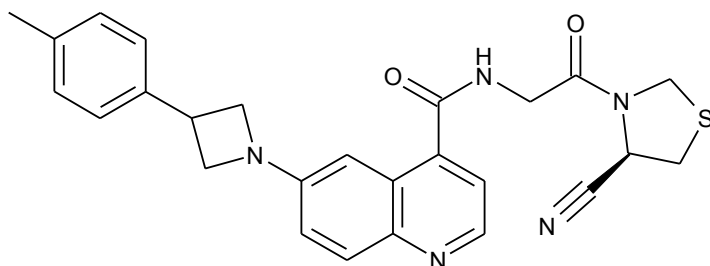
Гідрохлорид (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжну сполуку 4 (32 мг, 0,15 ммоль), додавали в суміш 6-(3-(ацетамідометил)-3-метилазетидин-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 341 (40 мг), HATU (73 мг, 0,19 ммоль) і DIPEA (89 мкл, 0,51 ммоль) у MeCN (1,5 мл) і EtOAc (1,5 мл) і реакційну суміш перемішували за к. т. протягом ночі. Додавали DCM (10 мл) і NaHCO₃ (7 мл, водн. розчин) та реакційну суміш фільтрували через фазорозділювач і випарювали за зниженого тиску. Неочищену сполуку очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod F (градієнт 5-95 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (3 мг, 6 %); HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₃H₂₇N₆O₃S: 467,1860, знайдене значення: 467,1818; ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 8,89 (t, 1H), 8,57 (d, 1H), 7,98 (t, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,07-7,01 (m, 2H), 5,33-5,25 (m, 1H), 4,84 (d, 1H), 4,68 (d, 1H), 4,31-4,21 (m, 2H), 3,74 (dd, 2H), 3,52 (d, 2H), 3,45-3,30 (m, перекривається з піком розчинника), 3,25 (d, 2H), 1,79 (s, 3H), 1,23 (s, 3H).

Приклад 182. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-фтор-3-фенілазетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



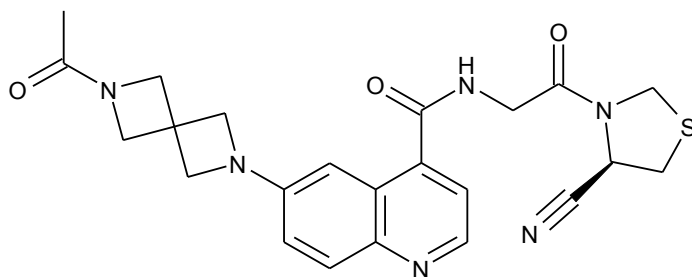
6-(3-Фтор-3-фенілазетидин-1-іл)хінолін-4-карбонову кислоту, проміжну сполуку 343 (22 мг, 0,07 ммоль), HATU (39 мг, 0,10 ммоль) і DIPEA (48 мкл, 0,27 ммоль) змішували в MeCN (1 мл) і EtOAc (1 мл). Додавали гідрохлорид (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжну сполуку 4 (17 мг, 0,08 ммоль), і реакційну суміш перемішували за к. т. протягом 1 год. Додавали DCM (8 мл) і NaHCO₃ (5 мл, водн. розчин) і реакційну суміш перемішували, фільтрували через фазорозділювач і випарювали за зниженого тиску. Неочищену сполуку очищали за допомогою препаративної SFC, PrepMethod SFC-E (градієнт: 30-35 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (2,4 мг, 7 %); HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₅H₂₃FN₅O₂S: 476,1550, знайдені значення: 476,1560.

Приклад 183. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-(п-толіл)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



6-(3-(п-Толіл)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбонову кислоту, проміжну сполуку 345 (18 мг, 0,06 ммоль), HATU (32 мг, 0,08 ммоль) і DIPEA (40 мкл, 0,23 ммоль) змішували в MeCN (0,5 мл) і EtOAc (0,5 мл). Додавали гідрохлорид (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжну сполуку 4 (14 мг, 0,07 ммоль), і реакційну суміш перемішували за к. т. протягом 1 год. Додавали DCM (5 мл) і NaHCO₃ (5 мл, водн. розчин) і реакційну суміш перемішували, фільтрували через фазорозділювач і випарювали за зниженого тиску. Сполуку очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod F (градієнт 5-95 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (85 мг, 32 %); HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₆H₂₆N₅O₂S: 472,1802, знайдені значення: 472,1800; ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 8,93 (t, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,27-7,22 (m, 3H), 7,16-7,11 (m, 3H), 5,28 (dd, 1H), 4,84 (d, 1H), 4,67 (d, 1H), 4,37 (t, 2H), 4,25 (d, 2H), 3,99-3,85 (m, 3H), 3,35-3,25 (m, перекривається з піком води), 2,25 (s, 3H).

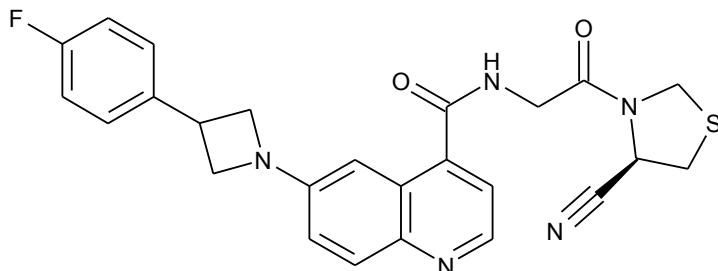
Приклад 184. (R)-6-(6-Ацетил-2,6-діазспіро[3.3]гептан-2-іл)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)хінолін-4-карбоксамід



6-(6-Ацетил-2,6-діазспіро[3.3]гептан-2-іл)хінолін-4-карбонову кислоту, проміжну сполуку 347 (90 мг, 0,29 ммоль), HATU (165 мг, 0,43 ммоль) і DIPEA (202 мкл, 1,16 ммоль) змішували в MeCN (2 мл) і EtOAc (2 мл). Додавали гідрохлорид (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжну сполуку 4 (72 мг, 0,35 ммоль), і реакційну суміш перемішували за к. т. протягом 3 год.

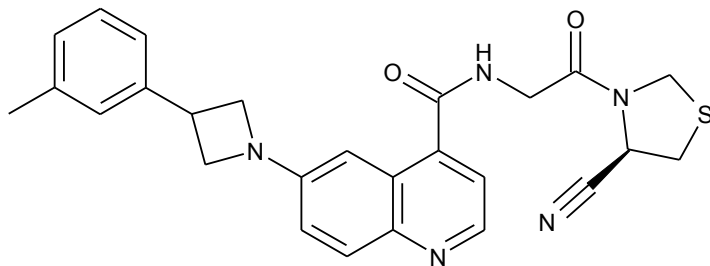
Додавали DCM (15 мл) і NaHCO_3 (15 мл, водн. розчин) і реакційну суміш перемішували, фільтрували через фазорозділювач і випарювали за зниженого тиску. Неочищену сполуку очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod F (градієнт 5-95 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (37 мг, 28 %); HRMS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрах. для $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$: 465,1704, знайдені значення: 465,1692; ^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 8,90 (t, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,08 (dd, 1H), 5,31 (dd, 1H), 4,85 (d, 1H), 4,68 (d, 1H), 4,27 (s, 4H), 4,06 (s, 4H), 4,00 (s, 2H), 3,39-3,30 (m, 2H), δ 1,72 (s, 3H).

Приклад 185. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-(4-фторфеніл)-азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



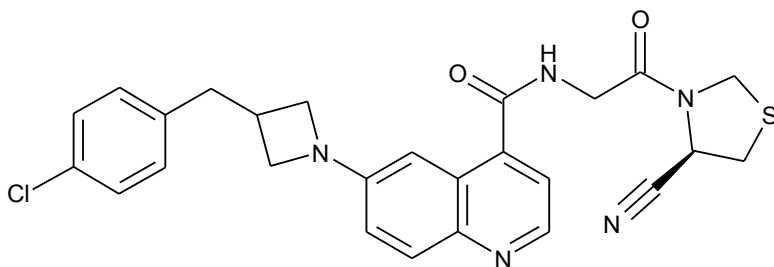
6-(3-(4-Фторфеніл)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбонову кислоту, проміжну сполуку 349 (80 мг, 0,25 ммоль), HATU (142 мг, 0,37 ммоль) і DIPEA (173 мкл, 0,99 ммоль) змішували в MeCN (2 мл) і EtOAc (2 мл). Додавали гідрохлорид (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжну сполуку 4 (62 мг, 0,30 ммоль), і реакційну суміш перемішували за к. т. протягом 3 год. Додавали DCM (15 мл) і NaHCO_3 (15 мл, водн. розчин) і реакційну суміш перемішували, фільтрували через фазорозділювач і випарювали за зниженого тиску. Неочищену сполуку очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod F (градієнт 5-95 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (60 мг, 51 %); HRMS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрах. для $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{FN}_5\text{O}_2\text{S}$: 476,1550, знайдені значення: 476,1550; ^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 8,97 (t, 1H), 8,64 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,46-7,38 (m, 3H), 7,28 (d, 1H), 7,20-7,11 (m, 3H), 5,28 (dd, 1H), 4,84 (d, 1H), 4,67 (d, 1H), 4,39 (t, 2H), 4,27 (d, 2H), 4,00 (p, 1H), 3,91 (dq, 2H), 3,37-3,27 (m, 2H).

Приклад 186. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-(м-толіл)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



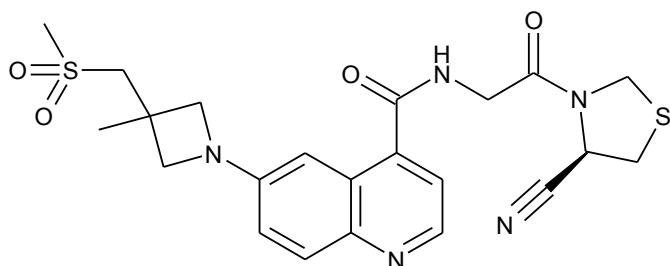
6-(3-(м-Толіл)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбонову кислоту, проміжну сполуку 351 (90 мг, 0,28 ммоль), HATU (161 мг, 0,42 ммоль) і DIPEA (197 мкл, 1,13 ммоль) змішували в MeCN (2 мл) і EtOAc (2 мл). Додавали гідрохлорид (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжну сполуку 4 (70 мг, 0,34 ммоль), і реакційну суміш перемішували за к. т. протягом 3 год. Додавали DCM (15 мл) і NaHCO_3 (15 мл, водн. розчин) і реакційну суміш перемішували, фільтрували через фазорозділювач і випарювали за зниженого тиску. Сполуку очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod F (градієнт 5-95 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (58 мг, 51 %); HRMS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрах. для $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: 472,1802, знайдені значення: 472,1792; ^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 8,97 (t, 1H), 8,64 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,23-7,12 (m, 4H), 7,03 (d, 1H), 5,28 (dd, 1H), 4,84 (d, 1H), 4,67 (d, 1H), 4,38 (t, 2H), 4,27 (d, 2H), 3,99-3,88 (m, 3H), 3,37-3,26 (m, 2H), 2,27 (s, 3H).

Приклад 187. (R)-6-(3-(4-Хлорбензил)азетидин-1-іл)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)хінолін-4-карбоксамід



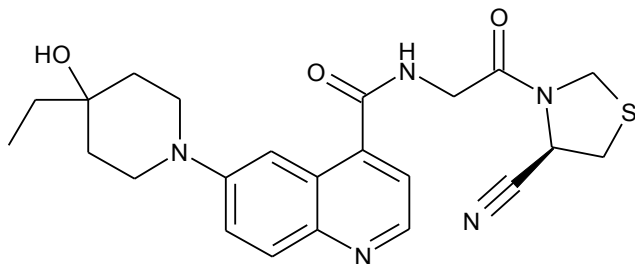
6-(3-(4-Хлорбензил)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбонову кислоту, проміжну сполуку 353 (80 мг, 0,23 ммоль), HATU (129 мг, 0,34 ммоль) і DIPEA (158 мкл, 0,91 ммоль) змішували в MeCN (2 мл) і EtOAc (2 мл). Додавали гідрохлорид (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжну сполуку 4 (56 мг, 0,27 ммоль), і реакційну суміш перемішували за к. т. протягом 3 год. Додавали DCM (15 мл) і NaHCO₃ (15 мл, водн. розчин) і реакційну суміш перемішували, фільтрували через фазорозділювач і випарювали за зниженого тиску. Неочищену сполуку очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod F (градієнт 5-95 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (18 мг, 16 %); HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₆H₂₅ClN₅O₂S: 506,1412, знайдене значення: 506,1428; ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 8,89 (t, 1H), 8,57 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,33-7,29 (m, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,11-7,03 (m, 2H), 5,27-5,21 (m, 1H), 4,82 (d, 1H), 4,66 (d, 1H), 4,24 (d, 2H), 3,99 (q, 2H), 3,66-3,59 (m, 2H), 3,35-3,28 (m, 2H), 2,99 (dt, 1H), 2,90 (d, 2H).

Приклад 188. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-метил-3-((метилсульфоніл)метил)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



6-(3-Метил-3-((метилсульфоніл)метил)азетидин-1-іл)хінолін-4-карбонову кислоту, проміжну сполуку 355 (55 мг, 0,16 ммоль), HATU (94 мг, 0,25 ммоль) і DIPEA (115 мкл, 0,66 ммоль) змішували в MeCN (1,5 мл) і EtOAc (1,5 мл). Додавали гідрохлорид (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжну сполуку 4 (41 мг, 0,20 ммоль), і реакційну суміш перемішували за к. т. протягом ночі. Додавали DCM (10 мл) і NaHCO₃ (7 мл, водн. розчин) і реакційну суміш перемішували, фільтрували через фазорозділювач і випарювали за зниженого тиску. Неочищену сполуку очищали за допомогою препаративної SFC, PrepMethod SFC-E (градієнт 35-40 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (19 мг, 24 %); HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₂H₂₆N₅O₄S₂: 488,1420, знайдене значення: 488,1442; ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 8,89 (t, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,08 (dd, 2H), 5,28 (dd, 1H), 4,83 (d, 1H), 4,67 (d, 1H), 4,29-4,21 (m, 2H), 3,94 (d, 2H), 3,71 (d, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,98 (s, 3H), 3,35-3,25 (m, перекривається з піком розчинника), 1,56 (s, 3H).

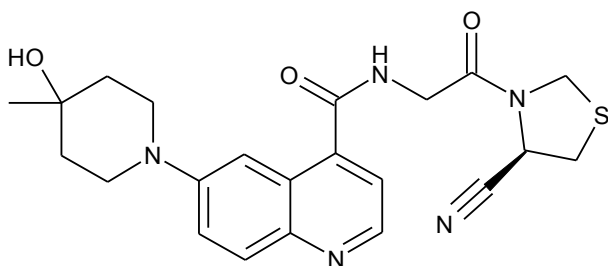
Приклад 189. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(4-етил-4-гідроксипіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



DIPEA (262 мкл, 1,50 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії 6-(4-етил-4-

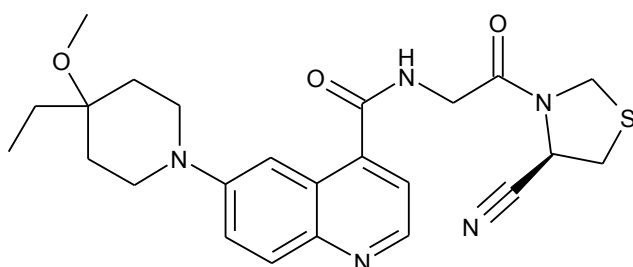
гідроксипіперидин-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 357 (90 мг, 0,30 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (124 мг, 0,60 ммоль), HOBT (121 мг, 0,90 ммоль) і EDC (172 мг, 0,90 ммоль) у MeCN (5 мл) і EtOAc (5 мл) при 28 °C і реакційну суміш перемішували при 50 °C протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску й додатково розбавляли за допомогою насич. розчину NaHCO₃ (30 мл, водн.) і EtOAc (100 мл). Водн. шар екстрагували за допомогою EtOAc (4×50 мл) і об'єднані органічні шари висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod F (градієнт: 13-23 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,089 г, 64 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₃H₂₈N₅O₃S: 454,1908, знайдене значення: 454,1926; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,99 (t, 1H), 8,64 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,70-7,60 (m, 2H), 7,39 (d, 1H), 5,40-5,23 (m, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,29 (d, 2H), 4,13 (brs, 1H), 3,67-3,51 (m, 2H), 3,50-3,15 (m, перекривається з піком розчинника), 1,63-1,54 (m, 4H), 1,41 (q, 2H), 0,86 (t, 3H).

Приклад 190. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(4-гідрокси-4-метилпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



DIPEA (183 мкл, 1,05 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії 6-(4-гідрокси-4-метилпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 359 (90 мг, 0,30 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу (109 мг, 0,52 ммоль), проміжної сполуки 4, HOBT (80 мг, 0,52 ммоль) і EDC (100 мг, 0,52 ммоль) у MeCN (5 мл) і EtOAc (5 мл) при 28 °C і реакційну суміш перемішували при 50 °C протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску, і додатково розбавляли за допомогою EtOAc, і послідовно промивали за допомогою H₂O. Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали. Залишок очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod C (градієнт: 10-16 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,075 г, 44 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₂H₂₆N₅O₃S: 440,1750, знайдене значення: 440,1760; ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 8,61 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,75-7,63 (m, 2H), 7,50 (d, 1H), 5,34 (dd, 1H), 4,86-4,73 (m, 2H), 4,38 (d, 2H), 3,68-3,56 (m, 2H), 3,52-3,34 (m, перекривається з піком розчинника), 1,85-1,65 (m, 4H), 1,26 (s, 3H).

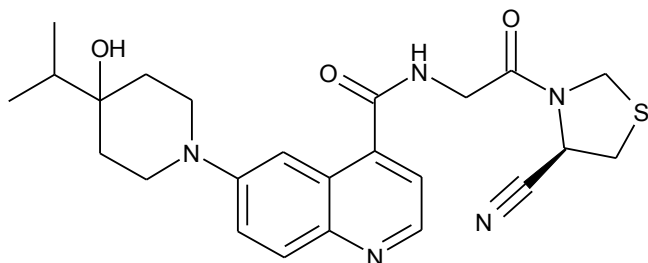
Приклад 191. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(4-етил-4-метоксипіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



DIPEA (142 мкл, 0,81 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії 6-(4-етил-4-метоксипіперидин-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 361 (85 мг, 0,27 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу (84 мг, 0,41 ммоль), проміжної сполуки 4, HOBT (62 мг, 0,41 ммоль) і EDC (78 мг, 0,41 ммоль) у MeCN (5 мл) і EtOAc (5 мл) при 28 °C і реакційну суміш перемішували при 50 °C протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску, і додатково розбавляли за допомогою EtOAc (20 мл), і послідовно промивали за допомогою H₂O (2×15 мл). Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали. Залишок очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod C (градієнт 20-

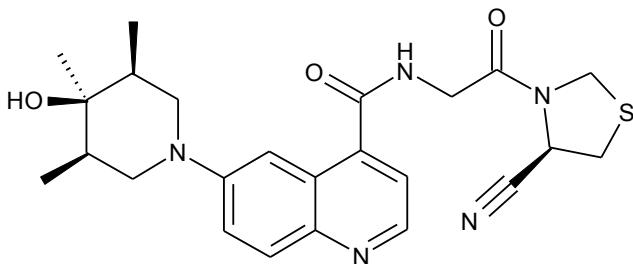
31 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,075 г, 59 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ розрах. для $C_{24}H_{30}N_5O_3S$: 468,2064, знайденіе значення: 468,2066; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,62 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 5,33 (dd, 1H), 4,85 (d, 1H), 4,77 (d, 1H), 4,39 (d, 2H), 3,75-3,63 (m, 2H), 3,51-3,32 (m, перекривається з піком розчинника), 3,25-3,10 (m, 4H), 1,98-1,88 (m, 2H), 1,70-1,50 (m, 4H), 0,88 (t, 3H).

Приклад 192. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(4-гідрокси-4-ізопропілпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



DIPEA (389 мкл, 2,23 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії 6-(4-гідрокси-4-ізопропілпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 363 (140 мг, 0,45 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гіліцитіазолідин-4-карбонітрилу (185 мг, 0,89 ммоль), проміжної сполуки 4, HOBt (181 мг, 1,34 ммоль) і EDC (256 мг, 1,34 ммоль) у MeCN (5 мл) і EtOAc (5 мл) при 28 °C і реакційну суміш перемішували при 50 °C протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску й додатково розбавляли за допомогою EtOAc (100 мл) і насич. розчину $NaHCO_3$ (30 мл, водн.). Водн. шар екстрагували за допомогою EtOAc (4×50 мл). Органічні шари об'єднували й промивали за допомогою H_2O (3×25 мл). Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й випарювали. Залишок очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod F (градієнт 18-28 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,12 г, 58 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ розрах. для $C_{24}H_{30}N_5O_3S$: 468,2064, знайденіе значення: 468,2068; 1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,99 (t, 1H), 8,65 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,70-7,59 (m, 2H), 7,39 (d, 1H), 5,40-5,25 (m, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,30 (d, 2H), 4,00 (brs, 1H), 3,80-3,60 (m, 2H), 3,50-3,34 (m, перекривається з піком розчинника), 3,21-3,08 (m, 2H), 1,68-1,45 (m, 5H), 0,86 (d, 6H).

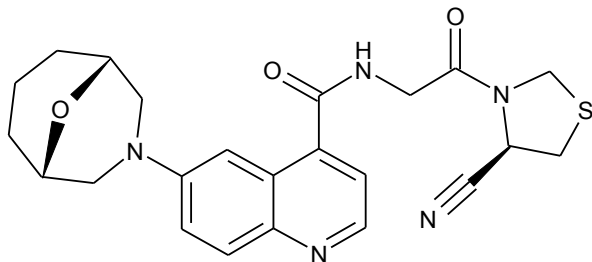
Приклад 193. N-(2-((R)-4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((3R,4S,5S)-4-гідрокси-3,4,5-триметилпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



DIPEA (194 мкл, 1,11 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії 6-((3R,4S,5S)-4-гідрокси-3,4,5-триметилпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 367 (70 мг, 0,22 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гіліцитіазолідин-4-карбонітрилу (92 мг, 0,45 ммоль), проміжної сполуки 4, HOBt (90 мг, 0,67 ммоль) і EDC (128 мг, 0,67 ммоль) у MeCN (5 мл) і EtOAc (5 мл) при 25 °C і реакційну суміш перемішували при 25 °C протягом 15 год. Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску й додатково розбавляли за допомогою EtOAc (100 мл) і насич. розчину $NaHCO_3$ (20 мл, водн.). Водн. шар екстрагували за допомогою EtOAc (4×75 мл). Органічні шари об'єднували й промивали за допомогою H_2O (3×25 мл). Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й випарювали. Залишок очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod C (градієнт 15-25 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,078 г, 75 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ розрах. для $C_{24}H_{30}N_5O_3S$: 468,2064, знайденіе значення: 468,2072; 1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,98 (t, 1H), 8,61 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,68-7,58 (m, 2H), 7,34 (d, 1H), 5,80-5,22 (m, 1H), 4,87 (d, 1H), 4,70 (d, 1H), 4,27 (d, 2H), 4,00 (s, 1H), 3,65-3,45 (m, 2H), 3,44-3,34 (m, перекривається з піком

розчинника), 2,79 (t, 2H), 1,74-1,50 (m, 2H), 1,07 (s, 3H), 1,00-0,85 (m, 6H).

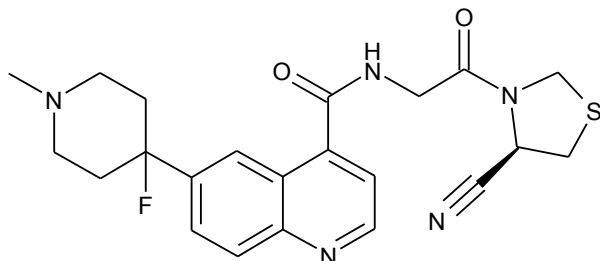
Приклад 194. 6-((1R,5S)-9-Окса-3-азабіцикло[3.3.1]нонан-3-іл)-N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)хінолін-4-карбоксамід



5

HATU (0,110 г, 0,29 ммоль) додавали в перемішувану суміш 6-((1R,5S)-9-окса-3-азабіцикло[3.3.1]нонан-3-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 369 (0,098 г, 0,24 ммоль), і DIPEA (0,210 мл, 1,20 ммоль) у суміші MeCN (1,1 мл) і EtOAc (1,1 мл) за к. т. Реакційну суміш перемішували протягом 1 хв., після чого додавали проміжну сполуку 4, гідрохлорид (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу (0,060 г, 0,29 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 год. за к. т. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc (15 мл) і промивали за допомогою насич. розчину NaHCO₃ (8 мл, водн.), потім H₂O (2×2 мл). Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (EtOAc:MeOH, градієнт: 0 %, потім 10 %). Залишок додатково очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod G (градієнт 5-35 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,053 г, 49 %) у вигляді оранжевої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₃H₂₆N₅O₃S: 452,1750 знайдено значення: 452,1746; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,03 (t, 1H), 8,66 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,73-7,65 (m, 2H), 7,39 (d, 1H), 5,28-5,32 (m, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,70 (d, 1H), 4,37-4,25 (m, 2H), 4,08-4,02 (m, 2H), 3,89 (d, 2H), 3,44-3,37 (m, 2H), 3,18-3,10 (m, 2H), 2,37-2,23 (m, 1H), 2,00-1,89 (m, 2H), 1,84-1,75 (m, 2H), 1,58-1,44 (m, 1H).

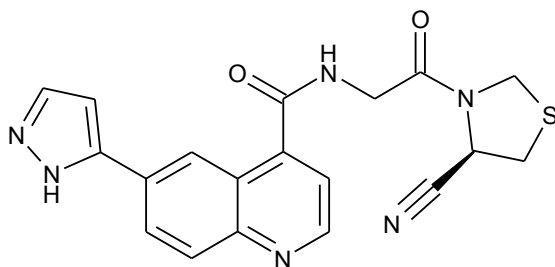
Приклад 195. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(4-фтор-1-метилпіперидин-4-іл)хінолін-4-карбоксамід



25

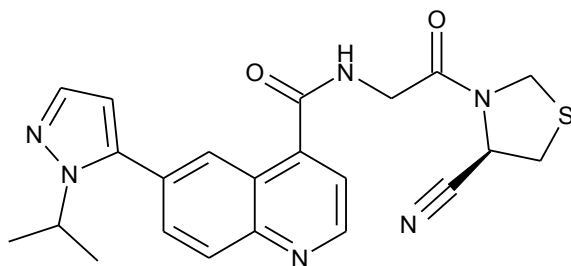
DIPEA (200 мкл, 1,14 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії 6-(4-фтор-1-метилпіперидин-4-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 373 (110 мг, 0,38 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу (119 мг, 0,57 ммоль), проміжної сполуки 4, HOBt (88 мг, 0,57 ммоль) і EDC (110 мг, 0,57 ммоль) у MeCN (6 мл) і EtOAc (6 мл) при 25 °C і реакційну суміш перемішували при 50 °C протягом 2 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc і послідовно промивали за допомогою H₂O. Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали. Залишок очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod I (градієнт 24-33 %). Залишок додатково очищали за допомогою препаративної SFC, PrepMethod SFC-B, з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,025 г, 15 %) у вигляді білої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₂H₂₅FN₅O₂S: 442,1708 знайдено значення: 442,1698; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,97 (d, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H), 5,68-5,38 (m, 1H), 4,87-4,72 (m, 2H), 4,52-4,36 (m, 2H), 3,57-3,35 (m, 2H), 3,00-2,83 (m, 2H), 2,65-2,50 (t, 2H), 2,49-2,36 (m, 5H), 2,25-2,06 (m, 2H).

Приклад 196. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(1H-піразол-5-іл)-хінолін-4-карбоксамід



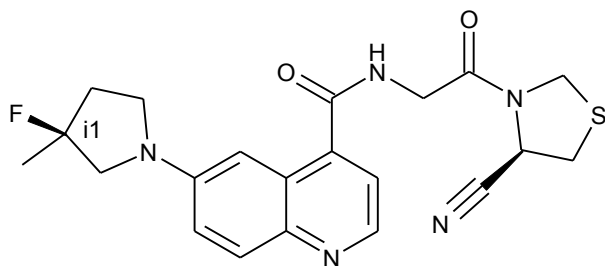
У суспензію 6-(1H-піразол-5-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 374 (32 мг, 0,13 ммоль), і гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (28 мг, 0,13 ммоль), в EtOAc (0,7 мл) і MeCN (0,7 мл) додавали HATU (64 мг, 0,17 ммоль) і DIPEA (0,070 мл, 0,40 ммоль). Розчин перемішували за к. т. протягом ночі й додатково перемішували протягом 24 год. Реакційну суміш випарювали й залишок очищали за допомогою препаративної SFC, PrepMethod SFC-C (градієнт 27-32 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (8,9 мг, 17 %); HRMS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ розрах. для $C_{19}H_{17}N_6O_2S$: 393,1128 знайдене значення: 393,1130; 1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,91 (d, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 5,43-5,38 (m, 1H), 4,89-4,70 (m, перекривається з піком розчинника), 4,52-4,39 (m, 2H), 3,47-3,35 (m, 2H).

Приклад 197. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(1-ізопропіл-1H-піразол-5-іл)хінолін-4-карбоксамід



У суспензію 6-(1-ізопропіл-1H-піразол-5-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 375 (56 мг, 0,20 ммоль), і гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (41 мг, 0,20 ммоль), в EtOAc (0,7 мл) і MeCN (0,7 мл) додавали HATU (95 мг, 0,25 ммоль) і DIPEA (0,104 мл, 0,60 ммоль). Розчин перемішували за к. т. протягом ночі й додатково перемішували протягом 24 год. Реакційну суміш випарювали й залишок очищали за допомогою препаративної SFC, PrepMethod SFC-C (градієнт 27-32 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (29 мг, 33 %); HRMS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ розрах. для $C_{22}H_{23}N_6O_2S$: 435,1598 знайдене значення: 435,1590; 1H ЯМР (600 МГц, $DMSO-d_6$) δ 9,15 (t, 1H), 8,87 (d, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,13-8,08 (m, 2H), 8,05 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 5,42 (dd, 1H), 4,93 (d, 1H), 4,74 (d, 1H), 4,62-4,52 (m, 1H), 4,37 (d, 2H), 3,45-3,32 (m, перекривається з піком розчинника), 1,52-1,46 (m, 6H).

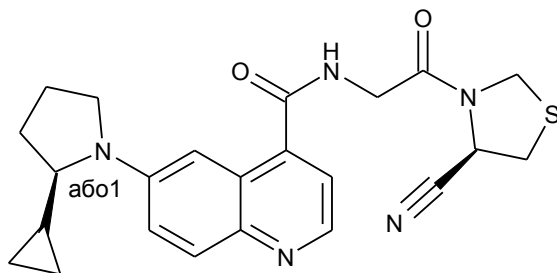
Приклад 198. N-(2-((R)-4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((RS)-3-фтор-3-метилпіролідін-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



DIPEA (614 мкл, 3,51 ммоль) додавали в розчин rac-(R)-6-(3-фтор-3-метилпіролідін-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 377 (439 мг, 0,35 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (146 мг, 0,70 ммоль), і HATU (401 мг, 1,05 ммоль) у MeCN (5 мл) і EtOAc (5 мл). Реакційну суміш перемішували при 10 °C протягом ночі й

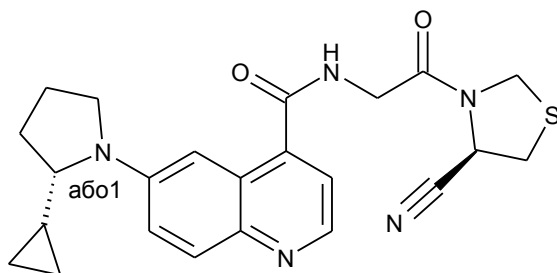
потім концентрували за зниженого тиску. Реакційну суміш розбавляли за допомогою насич. розчину NaHCO_3 (50 мл, водн.) і екстрагували за допомогою EtOAc (6×50 мл). Органічні шари об'єднували й промивали сольовим розчином (5×200 мл). Об'єднані органічні шари висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod F (градієнт: 15-25 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,064 г, 42 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрах. для $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{FN}_5\text{O}_2\text{S}$: 428,1550 знайдено значення: 428,1538; ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,99 (t, 1H), 8,61 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,36-7,24 (m, 2H), 5,33 (dd, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,37-4,26 (m, 2H), 3,68-3,34 (m, перекривається з піком розчинника), 2,34-2,02 (m, 2H), 1,70-1,57 (m, 3H).

Приклад 199. N-(2-((R)-4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((R*)-2-циклопропілпіролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід, ізомер 1



Ізомер 1

Приклад 200. N-(2-((R)-4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((R*)-2-циклопропілпіролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід, ізомер 2



Ізомер 2

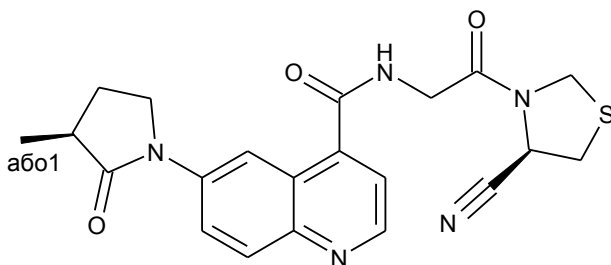
DIPEA (1,54 мл, 8,81 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії rac-(R)-6-(2-циклопропілпіролідин-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 421 (335 мг, 0,44 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (275 мг, 1,32 ммоль), HOBt (472 мг, 3,08 ммоль) і EDC (591 мг, 3,08 ммоль) у MeCN (5 мл) і EtOAc (5 мл). Реакційну суміш перемішували при 10 °C протягом ночі й потім концентрували за зниженого тиску. Залишок розчиняли за допомогою суміші насич. розчину NaHCO_3 (80 мл, водн.) і EtOAc (100 мл). Водн. шар екстрагували за допомогою EtOAc (4×100 мл). Органічні шари об'єднували й промивали за допомогою H_2O (3×75 мл). Водн. шари об'єднували й екстрагували за допомогою EtOAc (3×25 мл). Усі органічні шари об'єднували, висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й випарювали. Залишок очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod C (градієнт: 23-35 %). Ізомери розділяли за допомогою препаративної хіральної HPLC на колонці CHIRALPAK® IA (5 мкм, внутр. діам. 250×20 мм) із застосуванням ізократичного прогону 30 % MeOH у суміші гексан/DCM (0,5 % 2 М NH_3 у MeOH) 3/1 як рухомої фази й зі швидкістю потоку 20 мл/хв.;

перша елюйована сполука з одержанням указаної в заголовку сполуки, ізомеру 1, прикладу 199 (0,030 г, 44 %), у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрах. для $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: 436,1802 знайдено значення: 436,1798; ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,89 (t, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,43-7,24 (m, 3H), 5,40-5,25 (m, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,27 (qd, 2H), 3,90-3,70 (m, 1H), 3,62 3,45 (m, 1H), 3,43-3,10 (m, перекривається з піком розчинника), 2,19-1,80 (m, 4H), 1,02-0,87 (m, 1H), 0,60-0,41 (m, 2H), 0,40-0,24 (m, 1H), 0,22-0,08 (m, 1H);

і друга елюйована сполука з одержанням указаної в заголовку сполуки, ізомеру 2, прикладу

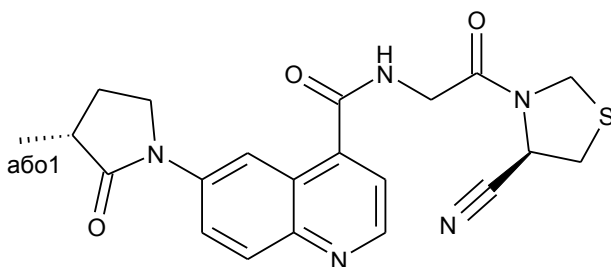
200 (0,025 г, 37 %), у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ розрах. для $C_{23}H_{26}N_5O_2S$: 436,1802 знайдено значення: 436,1796; 1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,90 (t, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,50-7,20 (m, 3H), 5,82-5,25 (m, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,35-4,19 (m, 2H), 3,90-3,74 (m, 1H), 3,53 (t, 1H), 3,45-3,10 (m, перекривається з піком розчинника), 2,17-1,71 (m, 4H), 1,05-0,85 (m, 1H), 0,58-0,40 (m, 2H), 0,40-0,27 (m, 1H), 0,23-0,08 (m, 1H).

Приклад 201. N-(2-((R)-4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((R*)-3-метил-2-оксопіролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід, ізомер 1



Ізомер 1

Приклад 202. N-(2-((R)-4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((R*)-3-метил-2-оксопіролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід, ізомер 2



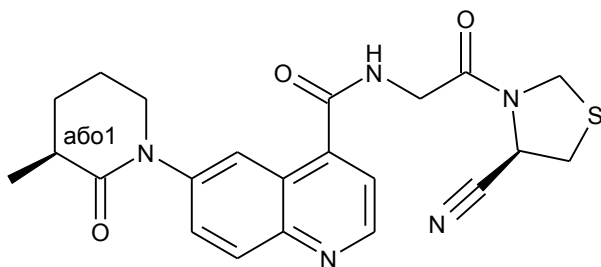
Ізомер 2

DIPEA (1874 мкл, 10,73 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії rac-(R)-6-(3-метил-2-оксопіролідин-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 379 (290 мг, 1,07 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гілцілтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (446 мг, 2,15 ммоль), HOBt (822 мг, 5,36 ммоль) і EDC (1028 мг, 5,36 ммоль) у MeCN (10 мл) і EtOAc (10 мл) при 15 °C. Реакційну суміш перемішували при 50 °C протягом 2 год. і потім концентрували за зниженого тиску. Залишок розчиняли за допомогою суміші насич. розчину $NaHCO_3$ (60 мл, водн.) і EtOAc (100 мл). Водн. шар екстрагували за допомогою EtOAc (5×100 мл). Органічні шари об'єднували й промивали за допомогою H_2O (3×50 мл). Водн. шари об'єднували й екстрагували за допомогою EtOAc (4×25 мл). Усі органічні шари об'єднували, висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й випарювали. Залишок очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod F (градієнт: 15-35 %). Ізомери розділяли за допомогою препаративної хіральної HPLC на колонці CHIRALPAK® IE (5 мкм, внутр. діам. 250×20 мм) із застосуванням ізократичного прогону 50 % MeOH у суміші гексан/DCM (0,5 % 2 M NH_3 в MeOH) 3/1 як рухомої фази й зі швидкістю потоку 20 мл/хв.;

перша елюйована сполука з одержанням указаної в заголовку сполуки, ізомеру 1, прикладу 201 (0,052 г, 49 %), у вигляді білої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ розрах. для $C_{21}H_{22}N_5O_3S$: 424,1438 знайдено значення: 424,1438; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,10 (t, 1H), 8,90 (d, 1H), 8,55 (dd, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 5,40-5,30 (m, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,33 (d, 2H), 3,98-3,74 (m, 2H), 3,44-3,35 (m, перекривається з піком розчинника), 2,78-2,65 (m, 1H), 2,42-2,31 (m, 1H), 1,85-1,65 (m, 1H), 1,20 (d, 3H);

і друга елюйована сполука з одержанням указаної в заголовку сполуки, ізомеру 2, прикладу 202 (0,048 г, 45 %), у вигляді білої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ розрах. для $C_{21}H_{22}N_5O_3S$: 424,1438 знайдено значення: 424,1418; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,10 (t, 1H), 8,90 (d, 1H), 8,55 (dd, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 5,42-5,29 (m, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,54-4,17 (m, 2H), 3,99-3,82 (m, 2H), 3,51-3,34 (m, перекривається з піком розчинника), 2,78-2,61 (m, 1H), 2,43-2,25 (m, 1H), 1,85-1,65 (m, 1H), 1,20 (d, 3H).

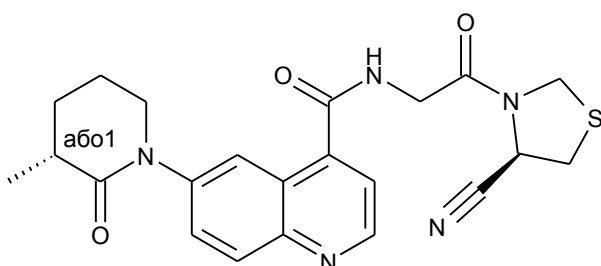
Приклад 203. N-(2-((R)-4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((R*)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід, ізомер 1



Ізомер 1

5

Приклад 204. N-(2-((R)-4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((R*)-3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід, ізомер 2



Ізомер 2

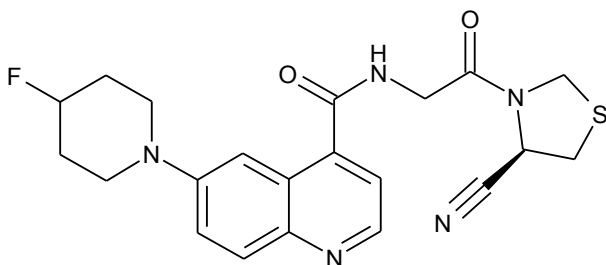
10

DIPEA (509 мг, 3,94 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії гас-(R)-6-(3-метил-2-оксопіперидин-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 381 (280 мг, 0,98 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (337 мг, 1,97 ммоль), ТЗР (50 % в EtOAc, 1253 мг, 3,94 ммоль) у DMF (5 мл) в атмосфері повітря. Реакційну суміш перемішували при 25 °С протягом 6 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (DCM:MeOH; 18:1). Залишок додатково очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod B (градієнт: 18-38 %). Ізомери розділяли за допомогою препаративної хіральної HPLC на колонці CHIRALPAK® IE (5 мкм, внутр. діам. 250×20 мм) із застосуванням ізократичного прогону 50 % MeOH у суміші гексан/DCM (0,5 % 2 M NH₃ у MeOH) 3/1 як рухомої фази й зі швидкістю потоку 20 мл/хв.;

перша елюйована сполука з одержанням указаної в заголовку сполуки, ізомеру 1, прикладу 203 (0,025 г, 25 %), у вигляді білої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₂H₂₄N₅O₃S: 438,1594 знайдене значення: 438,1592; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,11 (t, 1H), 8,94 (d, 1H), 8,35-8,20 (m, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 5,42-5,22 (m, 1H), 4,88 (d, 1H), 4,70 (d, 1H), 4,31 (d, 2H), 3,88-3,68 (m, 2H), 3,44-3,34 (m, перекривається з піком розчинника), 2,63-2,53 (m, перекривається з піком розчинника), 2,06-1,89 (m, 3H), 1,71-1,51 (m, 1H), 1,18 (d, 3H);

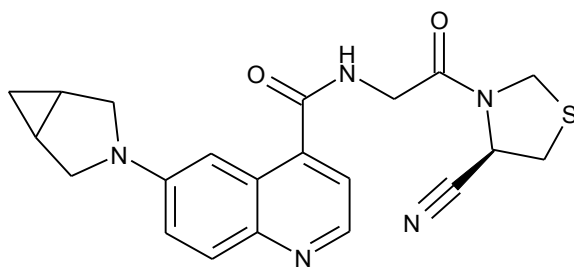
і друга елюйована сполука з одержанням указаної в заголовку сполуки, ізомеру 2, прикладу 204 (0,071 г, 71 %), у вигляді білої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₂H₂₄N₅O₃S: 438,1594 знайдене значення: 438,1588; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,12 (t, 1H), 8,94 (d, 1H), 8,40-8,20 (m, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 5,45-5,25 (m, 1H), 4,88 (d, 1H), 4,70 (d, 1H), 4,31 (d, 2H), 3,94-3,63 (m, 2H), 3,44-3,33 (m, перекривається з піком розчинника), 2,61-2,52 (m, перекривається з піком розчинника), 2,15-1,80 (m, 3H), 1,71-1,53 (m, 1H), 1,18 (d, 3H).

Приклад 205. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(4-фторпіперидин-1-іл)-хінолін-4-карбоксамід



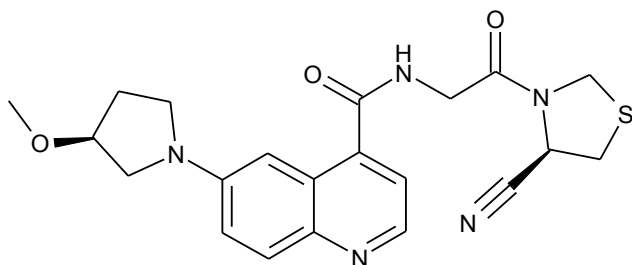
DIPEA (6,11 мл, 35,0 ммоль) додавали в розчин 6-(4-фторпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 383 (600 мг, 0,87 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (363 мг, 1,75 ммоль), EDC (839 мг, 4,37 ммоль) і HOBt (670 мг, 4,37 ммоль) у MeCN (10 мл) і EtOAc (10 мл). Реакційну суміш перемішували при 15 °C протягом 15 год. і потім концентрували за зниженого тиску. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc (100 мл) і насич. розчину NaHCO₃ (60 мл, водн.) і екстрагували за допомогою EtOAc (5×100 мл). Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod I (градієнт: 40-52 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,21 г, 56 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₁H₂₃FN₅O₂S: 428,1550, знайденіе значення: 428,1548; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,00 (t, 1H), 8,66 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,77-7,62 (m, 2H), 7,38 (d, 1H), 5,31 (dd, 1H), 5,01-4,54 (m, 3H), 4,43-4,16 (m, 2H), 3,70-3,33 (m, перекривається з піком розчинника), 2,13-1,90 (m, 2H), 1,89-1,71 (m, 2H).

Приклад 206. 6-(3-Азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл)-N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)хінолін-4-карбоксамід



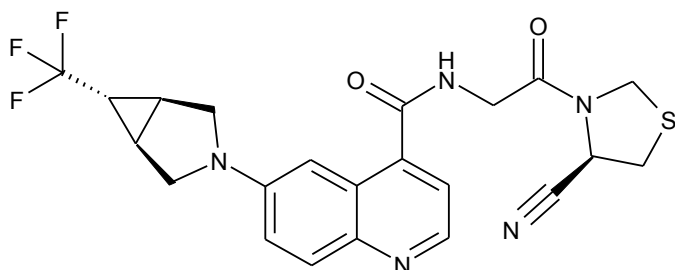
DIPEA (927 мкл, 5,31 ммоль) додавали в розчин 6-(3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 385 (368 мг, 0,53 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (221 мг, 1,06 ммоль), і HATU (604 мг, 1,59 ммоль) у MeCN (5 мл) і EtOAc (5 мл). Реакційну суміш перемішували при 10 °C протягом ночі й потім концентрували за зниженого тиску. Реакційну суміш розбавляли за допомогою насич. розчину NaHCO₃ (50 мл, водн.) і екстрагували за допомогою EtOAc (6×50 мл). Органічні шари об'єднували й промивали сольовим розчином (5×200 мл). Об'єднані органічні шари висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod P (градієнт: 15-25 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,132 г, 61 %) у вигляді оранжевої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₁H₂₂N₅O₂S: 408,1488, знайденіе значення: 408,1486; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,92 (t, 1H), 8,56 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,23 (d, 1H), 5,74-5,31 (m, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,27 (d, 2H), 3,75-3,55 (m, 2H), 3,39-3,32 (m, перекривається з піком розчинника), 1,82-1,60 (m, 2H), 0,85-0,65 (m, 1H), 0,35-0,15 (m, 1H).

Приклад 207. N-(2-((R)-4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((S)-3-метоксипіролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



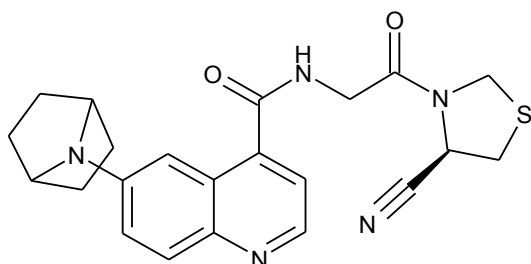
DIPEA (411 мкл, 2,35 ммоль) додавали в розчин (S)-6-(3-метоксипіролідін-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 387 (160 мг, 0,59 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідін-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (101 мг, 0,59 ммоль), і HATU (335 мг, 0,88 ммоль) у DMF (5 мл). Реакційну суміш перемішували при 25 °C протягом 2 год. і потім концентрували за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної TLC (DCM:MeOH; 18:1) і додатково очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod D (градієнт: 25-33 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,049 г, 19 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₁H₂₄N₅O₃S: 426,1594, знайдені значення: 426,1584; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,93 (t, 1H), 8,56 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,39-7,19 (m, 3H), 5,31 (dd, 1H), 4,88 (d, 1H), 4,70 (d, 1H), 4,28 (d, 2H), 4,21-4,01 (m, 1H), 3,60-3,34 (m, перекривається з піком розчинника), 2,20-1,99 (m, 2H).

Приклад 208. N-(2-((R)-4-Ціанотіазолідін-3-іл)-2-оксоетил)-6-((1R,5S,6R)-6-(трифторметил)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл)хінолін-4-карбоксамід



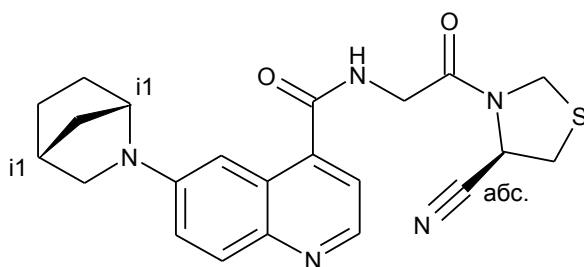
DIPEA (742 мкл, 4,25 ммоль) додавали в розчин 6-((1R,5S,6R)-6-(трифторметил)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 389 (349 мг, 0,42 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідін-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (176 мг, 0,85 ммоль), EDC (407 мг, 2,12 ммоль) і HOBt (325 мг, 2,12 ммоль) у MeCN (9 мл) і EtOAc (9 мл). Реакційну суміш перемішували при 40 °C протягом 3 год. і потім концентрували за зниженого тиску. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc (100 мл) і промивали за допомогою насич. розчину NaHCO₃ (3×200 мл, водн.) і сольового розчину (3×200 мл). Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod C (градієнт: 20-55 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,201 г, 99 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₂H₂₁F₃N₅O₂S: 476,1362, знайдені значення: 476,1356; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,92 (t, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,40-7,28 (m, 3H), 5,40-5,20 (m, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,28 (d, 2H), 3,79 (d, 2H), 3,43-3,34 (m, перекривається з піком розчинника), 2,33-2,10 (m, 2H), 1,98-1,73 (m, 1H).

Приклад 209. (R)-6-(7-Азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)-N-(2-(4-ціанотіазолідін-3-іл)-2-оксоетил)хінолін-4-карбоксамід



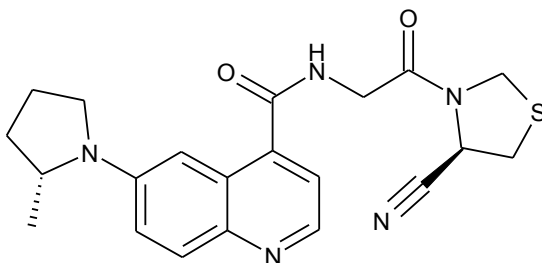
DIPEA (560 мкл, 3,21 ммоль) додавали в суспензію 6-(7-азабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 391 (43 мг, 0,16 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (67 мг, 0,32 ммоль), EDC (307 мг, 1,60 ммоль) і HOBT (245 мг, 1,60 ммоль) у MeCN (3 мл) і EtOAc (3 мл). Реакційну суміш перемішували при 10 °C протягом ночі й потім концентрували за зниженого тиску. Реакційну суміш розбавляли насич. розчином NaHCO₃ (100 мл, водн.), і екстрагували за допомогою EtOAc (6×100 мл), і промивали сольовим розчином (5×200 мл). Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod C (градієнт: 10-35 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,025 г, 37 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₂H₂₄N₅O₂S: 422,1646, знайдение значення: 422,1658; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,10-8,90 (m, 1H), 8,64 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,75-7,60 (m, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 5,34-5,28 (m, 1H), 4,88 (d, 1H), 4,70 (d, 1H), 4,43 (brs, 2H), 4,28 (d, 2H), 3,41-3,36 (m, перекривається з піком розчинника), 1,85-1,64 (m, 4H), 1,58-1,35 (m, 4H).

Приклад 210. 6-((1R,4SR)-2-Азабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-N-(2-((R)-4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)хінолін-4-карбоксамід



TEA (291 мкл, 2,08 ммоль) додавали в суспензію 6-(2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 393 (75 мг, 0,10 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (43 мг, 0,21 ммоль), EDC (100 мг, 0,52 ммоль) і HOBT (80 мг, 0,52 ммоль) у MeCN (5 мл) і EtOAc (5 мл). Реакційну суміш перемішували при 10 °C протягом ночі й потім концентрували за зниженого тиску. Реакційну суміш розділяли між насич. розчином NaHCO₃ (50 мл, водн.) і EtOAc (100 мл), екстрагували за допомогою EtOAc (4×100 мл) і промивали сольовим розчином (5×200 мл). Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod C (градієнт: 10-40 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,13 г) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₂H₂₄N₅O₂S: 422,1646, знайдение значення: 422,1658; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,89 (t, 1H), 8,51 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,40-7,10 (m, 3H), 5,40-5,20 (m, 1H), 4,87 (d, 1H), 4,70 (d, 1H), 4,45-4,15 (m, 3H), 3,60-3,34 (m, перекривається з піком розчинника), 2,85 (d, 1H), 2,61 (s, 1H), 1,80-1,42 (m, 5H), 1,40-1,15 (m, 1H).

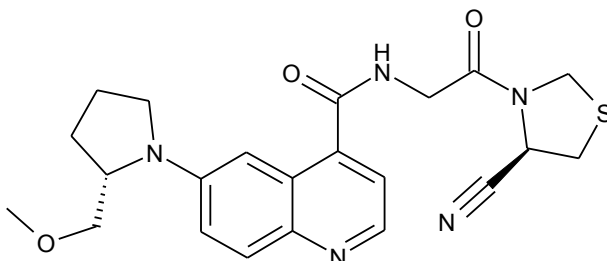
Приклад 211. N-(2-((R)-4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



DIPEA (454 мг, 3,51 ммоль) додавали в розчин (R)-6-(2-метилпіролідин-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 395 (150 мг, 0,59 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (150 мг, 0,88 ммоль), і HATU (445 мг, 1,17 ммоль) у MeCN (5 мл) і EtOAc (5 мл). Реакційну суміш перемішували при 25 °C протягом 3 год. і потім концентрували за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної TLC (DCM:MeOH; 19:1) і додатково очищали за допомогою препаративної HPLC,

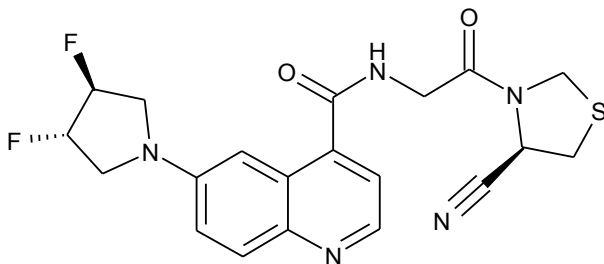
PrepMethod F (градієнт: 15-32 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,050 г, 21 %) у вигляді оранжевої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ розрах. для $C_{21}H_{24}N_5O_2S$: 410,1646, знайдені значення: 410,1634; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,92 (t, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,39-7,29 (m, 2H), 7,25 (d, 1H), 5,40-5,20 (m, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,73 (d, 1H), 4,29 (d, 2H), 4,15-4,00 (m, 1H), 3,55-3,20 (m, перекривається з піком розчинника), 2,16-1,90 (m, 3H), 1,82-1,65 (m, 1H), 1,17 (d, 3H).

Приклад 212. N-(2-((R)-4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((S)-2-(метоксиметил)піролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



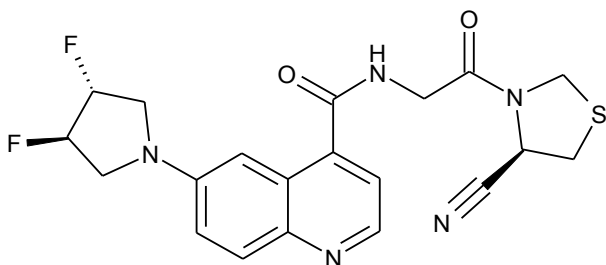
DIPEA (549 мкл, 3,14 ммоль) додавали в суспензію (S)-6-(2-(метоксиметил)піролідин-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 397 (150 мг, 0,52 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (163 мг, 0,79 ммоль), EDC (201 мг, 1,05 ммоль) і HOBT (160 мг, 1,05 ммоль) у MeCN (4 мл) і EtOAc (4 мл). Реакційну суміш перемішували при 50 °C протягом 3 год. і потім концентрували за зниженого тиску. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc і промивали за допомогою H_2O . Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod P (градієнт: 15-25 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,205 г, 89 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ розрах. для $C_{22}H_{26}N_5O_3S$: 440,1750, знайдені значення: 440,1772; 1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,91 (t, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,41-7,31 (m, 2H), 7,27 (d, 1H), 5,30 (dd, 1H), 4,87 (d, 1H), 4,70 (d, 1H), 4,27 (d, 2H), 4,06 (brs, 1H), 3,54-3,10 (m, перекривається з піком розчинника), 2,13-1,93 (m, 4H).

Приклад 213. N-(2-((R)-4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((3S,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



DIPEA (279 мг, 2,16 ммоль) додавали в розчин 6-((3S,4S)-3,4-дифторпіролідин-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 399 (100 мг, 0,36 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (92 мг, 0,54 ммоль), і NATU (273 мг, 0,72 ммоль) у MeCN (2 мл) і EtOAc (2 мл). Реакційну суміш перемішували при 25 °C протягом 3 год. і потім концентрували за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної TLC (DCM:MeOH; 20:1) і додатково очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod F (градієнт: 17-35 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,063 г, 40 %) у вигляді червоної твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд $[M+H]^+$ розрах. для $C_{20}H_{20}F_2N_5O_2S$: 432,1300, знайдені значення: 432,1310; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,10 (t, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,50-7,25 (m, 3H), 5,70-5,25 (m, 3H), 4,91 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,45-4,25 (m, 2H), 3,95-3,65 (m, 4H), 3,47-3,33 (m, перекривається з піком розчинника).

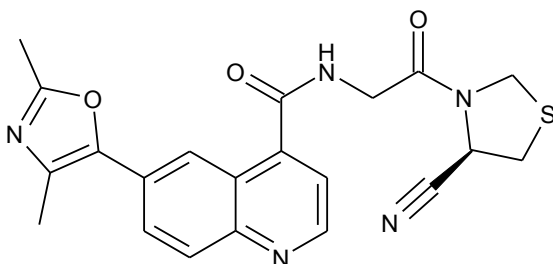
Приклад 214. N-(2-((R)-4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((3R,4R)-3,4-дифторпіролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



DIPEA (557 мг, 4,31 ммоль) додавали в розчин гас-6-((3R,4R)-3,4-дифторпіролідін-1-іл)хінолін-4-карбоної кислоти, проміжної сполуки 401 (200 мг, 0,72 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідін-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (185 мг, 1,08 ммоль), і HATU (547 мг, 1,44 ммоль) у MeCN (4 мл) і EtOAc (4 мл). Реакційну суміш перемішували при 25 °C протягом 3 год. і потім концентрували за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної TLC (DCM:MeOH; 20:1) і ізомери розділяли за допомогою препаративної хіральної HPLC на колонці CHIRAL ART Cellulose-SB (5 мкм, внутр. діам. 250×20 мм) із застосуванням ізократичного прогону 30 % MeOH у суміші гексан/DCM (0,5 % 2 М NH₃ у MeOH) 3/1 як рухомої фази й зі швидкістю потоку 20 мл/хв.;

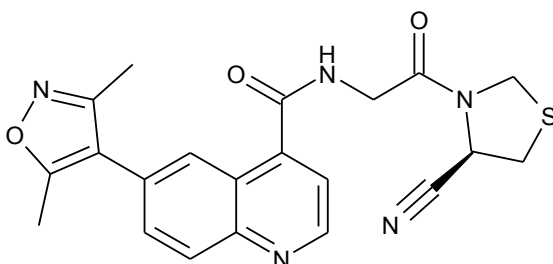
перша елюйована сполука з одержанням указаної в заголовку сполуки, прикладу 214 (0,080 г, 26 %), у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₀H₂₀F₂N₅O₂S: 432,1300, знайдені значення: 432,1286; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,97 (t, 1H), 8,63 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,50-7,28 (m, 3H), 5,65-5,38 (m, 2H), 5,34 (dd, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,37-4,27 (m, 2H), 3,92-3,68 (m, 4H), 3,49-3,34 (m, перекривається з піком розчинника).

Приклад 215. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідін-3-іл)-2-оксоетил)-6-(2,4-диметил-5-іл)хінолін-4-карбоксамід



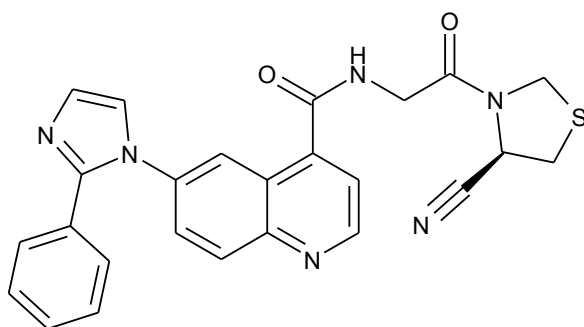
DIPEA (0,078 мл, 0,45 ммоль) додавали в розчин 6-(2,4-диметил-5-іл)хінолін-4-карбоної кислоти, проміжної сполуки 402 (30 мг, 0,11 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідін-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (23 мг, 0,11 ммоль), і HATU (47 мг, 0,12 ммоль) у DCM (4 мл). Реакційну суміш перемішували за к. т. протягом ночі. Додавали гідрохлорид (R)-3-гліцилтіазолідін-4-карбонітрилу, проміжну сполуку 4 (23,22 мг, 0,11 ммоль), HATU (14 мг, 0,04 ммоль) і DIPEA (0,025 мл, 0,15 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 2 год. і розбавляли за допомогою DMSO. Залишок очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod SFC-C (градієнт: 20-25 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (37 мг, 79 %). HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₁H₂₀N₅O₃S: 422,1282, знайдені значення: 422,1286; ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 9,17 (t, 1H), 8,98 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,04 (dd, 1H), 7,62 (d, 1H), 5,33 (dd, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,41-4,26 (m, 2H), 3,46-3,32 (m, перекривається з піком розчинника), 2,48 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).

Приклад 216. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідін-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)хінолін-4-карбоксамід



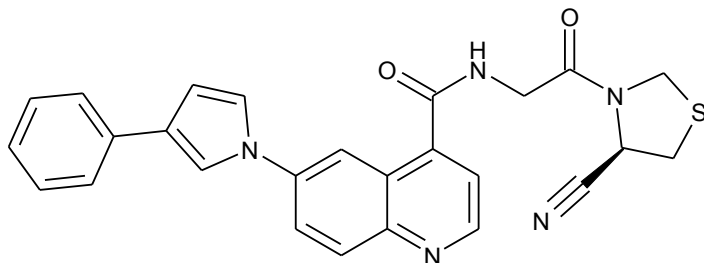
DIPEA (0,98 мл, 5,6 ммоль) додавали в розчин 6-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 403 (60 мг, 0,22 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (56 мг, 0,27 ммоль), і HATU (102 мг, 0,27 ммоль) у DMF (2 мл). Реакційну суміш перемішували за к. т. протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли за допомогою DCM (15 мл) і промивали за допомогою насич. розчину NaHCO₃ (8 мл, водн.), пропускали через фазорозділювач і концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod F (градієнт: 5-95 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (57 мг, 60 % за дві стадії). HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₁H₂₀N₅O₃S: 422,1282, знайдені значення: 422,1298; ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 9,17 (t, 1H), 9,01 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 5,33 (dd, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,32 (qd, 2H), 3,42-3,34 (m, перекривається з піком розчинника), 2,54 (s, 6H).

Приклад 217. (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(2-феніл-1H-імідазол-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



TEA (133 мкл, 0,95 ммоль) додавали в суспензію 6-(2-феніл-1H-імідазол-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 404 (30 мг, 0,10 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (30 мг, 0,14 ммоль), EDC (91 мг, 0,48 ммоль) і HOBT (64 мг, 0,48 ммоль) у MeCN (3 мл) і EtOAc (3 мл). Реакційну суміш перемішували при 50 °C протягом 2 год. і потім концентрували за зниженого тиску. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc (60 мл) і насич. розчину NaHCO₃ (30 мл, водн.), екстрагували за допомогою EtOAc (5×75 мл). Об'єднані органічні шари промивали за допомогою H₂O (3×25 мл), висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod C (градієнт: 5-35 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,023 г, 52 %) у вигляді сірої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₅H₂₁N₆O₂S: 469,1442, знайдені значення: 469,1450; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,20-9,00 (m, 2H), 8,41 (d, 1H), 8,14-8,04 (m, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,61-7,51 (m, 2H), 7,38-7,20 (m, 6H), 5,32 (dd, 1H), 4,85 (d, 1H), 4,68 (d, 1H), 4,28 (d, 2H), 3,37-3,33 (m, перекривається з піком розчинника).

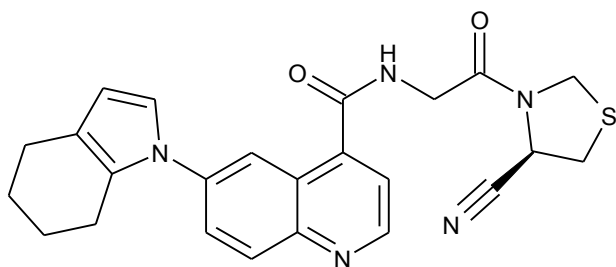
Приклад 218. (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(3-феніл-1H-пірол-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



DIPEA (417 мкл, 2,39 ммоль) додавали в суспензію 6-(3-феніл-1H-пірол-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 405 (150 мг, 0,48 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (149 мг, 0,72 ммоль), EDC (183 мг, 0,95 ммоль) і HOBT (129 мг, 0,95 ммоль) у MeCN (5 мл) і EtOAc (5 мл). Реакційну суміш перемішували при 50 °C протягом 2 год. і потім концентрували за зниженого тиску. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc (25 мл) і промивали за допомогою H₂O (3×10 мл). Органічний

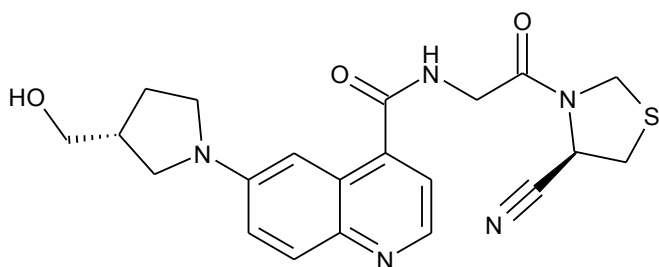
шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної TLC (DCM: MeOH; 10:1) і додатково очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod C (градієнт: 40-60 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,105 г, 47 %) у вигляді сірої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрах. для $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: 468,1488, знайденіе значення: 468,1496; ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 9,24 (t, 1H), 8,93 (d, 1H), 8,77-8,65 (m, 1H), 8,31-8,14 (m, 3H), 7,76-7,68 (m, 3H), 7,58 (d, 1H), 7,49-7,25 (m, 2H), 7,19 (t, 1H), 6,84-6,76 (m, 1H), 5,40 (dd, 1H), 4,94 (d, 1H), 4,74 (d, 1H), 4,55-4,23 (m, 2H), 3,52-3,37 (m, перекривається з піком розчинника).

Приклад 219. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



DIPEA (394 мкл, 2,26 ммоль) додавали в суспензію 6-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 406 (50 мг, 0,15 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (47 мг, 0,23 ммоль), EDC (144 мг, 0,75 ммоль) і HOBT (102 мг, 0,75 ммоль) у MeCN (4 мл) і EtOAc (4 мл). Реакційну суміш перемішували при 50 °C протягом 2 год. і потім концентрували за зниженого тиску. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc (60 мл) і насич. розчину NaHCO_3 (30 мл, водн.), екстрагували за допомогою EtOAc (5×50 мл). Об'єднані органічні шари промивали за допомогою H_2O (3×20 мл), водні шари об'єднували й екстрагували за допомогою EtOAc (3×20 мл) і всі органічні шари об'єднували, висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod C (градієнт: 40-60 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,020 г, 30 %) у вигляді білої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрах. для $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: 446,1646, знайденіе значення: 446,1636; ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 9,25-9,10 (m, 1H), 8,97 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,61 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,04 (d, 1H), 5,30 (dd, 1H), 4,87 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,40-4,20 (m, 2H), 3,38-3,35 (m, перекривається з піком розчинника), 2,80-2,52 (m, перекривається з піком розчинника), 1,78-1,66 (m, 4H).

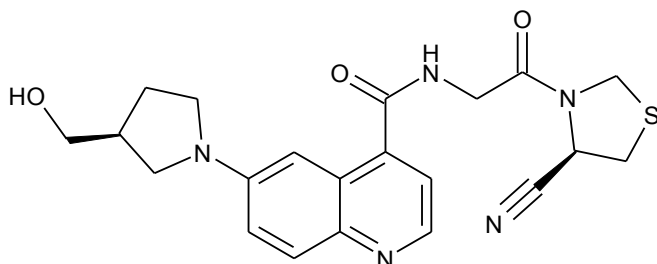
Приклад 220. N-(2-((R)-4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((R)-3-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



DIPEA (192 мкл, 1,10 ммоль) додавали в суспензію (R)-6-(3-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 408 (100 мг, 0,37 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (76 мг, 0,37 ммоль), T3P (50 % в EtOAc, 934 мг, 1,47 ммоль) у MeCN (5 мл) і EtOAc (5 мл). Реакційну суміш перемішували при 20 °C протягом 5 год. і потім концентрували за зниженого тиску. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc (100 мл), промивали за допомогою H_2O (50 мл) і сольового розчину (50 мл). Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod C (градієнт: 1-25 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,027 г, 17 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрах. для $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$: 426,1594, знайденіе значення: 426,1580; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,92 (t, 1H), 8,56 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,20 (d,

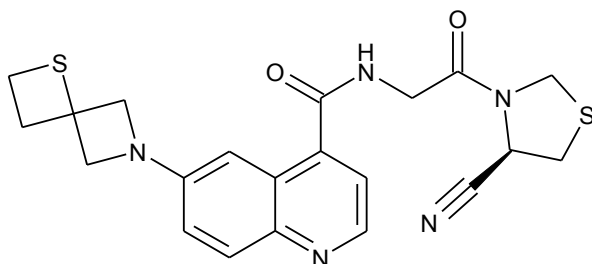
1H), 5,32 (dd, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,77-4,68 (m, 2H), 4,30 (d, 2H), 3,53-3,32 (m, перекривається з піком розчинника), 3,15 (dd, 1H), 2,50-2,42 (m, перекривається з піком розчинника), 2,14-2,02 (m, 1H), 1,86-1,73 (m, 1H).

Приклад 221. N-(2-((R)-4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((S)-3-(гідроксиметил)-піролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



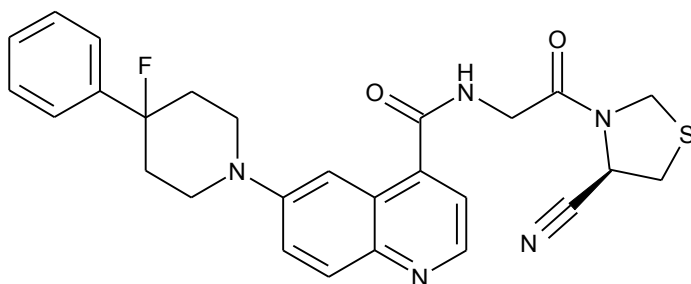
DIPEA (231 мкл, 1,32 ммоль) додавали в суспензію (S)-6-(3-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 410 (120 мг, 0,44 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (92 мг, 0,44 ммоль), ТЗР (50 % в EtOAc, 1,12 г, 1,76 ммоль) у MeCN (5 мл) і EtOAc (5 мл). Реакційну суміш перемішували при 20 °C протягом 5 год. і потім концентрували за зниженого тиску. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc (100 мл), промивали за допомогою H₂O (25 мл) і сольового розчину (25 мл). Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod C (градієнт: 5-23 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,032 г, 17 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₁H₂₄N₅O₃S: 426,1594, знайдене значення: 426,1596; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,92 (t, 1H), 8,56 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 5,32 (dd, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,80-4,65 (m, 2H), 4,30 (d, 2H), 3,50-3,32 (m, перекривається з піком розчинника), 3,15 (dd, 1H), 2,50-2,42 (m, перекривається з піком розчинника), 2,14-2,02 (m, 1H), 1,86-1,73 (m, 1H).

Приклад 222. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(1-тіа-6-азаспіро[3.3]гептан-6-іл)хінолін-4-карбоксамід



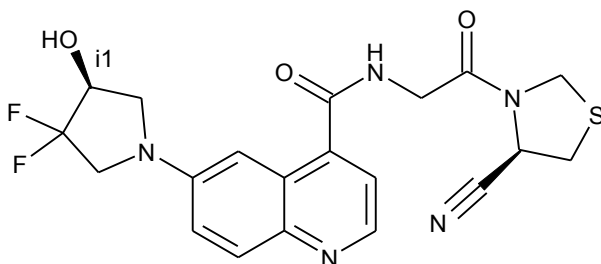
DIPEA (198 мкл, 1,13 ммоль) додавали в суспензію 6-(1-тіа-6-азаспіро[3.3]гептан-6-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 412 (65 мг, 0,23 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (94 мг, 0,45 ммоль), EDC (131 мг, 0,68 ммоль) і HOBT (92 мг, 0,68 ммоль) у MeCN (5 мл) і EtOAc (5 мл). Реакційну суміш перемішували при 50 °C протягом 2 год. і потім концентрували за зниженого тиску. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc (80 мл) і насич. розчину NaHCO₃ (30 мл, водн.), екстрагували за допомогою EtOAc (5×75 мл). Об'єднані органічні шари промивали за допомогою H₂O (3×50 мл), висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod B (градієнт: 26-46 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,055 г, 55 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₁H₂₂N₅O₂S₂: 440,1210, знайдене значення: 440,1218; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,94 (t, 1H), 8,62 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,09 (dd, 1H), 5,51-5,29 (m, 1H), 4,88 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,33-4,18 (m, 4H), 4,08 (d, 2H), 3,41-3,36 (m, перекривається з піком розчинника), 3,22-3,00 (m, 4H).

Приклад 223. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(4-фтор-4-фенілпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



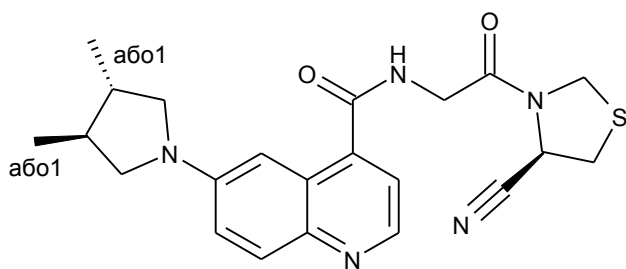
DIPEA (274 мкл, 1,57 ммоль) додавали в суспензію 6-(4-фтор-4-фенілпіперидин-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 415 (110 мг, 0,31 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (98 мг, 0,47 ммоль), EDC (120 мг, 0,63 ммоль) і HOBT (85 мг, 0,63 ммоль) у MeCN (5 мл) і EtOAc (5 мл). Реакційну суміш перемішували при 50 °C протягом 2 год. і потім концентрували за зниженого тиску. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc (25 мл), промивали за допомогою H₂O (2×15 мл), висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod B (градієнт: 59-66 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,060 г, 38 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₇H₂₇FN₅O₂S: 504,1864, знайдене значення: 504,1872; ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 8,67 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,50-7,25 (m, 5H), 5,33 (dd, 1H), 4,88-4,68 (m, перекривається з піком розчинника), 4,41 (d, 2H), 4,17-3,99 (m, 2H), 3,58-3,33 (m, перекривається з піком розчинника), 2,48-2,03 (m, 4H).

Приклад 224. N-(2-((R)-4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((RS)-3,3-дифтор-4-гідроксипіролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



TEA (142 мкл, 1,02 ммоль) додавали в суспензію рас-(R)-6-(3,3-дифтор-4-гідроксипіролідин-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 417 (100 мг, 0,34 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (71 мг, 0,34 ммоль), EDC (98 мг, 0,51 ммоль) і HOBT (69 мг, 0,51 ммоль) у MeCN (5 мл) і EtOAc (5 мл). Реакційну суміш перемішували при 20 °C протягом 16 год., розбавляли за допомогою EtOAc (75 мл), промивали за допомогою насич. розчину NaHCO₃ (3×25 мл, водн.), H₂O (20 мл), сольового розчину (20 мл), висушували над Na₂SO₄, фільтрували й концентрували за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod C (градієнт: 5-30 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,055 г, 35 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₀H₂₀F₂N₅O₃S: 448,1250, знайдене значення: 448,1242; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,00 (t, 1H), 8,64 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,38-7,30 (m, 2H), 6,17 (d, 1H), 5,33 (dd, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,40 (brs, 1H), 4,34-4,27 (d, 2H), 3,98-3,75 (m, 3H), 3,49-3,33 (m, перекривається з піком розчинника).

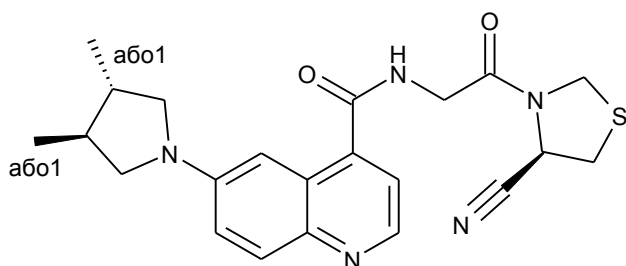
Приклад 225. N-(2-((R)-4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((3R*,4R*)-3,4-диметилпіролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід, ізомер 1



Ізомер 1

Приклад 226. N-(2-((R)-4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-((3R*,4R*)-3,4-диметилпіролідин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід, ізомер 2

5



Ізомер 2

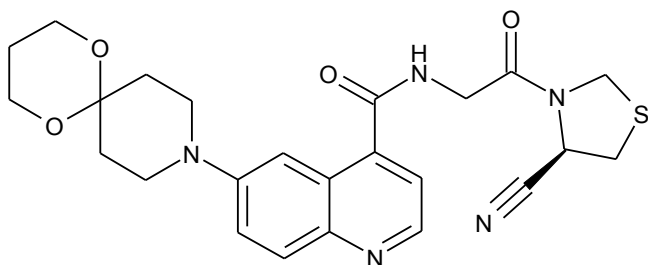
DIPEA (1,17 мл, 6,70 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії гас-6-((3R,4R)-3,4-диметилпіролідин-1-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 419 (410 мг, 0,67 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (209 мг, 1,00 ммоль), і HATU (762 мг, 2,01 ммоль) у MeCN (5 мл) і EtOAc (5 мл). Реакційну суміш перемішували при 4 °C протягом 15 год. і потім концентрували за зниженого тиску. Залишок розчиняли за допомогою суміші насич. розчину NaHCO₃ (50 мл, водн.) і EtOAc (100 мл). Водн. шар екстрагували за допомогою EtOAc (3×100 мл). Органічні шари об'єднували й промивали за допомогою H₂O (3×75 мл). Водн. шари об'єднували й екстрагували за допомогою EtOAc (4×25 мл). Усі органічні шари об'єднували, висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали. Залишок очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod F (градієнт: 25-40 %). Ізомери розділяли за допомогою препаративної хіральної HPLC на колонці CHIRAL ART Cellulose-SB (5 мкм, внутр. діам. 250×20 мм) із застосуванням ізократичного прогону 50 % MeOH у MTBE (0,5 % 2 M NH₃ у MeOH) як рухомої фази й зі швидкістю потоку 20 мл/хв.;

перша елюйована сполука з одержанням указаної в заголовку сполуки, ізомеру 1, прикладу 225 (0,088 г, 37 %), у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₂H₂₆N₅O₂S: 424,1802, знайдені значення: 424,1798; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,90 (t, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,30-7,06 (m, 2H), 5,40-5,22 (m, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,28 (d, 2H), 3,62 (dd, 2H), 3,42-3,33 (m, перекривається з піком розчинника), 2,98 (t, 2H), 2,00-1,78 (m, 2H), 1,08 (d, 6H);

і друга елюйована сполука з одержанням указаної в заголовку сполуки, ізомеру 2, прикладу 226 (0,088 г, 37 %), у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₂H₂₆N₅O₂S: 424,1802, знайдені значення: 424,1808; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,91 (t, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,29-7,09 (m, 2H), 5,40-5,27 (m, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,40-4,20 (m, 2H), 3,70-3,53 (m, 2H), 3,45-3,34 (m, перекривається з піком розчинника), 2,98 (t, 2H), 2,00-1,78 (m, 2H), 1,08 (d, 6H).

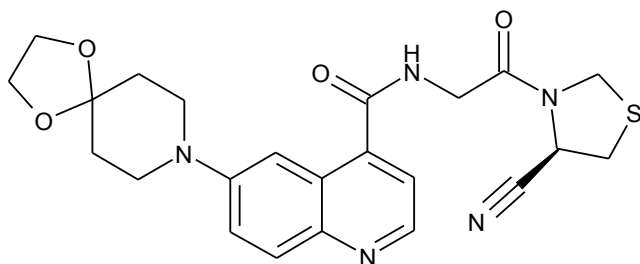
Приклад 227. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(1,5-діокса-9-азаспіро[5.5]ундекан-9-іл)хінолін-4-карбоксамід

35



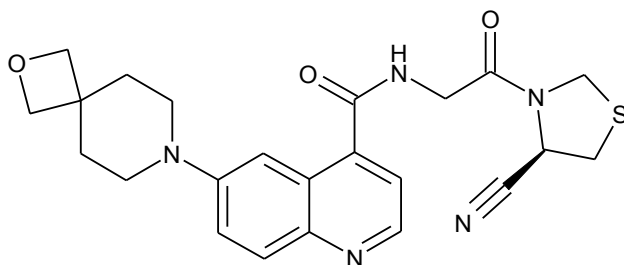
DIPEA (586 мкл, 3,36 ммоль) додавали в розчин 6-(1,5-діокса-9-азаспіро[5.5]ундекан-9-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 424 (220 мг, 0,67 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (209 мг, 1,01 ммоль), HOBt (272 мг, 2,01 ммоль) і EDC (386 мг, 2,01 ммоль) у MeCN (10 мл) і EtOAc (10 мл) при 15 °С. Реакційну суміш перемішували при 40 °С протягом 3 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску й залишок розбавляли за допомогою насич. розчину NaHCO₃ (водн., 200 мл). Водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc (3×200 мл) і об'єднаний органічний шар промивали водою (3×50 мл), висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod T (градієнт: 14-47 %), з одержанням 5
10
15
указаної в заголовку сполуки (0,157 г, 49 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₄H₂₈N₅O₄S: 482,1856 знайдене значення: 482,1854; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,99 (t, 1H), 8,66 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,74-7,63 (m, 2H), 7,39 (d, 1H), 5,33 (dd, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,30 (dd, 2H), 3,87 (t, 4H), 3,45-3,34 (m, перекривається з піком розчинника), 1,98-1,90 (m, 4H), 1,63 (p, 2H).

Приклад 228. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(1,4-діокса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл)хінолін-4-карбоксамід

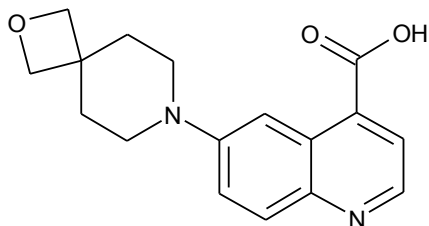


DIPEA (351 мкл, 2,01 ммоль) додавали в розчин 6-(1,4-діокса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 426 (126 мг, 0,40 ммоль), гідрохлориду (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (125 мг, 0,60 ммоль), HOBt (544 мг, 4,02 ммоль) і EDC (771 мг, 4,02 ммоль) у MeCN (6,0 мл) і EtOAc (6,0 мл) при 15 °С. Реакційну суміш перемішували при 15 °С протягом 16 год. в атмосфері N₂ (газ). Розчинник видаляли за зниженого тиску й залишок розбавляли за допомогою насич. розчину NaHCO₃ (водн., 250 мл). Водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc (3×250 мл) і об'єднаний органічний шар промивали водою (3×50 мл), висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod C (градієнт 12-22 %), з одержанням 25
30
35
указаної в заголовку сполуки (0,065 г, 34 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₃H₂₆N₅O₄S: 468,1705 знайдене значення: 468,1723; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,03 (t, 1H), 8,67 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,78-7,64 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 5,33 (dd, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,30 (d, 2H), 3,92 (s, 4H), 3,56-3,45 (m, 4H), 3,41-3,25 (m, перекривається з піком розчинника), 1,76 (dd, 4H).

Приклад 229. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(2-окса-7-азаспіро[3.5]нонан-7-іл)хінолін-4-карбоксамід



Стадія а) 6-(2-Окса-7-азаспіро[3.5]нонан-7-іл)хінолін-4-карбонова кислота



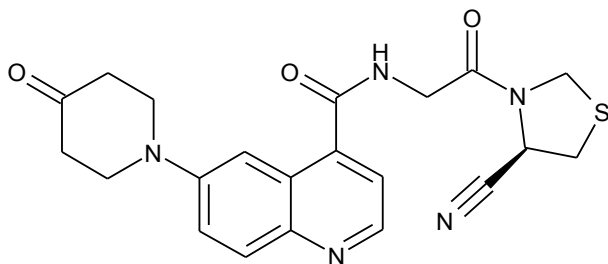
5

NaOH (88 мг, 2,19 ммоль) додавали в розчин метил-6-(2-окса-7-азаспіро[3.5]нонан-7-іл)хінолін-4-карбоксилату, проміжної сполуки 427 (137 мг, 0,44 ммоль), у MeOH (9,0 мл) і воді (3,0 мл) і реакційну суміш перемішували при 15 °С протягом 2 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску. Залишок розбавляли водою (20 мл) і pH доводили до 3 за допомогою водн. розчину HCl (1 М). Водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc (10 × 50 мл) і об'єднаний органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,55 г) у вигляді неочищеної оранжевої твердої речовини; MS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ 299,05.

Стадія б) (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(2-окса-7-азаспіро[3.5]нонан-7-іл)хінолін-4-карбоксамід

DIPEA (754 мкл, 4,32 ммоль) додавали в 6-(2-окса-7-азаспіро[3.5]нонан-7-іл)хінолін-4-карбонову кислоту зі стадії а) (541 мг, 0,43 ммоль), гідрохлорид (R)-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжну сполуку 4 (134 мг, 0,65 ммоль), HOBt (583 мг, 4,32 ммоль) і EDC (827 мг, 4,32 ммоль) у MeCN (5 мл) і EtOAc (5 мл) при 15 °С. Реакційну суміш перемішували при 15 °С протягом 16 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску й залишок розбавляли за допомогою насич. розчину NaHCO₃ (водн., 250 мл). Водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc (3×250 мл) і об'єднаний органічний шар промивали водою (3×50 мл), висушували над Na₂SO₄, фільтрували й випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod R (градієнт: 15-35 %), з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,171 г, 88 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд [M+H]⁺ розрах. для C₂₃H₂₆N₅O₃S: 452,1750, знайдене значення: 452,1724; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,99 (t, 1H), 8,67 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,71-7,62 (m, 2H), 7,39 (d, 1H), 5,33 (dd, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,31 (s, 4H), 4,30 (dd, 2H), 3,40-3,27 (m, перекривається з піком розчинника), 1,96-1,89 (m, 4H).

Приклад 230. (R)-N-(2-(4-Ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-(4-оксопіперидин-1-іл)хінолін-4-карбоксамід



DIPEA (189 мкл, 1,08 ммоль) додавали в розчин 6-(1,5-діокса-9-азаспіро[5.5]ундекан-9-іл)хінолін-4-карбонової кислоти, проміжної сполуки 424 (71 мг, 0,22 ммоль), танол аміном ®-3-гліцилтіазолідин-4-карбонітрилу, проміжної сполуки 4 (67 мг, 0,32 ммоль), HOBt (292 мг, 2,16 ммоль) і EDC (415 мг, 2,16 ммоль) у MeCN (5 мл) і EtOAc (5 мл) при 15 °С. Реакційну суміш

перемішували при 50 °C протягом 2 год. Розчинник видаляли за зниженого тиску й залишок розбавляли за допомогою насич. Розчину NaHCO_3 (водн., 200 мл). Водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc (3×200 мл) і об'єднаний органічний шар промивали водою (3×50 мл), висушували над Na_2SO_4 , фільтрували й випарювали за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC, PrepMethod X (градієнт: 14-24 %). Збирали фракції, що містять продукт, і випарювали та залишок ліофілізували із суміші вода/MeCN (×3) з одержанням указаної в заголовку сполуки (57 мг, 61 %) у вигляді жовтої твердої речовини; HRMS (ESI) маса/заряд $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрах. Для $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$: 424,1438 знайдене значення: 424,1450; ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,02 (t, 1H), 8,68 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 5,32 (dd, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,37-4,24 (m, 2H), 3,82 (t, 4H), 3,50-3,34 (m, перекривається з піком розчинника), 2,49-2,46 (m, перекривається з піком розчинника).

D. Біологічні дані

Білок hFAP, що застосовується в прикладах, або одержували з комерційних джерел, або одержували в клітинах комах у вигляді рекомбінантного hFAP (Gp67-6HN-TEV-FAP(M39-A757) з MW, що становить 89086,7 Да, або cd33-FAP (27-757)-6His із MW, що становить 85926 Да). Рекомбінантний білок hFAP секретували з клітин Sf21 у середовищі, очищали за допомогою афінної (періодичний режим, смола Ni excel, ÄKTA, GE Healthcare) і ексклюзійної хроматографії (Superdex200, ÄKTA, GE Healthcare), концентрували до 19,5 мг/мл, одразу ж заморожували в рідкому N_2 і зберігали при -80 °C.

Приклад 231. Аналізи інгібування і зв'язування FAP

A. Аналіз інгібування hFAP

Сполуки досліджували за допомогою біохімічного аналізу інгібування із застосуванням ферменту hFAP за FAC, що становить 0,24 нМ (Proteros, 38-760 (PR-0071)), і субстрату Ala-Pro-AMC (ARI-3144) за FAC, що становить 20 мкМ. Застосовували 384-лункові чорні планшети з малим об'ємом лунок (Greiner № 784076). Додавали 4 мкл розчину ферменту (100 мМ Трис HCl, 100 мМ NaCl, 0,05 % Chaps, pH 7,4) в концентрації, що становить 0,48 нМ, до 40 нл сполук (у DMSO) за значення CR, що відповідає 10, серії 3-кратного розведення з FAC, що становить 50 мкМ. Планшети інкубували протягом 15 хв. за к. Т. у темряві. У кожен лунку додавали 4 мкл розчину субстрату (100 мМ Трис HCl, 100 мМ NaCl, 0,05 % Chaps, pH 7,4) в концентрації, що становить 40 мкМ. Планшети центрифугували при 1000 об./хв. та танкубували протягом 30 хв. за к. Т. у темряві. Планшети зчитували на рідері PHERAstar® зі збудженням при 340 нм і випромінюванням при 460 нм. Дані аналізували в Genedata Screener®. Значення IC_{50} визначали шляхом нанесення на графік % інгібування залежно від log концентрації сполуки й із застосуванням моделі відповіді залежно від дози для однієї ділянки. Необроблені сигнали даних нормалізували із застосуванням 0,5 % DMSO як 0 % контролю й еталонної сполуки А (тобто (S)-N-(2-(2-ціано-4,4-дифторпіролідін-1-іл)-2-оксоетил)хінолін-4-карбоксаміду, як описано в J. Med. Chem. 2014, 57, 3053) за концентрації, що становить 50 мкМ, як 100 % контролю інгібітора. Дані щодо досліджуваних сполук наведені в таблиці 1.

В Аналіз інгібування hFAP (стійкі зв'язувальні речовини)

Сполуки досліджували за допомогою біохімічного аналізу інгібування із застосуванням ферменту білка активації фібробластів людини альфа (hFAP) за FAC, що становить 2,4 пМ (Proteros, 38-760 (PR-0071)), і субстрату Ala-Pro-AMC (ARI-3144) за FAC, що становить 20 мкМ. Застосовували 384-лункові чорні планшети з малим об'ємом лунок (Greiner № 784076). Додавали 4 мкл розчину ферменту (100 мМ Трис HCl, 100 мМ NaCl, 0,05 % Chaps, pH 7,4) в концентрації, що становить 4,8 пМ, до 40 нл сполук (у DMSO) за значення CR, що відповідає 10, серії 3-кратного розведення з FAC, що становить 50 нМ. Планшети інкубували протягом 15 хв. за к. Т. у темряві. У кожен лунку додавали 4 мкл розчину субстрату (100 мМ Трис HCl, 100 мМ NaCl, 0,05 % Chaps, pH 7,4) в концентрації, що становить 40 мкМ. Планшети центрифугували при 1000 об./хв. та танкубували протягом 2,5 год. за к. Т. у темряві. Планшети зчитували на рідері PHERAstar® зі збудженням при 340 нм і випромінюванням при 460 нм. Дані аналізували в Genedata Screener®. Значення IC_{50} визначали шляхом нанесення на графік % інгібування залежно від log концентрації сполуки й із застосуванням моделі відповіді залежно від дози для однієї ділянки. Необроблені сигнали даних нормалізували із застосуванням 0,5 % DMSO як 0 % контролю й еталонної сполуки А (тобто (S)-N-(2-(2-ціано-4,4-дифторпіролідін-1-іл)-2-оксоетил)хінолін-4-карбоксаміду, як описано в J. Med. Chem. 2014, 57, 3053) за концентрації, що становить 50 мкМ, як 100 % контролю інгібітора. Дані щодо досліджуваних сполук наведені в таблиці 1.

С. Аналіз зв'язування hFAP

Сполуки досліджували за допомогою аналізу прямого зв'язування із застосуванням 8K біосенсора для поверхневого плазмонного резонансу (GE Healthcare) при 20 °C. Імобілізацію

hFAP (M39-A757) на сенсорному чипі CMD200M (Xantec) проводили із застосуванням процедури стандартної реакції сполучення амінів у буфері для іммобілізації (10 мМ HEPES, 150 мМ NaCl, 0,05 % Tween 20, pH 7,4). Поверхню промивали за допомогою 10 мМ NaOH, 1 М NaCl перед активуванням за допомогою суміші EDC/NHS (GE Healthcare) з подальшою іммобілізацією hFAP (у 10 мМ ацетату, pH 5,0). Зрештою, поверхню деактивували етанол танолю аміномі іммобілізації hFAP становили близько 4000-6000 RU. Еталонну точку обробляли як описано, виключаючи ін'єкцію hFAP. Серії концентрацій сполуки вводили в іммобілізований білок у зростаючих концентраціях (2-500 нМ) із застосуванням кінетики одиночного циклу в рухомому буфері (20 мМ Трис, 150 мМ NaCl, 0,05 % Tween 20, 1 % DMSO, pH 7,4). Моделі взаємодії піддавали глобальній апроксимації до експериментальних слідових кількостей, забезпечуючи визначення K_{on} , K_{off} і K_d . Дані щодо досліджуваних сполук наведені в таблиці 1.

ТАБЛИЦЯ 1

Приклад	Аналіз інгібування hFAP, IC_{50} (нМ) ¹	Аналіз інгібування hFAP (стійкі зв'язувальні речовини), IC_{50} (нМ) ²	Аналіз зв'язування hFAP, K_d (нМ) ³	Аналіз зв'язування hFAP, $k_{(on)}$ (М ⁻¹ с ⁻¹) ³	Аналіз зв'язування hFAP, $k_{(off)}$ (1/с) ³
1		0,099	0,18	730000	0,00014
2		0,52	9,5	410000	0,0038
3	0,24	0,13	0,095	4100000	0,00040
4		0,058	0,079	1200000	0,000094
5		0,060	0,049	Н. д.	Н. д.
6		0,51	0,38	40000000000	18
7		0,16	0,10	740000	0,000075
8		0,063	0,032	1300000	0,000034
9		0,25	0,66	1200000	0,00076
10		0,054	0,15	370000	0,000056
11		0,057	0,044	Н. д.	Н. д.
12		0,065	0,038	1900000	0,000064
13		0,041	0,014	9200000	0,000076
14		0,080	0,050	1300000	0,000064
15		0,12	0,11	490000	0,000046
16		0,11	0,054	740000	0,000041
17	0,22	0,085	0,015	8300000	0,00012
18	0,19	0,047	0,068	1400000	0,000059
19	0,66	0,38	0,15	430000	0,000066
20	0,74	0,43	0,030	4200000	0,00012
21	0,29	0,11	0,066	3000000	0,00020
22	0,34	0,12	0,050	940000	0,000047
23	0,31	0,20	0,085	2100000	0,00018
24	0,27	0,20	0,0094	25000000	0,00048
25	0,41	0,30	0,076	1400000	0,00011
26	0,31	0,10	0,056	1300000	0,000065
27	0,29	0,11	0,024	1100000	0,000026
28	0,26	0,10	0,11	1100000	0,00011
29	0,13	0,055	0,057	1100000	0,000061
30	0,28	0,12	0,042	5200000	0,00022
31	0,22	0,10	0,031	9700000	0,00024
32	0,30	0,16	0,022	1300000	0,000029
33	0,34	0,27	0,059	1100000	0,000052
34	0,27	0,22	0,057	2200000	0,000082
35	0,47	0,17	0,10	900000	0,00010
36	0,24	0,084	0,053	3000000	0,000090
37	0,22	0,19	0,028	1000000	0,000030
38		0,10	0,11	520000	0,000078

ТАБЛИЦЯ 1

Приклад	Аналіз інгібування hFAP, IC ₅₀ (нМ) ¹	Аналіз інгібування hFAP (стійкі зв'язувальні речовини), IC ₅₀ (нМ) ²	Аналіз зв'язування hFAP, K _d (нМ) ³	Аналіз зв'язування hFAP, k _(on) (М ⁻¹ с ⁻¹) ³	Аналіз зв'язування hFAP, k _(off) (1/с) ³
39	0,28	0,10	0,040	4900000	0,00016
40	0,24	0,065	0,043	1300000	0,000046
41	0,33	0,16	0,093	680000	0,000064
42		0,053	0,030	1800000	0,000054
43		0,045	0,0061	3200000	0,000019
44	0,22	0,074	0,042	1700000	0,000072
45	0,20	0,14	0,048	5400000	0,00018
46	0,29	0,082	0,020	3000000	0,000062
47	0,22	0,20	0,031	5600000	0,00016
48	0,29	0,11	0,067	1400000	0,000089
49	0,19	0,041	0,020	8800000	0,00017
50	0,34	0,069	0,071	Н. д.	Н. д.
51	0,21	0,064	0,021	5600000	0,00011
52	0,20	0,045	0,044	6800000	0,00019
53	0,27	0,18	0,074	680000	0,000050
54	0,22	0,062	0,045	6200000	0,00023
55	0,25	0,083	0,036	6700000	0,00025
56	0,44	0,19	0,14	540000	0,00011
57	0,26	0,098	0,022	8000000	0,00018
58	0,23	0,076	0,016	8800000000	0,091
59	0,27	0,061	0,087	2600000	0,00019
60	0,22	0,14	0,099	1700000	0,00017
61	0,21	0,060	0,062	Н. д.	Н. д.
62	0,25	0,058	0,12	710000	0,000085
63	0,33	0,19	0,030	4100000	0,000059
64	0,28	0,085	0,12	1300000	0,00015
65	0,28	0,17	0,055	6700000	0,00047
66		0,077	0,035	26000000	0,00022
67	0,37	0,084	0,012	4900000	0,000046
68	0,37	0,10	0,11	1000000	0,00011
69	0,29	0,070	0,070	1400000	0,000093
70		0,12	0,022	5400000	0,00014
71	0,22	0,068	0,050	Н. д.	Н. д.
72		0,079	0,026	5200000	0,00016
73		0,13	0,066	2400000	0,00016
74		0,094	0,14	1100000	0,00016
75		0,050	0,0063	2300000	0,000024
76		0,080	0,051	1000000	0,000052
77		0,051	0,014	4800000	0,000066
78		0,097	0,12	880000	0,00010
79		0,043	0,018	16000000	0,00012
80		0,10	0,036	2400000	0,000088
81		0,13	0,044	1400000	0,000063
82		0,11	0,052	1400000	0,000071
83		0,082	0,039	1700000	0,000064
84		0,074	0,12	1200000	0,00011
85		0,087	0,032	4000000	0,00011
86		0,074	0,081	730000	0,000058
87	0,40	0,11	0,039	2800000	0,00011
88	0,31	0,074	0,082	4200000	0,00034

ТАБЛИЦЯ 1

Приклад	Аналіз інгібування hFAP, IC ₅₀ (нМ) ¹	Аналіз інгібування hFAP (стійкі зв'язувальні речовини), IC ₅₀ (нМ) ²	Аналіз зв'язування hFAP, K _d (нМ) ³	Аналіз зв'язування hFAP, k _(on) (М ⁻¹ с ⁻¹) ³	Аналіз зв'язування hFAP, k _(off) (1/с) ³
89		0,096	0,053	3600000	0,00015
90	0,75	0,35	0,38	480000	0,00010
91		0,088	0,072	3200000	0,00021
92		0,074	0,047	2200000	0,00011
93		0,091	0,047	1800000	0,000080
94		0,071	0,074	1900000	0,000099
95		0,16	0,024	2900000	0,000056
96		0,17	0,067	4000000	0,00022
97		0,23	0,11	690000	0,000076
98	0,27	0,11	0,0088	1600000	0,000015
99		0,12	0,11	2100000	0,00020
100	0,50	0,27	0,73	3000000	0,0022
101	0,38	0,35	0,034	740000	0,000025
102	0,21	0,066	0,046	2000000	0,000080
103	0,31	0,11	0,033	3000000	0,00010
104	0,21	0,081	0,020	3000000	0,000061
105	0,37	0,088	0,082	890000	0,000068
106	0,23	0,080	0,075	1800000	0,00014
107	0,64	0,21	0,083	1900000	0,00016
108	0,28	0,12	0,038	1400000	0,000050
109		1,2	8,5	1200000	0,0099
110		0,054	0,019	2200000	0,000050
111		0,064	0,055	1800000	0,000096
112		0,20	0,31	440000	0,00014
113	0,25	0,12	0,031	1500000	0,000045
114		0,072	0,062	Н. д., Н. д.	Н. д., Н. д.
115		0,040	0,11	Н. д., Н. д.	Н. д., Н. д.
116		0,16	0,15	7900000	0,0012
117		0,061	0,060	Н. д., Н. д.	Н. д., Н. д.
118		0,10	0,17	Н. д.	Н. д.
119		0,16	0,39	610000	0,00031
120		0,15	0,13	Н. д.	Н. д.
121		0,15	0,012	1100000	0,000016
122		0,049	0,033	1300000	0,000043
123	0,25	0,083	0,14	3000000	0,00042
124	0,24	0,055	0,094	3000000	0,00028
125	0,21	0,046	0,048	3000000	0,00014
126	0,32	0,081	0,11	1800000	0,00021
127	0,38	0,16	0,34	6000000	0,0020
128	0,45	0,24	0,15	5400000	0,00066
129	0,20	0,041	0,087	1400000	0,00012
130		0,19	0,18	440000	0,000078
131		0,12	0,033	1800000	0,00014
132		0,41	0,52	270000	0,00014
133		0,10	0,066	1200000	0,000073
134		0,13	0,13	620000	0,000080
135		0,11	0,013	1700000	0,000023
136		0,061	0,036	2000000	0,000050
137		0,11	0,013	9500000	0,000098
138		0,047	0,028	2500000	0,000075

ТАБЛИЦЯ 1

Приклад	Аналіз інгібування hFAP, IC ₅₀ (нМ) ¹	Аналіз інгібування hFAP (стійкі зв'язувальні речовини), IC ₅₀ (нМ) ²	Аналіз зв'язування hFAP, K _d (нМ) ³	Аналіз зв'язування hFAP, k _(on) (М ⁻¹ с ⁻¹) ³	Аналіз зв'язування hFAP, k _(off) (1/с) ³
139		0,32	0,015	Н. д.	Н. д.
140		0,10	0,064	2600000	0,00016
141		0,059	0,062	1400000	0,000078
142		0,088	0,028	1800000	0,000055
143		0,069	0,036	1600000	0,000057
144		0,081	0,049	9100000	0,00051
145		0,070	0,029	4500000	0,00013
146		0,15	0,12	1400000	0,00017
147		0,067	0,045	2800000	0,00012
148		0,059	0,031	6600000	0,00020
149		0,097	0,0087	4800000	0,000039
150		0,50	0,16	280000	0,000043
151		0,13	0,039	1500000	0,000053
152		0,062	0,013	1000000	0,000014
153		0,11	0,015	5300000	0,000085
154		0,092	0,059	910000	0,000054
155		0,086	0,016	3100000	0,000050
156		0,22	0,056	1200000	0,000066
157		0,37	0,065	1900000	0,00012
158		0,10	0,10	3100000	0,00029
159		0,073	0,039	2100000	0,000092
160		0,050	0,068	1100000	0,000074
161		0,052	0,022	14000000	0,00028
162		0,053	0,018	1900000	0,000028
163		0,079	0,034	Н. д.	Н. д.
164		0,081	0,027	1400000	0,000036
165		0,32	0,051	1200000	0,000063
166	0,34	0,22	0,030	2200000	0,000049
167		0,091			
168		0,16	0,032	1600000	0,000048
169	0,22	0,057	0,16	6200000	0,00096
170	0,24	0,063	0,017	10000000	0,00018
171	0,28	0,13	0,086	1000000	0,000092
172	0,55	0,26	0,036	2400000	0,000076
173	0,27	0,078	0,51	110000	0,000054
174	0,44	0,26	0,13	1900000	0,00024
175	0,34	0,12	0,086	1400000	0,00012
176	0,54	0,087	1,9	120000	0,00022
177	0,29	0,11	0,56	100000	0,000058
178	0,20	0,042	0,053	3100000	0,00017
179		0,048	0,052	3200000	0,00016
180		0,20	1,3	560000	0,00095
181	0,94	0,38	0,16	180000	0,000027
182	0,41	0,19	0,093	250000	0,000042
183	0,33	0,19	0,086	Н. д.	Н. д.
184	0,40	0,22	0,015	950000	0,000014
185	0,23	0,12	0,043	Н. д.	Н. д.
186	0,27	0,10	0,045	Н. д.	Н. д.
187	0,098	0,072	0,070	3100000	0,00022
188	0,28	0,19	0,011	2600000	0,000022

ТАБЛИЦЯ 1

Приклад	Аналіз інгібування hFAP, IC ₅₀ (нМ) ¹	Аналіз інгібування hFAP (стійкі зв'язувальні речовини), IC ₅₀ (нМ) ²	Аналіз зв'язування hFAP, K _d (нМ) ³	Аналіз зв'язування hFAP, k _(on) (М ⁻¹ с ⁻¹) ³	Аналіз зв'язування hFAP, k _(off) (1/с) ³
189		0,056	0,020	2600000	0,000051
190		0,069	0,020	1800000	0,000036
191		0,038	0,022	1500000	0,000033
192		0,051	0,0077	1300000	0,000014
193		0,24	0,16	740000	0,00012
194		0,046	0,066	1100000	0,000068
195		0,39	0,33	190000	0,000061
196	0,19	0,066	0,080	3200000	0,00026
197	0,72	0,42	0,75	88000	0,000066
198		0,056	0,038	2900000	0,00011
199		0,30	0,10	2300000	0,00026
200		0,24	0,090	2500000	0,00023
201		<0,025	0,059	1800000	0,00010
202		0,044	0,043	1600000	0,000070
203		0,26	0,15	440000	0,000063
204		0,067	0,068	850000	0,000058
205	0,27	0,067	0,026	2100000	0,000046
206	0,22	0,065	0,033	Н. д.	Н. д.
207		0,17	0,011	4600000	0,000053
208	0,22	0,11	0,046	5600000	0,00026
209	0,44	0,15	0,020	3200000	0,000042
210	0,44	0,18	0,026	3800000	0,000098
211	0,20	0,10	0,049	5900000	0,00020
212	0,29	0,26	0,10	3300000	0,00034
213	0,18	0,039	0,039	4400000	0,00017
214	0,20	0,079	0,043	2900000	0,000092
215	0,41	0,12	0,095	1800000	0,00017
216	2,4	1,7	0,27	5200000	0,00090
217		0,67	0,71	1800000	0,0013
218		0,068	0,48	670000	0,00032
219		0,11	0,083	2400000	0,00020
220		0,091	0,038	1600000	0,000050
221		0,17	0,0048	8500000	0,000046
222		0,087	0,022	Н. д.	Н. д.
223		0,076	0,010	2500000	0,000026
224		0,073	0,023	3000000	0,000068
225		0,11	0,077	Н. д.	Н. д.
226		0,20	0,044	Н. д.	Н. д.
228		0,087			
229		0,091	0,010	2400000	0,000026
230		0,078			

¹ IC₅₀ наведена після однократного вимірювання (n=1) або у вигляді середнього геометричного значення декількох вимірювань (n=2-3).

² IC₅₀ наведена після однократного вимірювання (n=1) або у вигляді середнього геометричного значення декількох вимірювань (n=2-6).

³ K_d наведена після однократного вимірювання (n=1) або у вигляді середнього геометричного значення декількох вимірювань (n=2-4). k_(on) і k_(off) наведені після однократного вимірювання (n=1) або у вигляді середнього значення декількох вимірювань (n=2-4). NV є недійсним.

D. Аналіз інгібування FAP у плазмі крові

Даний аналіз адаптували зі способу, описаного в прикладі 237, для виявлення активності

ферменту FAP, що зв'язує мішень, у плазмі. Плазму крові (антикоагулянт K2EDTA) застосовували як джерело ферментів: плазма крові людини (об'єднували з AZ Biobank), плазма крові миші (AZ AST Biobank) і плазма крові яванської макаки (BioIVT, № NHP00PLK2FNN, партія CYN222895). Застосовували 384-лункові чорні планшети Fluotrack PS (Greiner 781076).

- 5 Додавали 20 мкл розбавленої плазми крові (розведення плазми крові людини та яванської макаки 1:40, розведення плазми крові миші 1:67) у буфері (PBS, 0,1 % BSA) до 0,6 мкл сполук (у DMSO). Сполуки досліджували із застосуванням значення CR, що відповідає 10, серії 3-кратного розведення з FAC, що становить 500 нМ. На одному й тому самому планшеті
- 10 одержували результат зчитування для флуоресценції холостого розчину. Субстрат, вихідний розчин Ala-Pro-AMC (ARI-3144) (20 мМ у DMSO), розводили у буфері (PBS, 0,1 % BSA) до концентрації, що становить 150 мкМ, і додавали 20 мкл з одержанням FAC, що становить 75 мкМ. Планшети інкубували протягом 40 хв. за к. т. у темряві. Планшети зчитували на рідері Beckman Paradigm® зі збудженням при 360 нм і випромінюванням при 465 нм. Дані аналізували
- 15 в Excel (IDBS XLfit Add-In) із застосуванням моделі відповіді залежно від дози для однієї ділянки (4-параметрична логістична модель). Значення IC_{50} визначали шляхом нанесення на графік % інгібування залежно від $\log$ концентрації сполуки. Необроблені сигнали даних нормалізували із застосуванням 1,5 % DMSO в розбавленій плазмі крові як 0 % контролю і 1,5 % DMSO у буфері (без плазми крові) як 100 % контролю інгібітора. Дані щодо досліджуваних сполук наведені в
- 20 таблиці 2.

ТАБЛИЦЯ 2

Приклад	Плазма крові людини, що містить FAP, IC_{50} (нМ) ¹	Плазма крові миші, що містить FAP, IC_{50} (нМ) ²	Плазма крові яванської макаки, що містить FAP, IC_{50} (нМ) ³
2	8,1	7,3	9,2
8	0,10	0,20	0,20
9	0,60	0,60	0,60
16	0,20	0,40	0,20
24	0,20	0,40	0,30
27	0,20	0,50	0,30
28	0,20	0,50	0,30
50	0,30	0,50	0,30
67	0,36	0,52	0,40
68	0,30	0,50	0,30
69	0,20	0,30	0,20
70	0,20	0,30	0,20
71	0,20	0,20	0,20
72	0,20	0,20	0,20
74	0,20	0,30	0,20
82	0,30	0,40	0,30
88	0,20	0,30	0,20
98	0,20	0,40	0,30
102	0,20	0,20	0,20
112	0,60	0,80	0,50
113	0,20	0,50	0,40
147	0,10	0,20	0,10
151	0,20	0,40	0,30
157	0,30	0,60	0,40
163	0,10	0,20	0,20
166	0,30	0,60	0,30
170	0,30	0,50	
171	0,20	0,30	
172	0,20	0,60	
173	0,10	0,20	
174	0,20	0,40	
175	0,20	0,40	
178	0,10	0,10	

ТАБЛИЦЯ 2

Приклад	Плазма крові людини, що містить FAP, IC ₅₀ (нМ) ¹	Плазма крові миші, що містить FAP, IC ₅₀ (нМ) ²	Плазма крові яванської макаки, що містить FAP, IC ₅₀ (нМ) ³
181	0,30	0,90	0,50
184	0,20	0,60	0,30
195	0,90	1,4	1
196	0,10	0,20	
203	0,40	0,50	0,40
204	0,20	0,30	0,20
205	0,30	0,30	0,30

¹ IC₅₀ наведена після однократного вимірювання (n=1) або у вигляді середнього геометричного значення декількох вимірювань (n=4).

² IC₅₀ наведена після однократного вимірювання (n=1) або у вигляді середнього геометричного значення декількох вимірювань (n=4).

³ IC₅₀ наведена після однократного вимірювання (n=1).

Приклад 232. Аналіз інгібування hPrep

Сполуки досліджували за допомогою біохімічного аналізу інгібування із застосуванням ферменту пролілендопептидази, пролілолігопептидази (hPREP) за FAC, що становить 0,6 нМ (R&D Systems, 4308-SE), і субстрату Z-Gly-Pro-аміно-метилкумарину (Bachem, I-1145) за FAC, що становить 50 мкМ. Застосовували 384-лункові чорні планшети з малим об'ємом лунок (Greiner № 784076). Додавали 4 мкл розчину ферменту (25 мМ Трис HCl, 250 мМ NaCl, 0,01 % Triton X-100, 5 мМ глутатіону, pH 7,5) у концентрації, що становить 1,2 нМ, до 40 нл сполук (у DMSO) за значення CR, що відповідає 10, серії 3-кратного розведення з FAC, що становить 50 мкМ. Планшети інкубували протягом 15 хв. за к. т. у темряві. У кожен лунку додавали 4 мкл розчину субстрату (25 мМ Трис HCl, 250 мМ NaCl, 0,01 % Triton X-100, 5 мМ глутатіону, pH 7,5) в концентрації, що становить 100 мкМ. Планшети центрифугували при 1000 об./хв. та інкубували протягом 20 хв. за к. т. у темряві. Планшети зчитували на рідері PHERAstar® зі збудженням при 340 нм і випромінюванням при 460 нм. Дані аналізували в Genedata Screener®. Значення IC₅₀ визначали шляхом нанесення на графік % інгібування залежно від log концентрації сполуки й із застосуванням моделі відповіді залежно від дози для однієї ділянки. Необроблені сигнали даних нормалізували із застосуванням 0,5 % DMSO як 0 % контролю і еталонної сполуки В (тобто (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-7-метилхінолін-4-карбоксаміду) за концентрації, що становить 50 мкМ, як 100 % контролю інгібітора. Дані щодо досліджуваних сполук наведені в таблиці 3.

ТАБЛИЦЯ 3

Приклад	PREP IC ₅₀ (нМ) ¹	Приклад	PREP IC ₅₀ (нМ) ¹	Приклад	PREP IC ₅₀ (нМ) ¹
1	410	77	470	153	540
2	1700	78	890	154	590
3	690	79	630	155	380
4	1100	80	1500	156	310
5	220	81	1700	157	1200
6	200	82	930	158	560
7	510	83	640	159	280
8	1400	84	710	160	210
9	980	85	720	161	470
10	940	86	360	162	280
11	140	87	760	163	980
12	510	88	1200	164	240
13	380	89	1300	165	670
14	1200	90	1100	166	1700
15	2100	91	260	167	1000
16	1600	92	2400	168	630
17	160	93	1900	169	440

ТАБЛИЦЯ 3

Приклад	PREP IC ₅₀ (нМ) ¹	Приклад	PREP IC ₅₀ (нМ) ¹	Приклад	PREP IC ₅₀ (нМ) ¹
18	570	94	1800	170	260
19	160	95	740	171	270
20	430	96	880	172	540
21	93	97	890	173	940
22	470	98	790	174	87
23	160	99	1100	175	760
24	510	100	170	176	560
25	370	101	380	177	360
26	580	102	680	178	120
27	660	103	580	179	470
28	580	104	650	180	590
29	500	105	590	181	1600
30	510	106	520	182	210
31	760	107	1100	183	140
32	450	108	1000	184	1100
33	220	109	4400	185	130
34	430	110	1100	186	150
35	1700	111	1200	187	38
36	400	112	3600	188	430
37	270	113	490	189	440
38	480	114	230	190	690
39	500	115	130	191	550
40	280	116	230	192	200
41	640	117	170	193	360
42	880	118	360	194	460
43	1000	119	76	195	1200
44	540	120	25	196	84
45	190	121	88	197	1900
46	110	122	840	198	410
47	270	123	740	199	170
48	170	124	220	200	130
49	340	125	120	201	610
50	540	126	260	202	550
51	130	127	130	203	3500
52	400	128	110	204	920
53	170	129	330	205	640
54	300	130	540	206	330
55	440	131	360	207	430
56	220	132	3700	208	210
57	160	133	370	209	540
58	180	134	620	210	220
59	30	135	500	211	110
60	86	136	300	212	330
61	390	137	340	213	470
62	280	138	470	214	280
63	400	139	1000	215	250
64	610	140	840	216	190
65	100	141	460	217	310
66	490	142	530	218	390
67	1200	143	460	219	230
68	1700	144	460	220	390
69	2000	145	250	221	410
70	1100	146	450	222	490
71	1400	147	570	223	86

ТАБЛИЦЯ 3

Приклад	PREP IC ₅₀ (нМ) ¹	Приклад	PREP IC ₅₀ (нМ) ¹	Приклад	PREP IC ₅₀ (нМ) ¹
72	1900	148	420	224	670
73	1800	149	470	225	470
74	2300	150	2000	226	660
75	490	151	1000	227	600
76	510	152	690	228	1200
				229	320
				230	600
				B ²	5,2
				C ³	7,1

¹ IC₅₀ наведена після однократного вимірювання (n=1) або у вигляді середнього геометричного значення декількох вимірювань (n=2-9).

² Еталонна сполука В: (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-7-метилхінолін-4-карбоксамід.

³ Еталонна сполука С: (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-хінолін-4-карбоксамід.

Приклад 233. Аналізи інгібування hDPP

А. Аналіз інгібування hDPP7

Сполуки досліджували за допомогою біохімічного аналізу інгібування із застосуванням ферменту дипептидилпептидази-7 людини (hDPP7) за FAC, що становить 15 нМ (BPS Bioscience, № 80070), і субстрату Ala-Pro-аміно-метилкумарину (BPS Bioscience, № 80305) за FAC, що становить 5 мкМ. Ферментативні реакції проводили у двох повторностях за к. т. протягом 30 хв. у 50 мкл буфера для аналізу DPP (BPS Bioscience, № 80300). Розчини сполук (у DMSO) за значення CR, що відповідає 10, серії 3-кратного розведення, одержували в буфері для аналізу, що в десять разів перевищує кінцеву концентрацію, і 5 мкл розведень додавали в 50 мкл реакційної суміші у такий спосіб, щоб найвища концентрація сполуки відповідала FAC, що становить 100 мкМ, і концентрація DMSO становила 1 % у всіх лунках. Планшети зчитували на мікропланшет-рідері Tecan Infinite M1000 зі збудженням при 340 нм і випромінюванням при 460 нм. Дані аналізували в Graph Pad Prism. Значення IC₅₀ визначали шляхом нанесення на графік % інгібування залежно від log концентрації сполуки й із застосуванням моделі відповіді залежно від дози для однієї ділянки. Необроблені сигнали даних нормалізували із застосуванням 1 % DMSO як 0 % контролю і за відсутності ферменту як 100 % контролю інгібітора. Дані щодо досліджуваних сполук наведені в таблиці 4.

В. Аналіз інгібування hDPP8

Сполуки досліджували за допомогою біохімічного аналізу інгібування із застосуванням ферменту дипептидилпептидази-8 людини (hDPP8) за FAC, що становить 1,5 нМ (BPS Bioscience, № 80080), і субстрату Ala-Pro-аміно-метилкумарину (BPS Bioscience, № 80305) за FAC, що становить 5 мкМ. Ферментативні реакції проводили у двох повторностях за к. т. протягом 30 хв. у 50 мкл буфера для аналізу DPP (BPS Bioscience, № 80300). Розчини сполук (у DMSO) за значення CR, що відповідає 10, серії 3-кратного розведення, одержували в буфері для аналізу, що в десять разів перевищує кінцеву концентрацію, і 5 мкл розведень додавали в 50 мкл реакційної суміші у такий спосіб, щоб найвища концентрація сполуки відповідала FAC, що становить 100 мкМ, і концентрація DMSO становила 1 % у всіх лунках. Планшети зчитували на мікропланшет-рідері Tecan Infinite M1000 зі збудженням при 340 нм і випромінюванням при 460 нм. Дані аналізували в Graph Pad Prism. Значення IC₅₀ визначали шляхом нанесення на графік % інгібування залежно від log концентрації сполуки й із застосуванням моделі відповіді залежно від дози для однієї ділянки. Необроблені сигнали даних нормалізували із застосуванням 1 % DMSO як 0 % контролю і за відсутності ферменту як 100 % контролю інгібітора. Дані щодо досліджуваних сполук наведені в таблиці 4.

С. Аналіз інгібування hDPP9

Сполуки досліджували за допомогою біохімічного аналізу інгібування із застосуванням ферменту дипептидилпептидази-9 людини (hDPP9) за FAC, що становить 0,4 нМ (BPS Bioscience, № 80090), і субстрату Ala-Pro-аміно-метилкумарину (BPS Bioscience, № 80305) за FAC, що становить 5 мкМ. Ферментативні реакції проводили у двох повторностях за к. т. протягом 30 хв. у 50 мкл буфера для аналізу DPP (BPS Bioscience, № 80300). Розчини сполук (у DMSO) за значення CR, що відповідає 10, серії 3-кратного розведення, одержували в буфері для аналізу, що в десять разів перевищує кінцеву концентрацію, і 5 мкл розведень додавали в

- 50 мкл реакційної суміші у такий спосіб, щоб найвища концентрація сполуки відповідала FAC, що становить 100 мкМ, і концентрація DMSO становила 1 % у всіх лунках. Планшети зчитували на мікропланшет-рідері Tecan Infinite M1000 зі збудженням при 340 нм і випромінюванням при 460 нм. Дані аналізували в Graph Pad Prism. Значення IC₅₀ визначали шляхом нанесення на графік % інгібування залежно від log концентрації сполуки й із застосуванням моделі відповіді залежно від дози для однієї ділянки. Необроблені сигнали даних нормалізували із застосуванням 1 % DMSO як 0 % контролю і за відсутності ферменту як 100 % контролю інгібітора. Дані щодо досліджуваних сполук наведені в таблиці 4.

ТАБЛИЦЯ 4

Приклад	hDPP7 IC ₅₀ (нМ) ¹	hDPP8 IC ₅₀ (нМ) ¹	hDPP9 IC ₅₀ (нМ) ¹
8	>100000	3300	400
9	>100000	5100	640
27	>100000	4300	1100
67	33000	13000	1900
68	>100000	6600	1500
69	>100000	7500	950
70	>100000	4700	1400
71	>100000	5900	1900
72	>100000	6600	2500
80	>100000	3500	1400
110	>100000	430	250
111	>100000	950	410
151	>100000	3800	2000
163	>100000	3900	1500
171	>100000	3000	630

¹Значення IC₅₀ наведене після однократного вимірювання (n=1).

10

Приклад 234. Аналізи метаболічної стабільності

А. Аналіз метаболізму альдегідоксидази-1 (АО)

- Вимірювали АО-опосередкований метаболізм, по суті, як описано в Drug Metab. Disp. 2010, 38,1322. Цитозоль печінки людини (Corning life sciences, UltraPool Human Cytosol 150, продукт 452115) у фосфатному буфері, pH 7,4, попередньо інкубували протягом 5 хв. при 37 °С, струшуючи при 900 об./хв... Реакції ініціювали шляхом додавання попередньо розбавлених досліджуваних сполук, включаючи позитивний контроль, залеплон, та інкубували при 37 °С із кінцевими умовами: 2,5 мг/мл цитозольної фракції печінки людини, 1 мкМ досліджуваної сполуки, 0,01 % DMSO й 0,09 % MeCN. Зразки інкубували протягом 120 хв. із часовими точками 0, 10, 30, 60, 90 і 120 хв. Аліквоти (25 мкл) осаджували за допомогою 100 мкл MeCN, що містить внутрішній стандарт, який являє собою (4-((2'-(1H-тетразол-5-іл)-[1,1'-біфеніл]-4-іл)метокси)-2-етилхінолін (J Med Chem 1992, 35, 4027), центрифугували при 3500 об./хв. протягом 10 хв. і супернатант розводили 1 до 7 (об./об.) водою високого очищення для HPLC перед аналізом за допомогою LC-MS/MS. Усі інкубації проводили у двох повторностях. Константу швидкості елімінації in vitro, що відповідає зниженню рівня вихідної сполуки, визначали для кожної реакції із застосуванням розрахунку розпаду 1^{-го} порядку в Microsoft Excel Sheet. У деяких випадках експеримент проводили додатково у присутності інгібітора альдегідоксидази. Суміш цитозолу попередньо інкубували з 3 мкМ ралоксифену, струшуючи при 900 об./хв. протягом 5 хв. при 37 °С перед додаванням досліджуваної сполуки. Дані щодо досліджуваних сполук наведені в таблиці 5.

30

В. Аналіз метаболізму альдегідоксидази-2 (АО)

- Вимірювали АО-опосередкований метаболізм, по суті, як описано в Drug Metab. Disp. 2010, 38,1322. Цитозоль печінки людини (BioreclamationIVT, перед застосуванням зберігали при -80 °С, концентрація білка становила 2,5 мг/мл) і 0,1 М фосфатний буфер (із 0,1 mM EDTA) pH 7,4 попередньо інкубували при 37 °С. Реакцію ініціювали шляхом додавання досліджуваної сполуки (кінцева концентрація субстрату становила 1 мкМ, кінцева концентрація DMSO становила 0,3 %, а кінцевий об'єм інкубації становив 500 мкл). Фталазин (відомо, що він метаболізується АО) застосовували у вигляді контрольної сполуки. Досліджувані сполуки інкубували протягом 0, 5, 15, 30, 60 і 120 хв. Реакції зупиняли шляхом видалення аліквоти

35

інкубації в органічний розчинник, що містить внутрішній стандарт, у відповідні моменти часу. Планшети для термінації центрифугували при 2500 об./хв. протягом 30 хв. при 4 °С для осадження білка. Супернатанти зразків об'єднували в касети, що містять до чотирьох сполук, і аналізували із застосуванням загальних умов LC MS/MS. За графіком відношення площ піків Іп (площа піка сполуки/площа піка внутрішнього стандарту) до часу визначали градієнт лінії. Пізніше період напіввиведення і власний кліренс розраховували із застосуванням нижчевказаних рівнянь:

Константа швидкості елімінації (k) = (- градієнт).

Період напіввиведення ($t_{1/2}$)(хв.) = 0,693/k.

Власний кліренс (CL_{int})(мкл/хв./мг білка) = $V \times 0,693/t_{1/2}$,

де V = об'єм інкубування (мкл)/білок (мг).

Повідомляли відсоток вихідної сполуки, що залишається в кожному момент часу, разом зі значенням власного кліренсу (CL_{int}), періодом напіввиведення і стандартною помилкою CL_{int} . Дані щодо досліджуваних сполук наведені в таблиці 5.

ТАБЛИЦЯ 5

Приклад	Аналіз АО-1, CL_{int} (мкл/хв./мг) ¹	Аналіз АО-2, CL_{int} (мкл/хв./мг) ¹
8	0,50	
9	<0,50	
22		0,07
27		0,12
40		1,1
47		1,3
67	<0,50	0,25
68	<0,50	
69	<0,50	
71		0,56
107		0
129		0,76
151		0,32
163		0,30
170	<0,50	0,18
171	<0,50	
172	<0,50	
173		0,58
175	0,60	
196	<0,50	
205		0,68
Сполука А ²	3,8	
Сполука С ³	5,3	

¹ CL_{int} наведений після однократного вимірювання (n=1).

² Сполука А, що являє собою ((S)-N-(2-(2-ціано-4,4-дифторпіролідін-1-іл)-2-оксоетил)хінолін-4-карбоксамід, J Med Chem 2014, 57, 3053).

³Сполука С, що являє собою (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідін-3-іл)-2-оксоетил)хінолін-4-карбоксамід.

С. Мікросоми печінки людини (HLM)

Метаболічну стабільність у HLM вимірювали, як описано в J Comput Aided Mol Des 2015, 29, 795. Дані щодо досліджуваних сполук наведені в таблиці 6.

Д. Гепатоцити щура (rHep)

Метаболічну стабільність у гепатоцитах щура вимірювали, як описано в J Comput Aided Mol Des 2015, 29, 795. Дані щодо досліджуваних сполук наведені в таблиці 6.

Е. Гепатоцити людини (hHep)

Метаболічну стабільність у гепатоцитах людини вимірювали, як описано в Xenobiotica 2010, 40, 637. Дані щодо досліджуваних сполук наведені в таблиці 6.

Таблица 6

Приклад	HLM CL _{int} ¹ (мкл/хв./мг)	rНер CL _{int} ² (мкл/хв./1Е 6)	hНер CL _{int} ³ (мкл/хв./1Е 6)
1	14	4,9	<1
2	22	3	<1
3	75	28	
4	50	14	
5	93	32	
6	Н. д.	100	
7	31	2,6	
8	<3	2,7	<1
9	21	4,3	<1
10	130	41	
11	<3	2,5	
12	6,4	<1	
13	12	5,4	
14	<3	<1	
15	43	11	
16	<3	<1	
17	48	16	
18	22	6	3,7
19	190	63	
20	290	120	
21	15	17	<1
22	21	14	2,9
23	25	27	
24	14	20	<1
25	23	14	
26	31	7,6	
27	16	8,3	<1,4
28	<3	13	2,6
29	18	4,5	<1
30	<3	7,2	<1
31	45	14	
32	40	19	4,1
33	92	44	
34	38	33	
35	63	64	
36	48	19	
37	66	30	
38	>300	>300	
39	120	31	
40	23	15	<1
41	30	12	
42	21	7,6	2,7
43	36	9,1	
44	220	160	
45	260	160	
46	190	72	
47	32	33	
48	89	51	
49	58	48	
50	13	20	1,7
51	14	24	

Приклад	HLM CL _{int} ¹ (мкл/хв./мг)	rНер CL _{int} ² (мкл/хв./1Е 6)	hНер CL _{int} ³ (мкл/хв./1Е 6)
114	170	36	
115	120	20	
116	98	15	
117	170	29	
118	41	21	
119	68	27	
120	100	27	
121	43	13	
122	<3	<1	
123	32	7,1	1,6
124	12	14	
125	14	7,4	
126	16	10	
127	11	8,2	
128	27	11	
129	<3	1,4	
130	54	11	
131	97	16	
132	38	8,5	
133	40	8,8	
134	210	74	
135	23	6,8	
136	<3	4,8	
137	70	17	
138	20	33	
139	72	13	
140	32	7,7	
141	54	11	
142	43	6,7	
143	40	13	
144	14	7	
145	40	10	
146	11	4,3	
147	17	2,9	
148	53	12	
149	56	7	
150	49	5	
151	10	4,5	<1
152	23	8,2	
153	<3	<1	
154	<3	2,7	
155	19	3,2	
156	140	120	
157	7,3	<1	<1
158	17	4,7	
159	61	47	
160	45	33	
161	6,7	8,5	
162	44	3,4	
163	5,6	<1	<1
164	22	8,1	

Таблица 6

Приклад	HLM CL _{int} ¹ (мкл/хв./мг)	rНер CL _{int} ² (мкл/хв./1Е 6)	hНер CL _{int} ³ (мкл/хв./1Е 6)
52	22	21	
53	120	71	
54	57	49	
55	55	63	
56	>300	160	
57	>300	>300	
58	140	72	
59	>300	91	
60	210	120	
61	47	26	
62	31	46	
63	180	30	
64	56	29	
65	150	110	
66	<3	<1	
67	<5,2	3,4	<1
68	12	5,2	<1
69	5,6	2,6	<1
70	18	5,9	2
71	7	4	<1
72	9,7	2,7	<1
73	32	11	
74	28	13	<1
75	9	6,7	
76	4,2	3,5	
77	7,1	5,4	
78	23	12	1,2
79	21	6,2	
80	7,5	2	<1
81	17	8,1	
82	39	11	
83	70	9,2	
84	64	26	
85	260	35	
86	160	44	
87	52	12	
88	22	8,6	<1
89	16	7,1	<1
90	100	20	4,6
91	<3	8	
92	14	1,7	<1
93	<3	2,6	
94	7,1	2,2	<1
95	63	13	
96	71	15	
97	32	19	
98	26	13	1,8
99	16	8,1	1,9
100	Н. д.	280	
101	8,6	2,3	
102	12	10	1,2
103	54	23	

Приклад	HLM CL _{int} ¹ (мкл/хв./мг)	rНер CL _{int} ² (мкл/хв./1Е 6)	hНер CL _{int} ³ (мкл/хв./1Е 6)
165	<3	<1	
166	<3	<1	<1
167	<3	<1	
168			
169	18	8,8	
170	4,9	4,2	1,3
171	7	3,1	<1
172	22	3,7	<1
173	12	2,2	
174	12	7,2	
175	10	9,7	
176	92	15	
177	13	7,4	
178	16	7,2	
179	140	47	
180	110	3	
181	<3	2	<1
182	100	26	
183	49	19	
184	<3	<1	<1
185	58	15	
186	70	24	
187	190	140	
188	3,1	1,8	<1
189	11	<1	
190	<3	<1	
191	94	5,3	
192	28	2,9	
193	53	11	
194	78	44	
195	<3	1,8	
196	<3	4,7	
197	15	5,3	
198	20	22	
199	>300	250	
200	>300	>300	
201	<3	<1	
202	7,7	<1	
203	12	2,9	
204	8	1,8	
205	26	17	<1,1
206	46	130	
207	<3	1,4	
208	72	12	
209	170	52	
210	220	250	
211	200	190	
212	110	57	
213	31	19	
214	27	15	
215	8	3,9	
216	58	17	

Таблиця 6

Приклад	HLM CL _{int} ¹ (мкл/хв./мг)	rНер CL _{int} ² (мкл/хв./1Е 6)	hНер CL _{int} ³ (мкл/хв./1Е 6)
104	130	28	
105	180	18	
106	47	21	
107	42	8,1	2,8
108	53	12	
109			
110	39	3,3	
111	20	<1	
112	<3	<1	<1
113	<3	11	<1,5

Приклад	HLM CL _{int} ¹ (мкл/хв./мг)	rНер CL _{int} ² (мкл/хв./1Е 6)	hНер CL _{int} ³ (мкл/хв./1Е 6)
217	>300	37	
218	37	18	
219	160	75	
220	<3	4,4	
221	<3	3,8	
222	40	4,2	
223	57	51	
224	<3	<1	
225	110	37	
226	94	44	
227	17	2,8	
228	<3	9	<1
229	<3	15	
230	<3	2,8	

¹CL_{int} наведений після однократного вимірювання (n=1) або у вигляді середнього значення декількох вимірювань (n=2-3).

²CL_{int} наведений після однократного вимірювання (n=1) або у вигляді середнього геометричного значення декількох вимірювань (n=2-3).

³CL_{int} наведений після однократного вимірювання (n=1) або у вигляді середнього геометричного значення декількох вимірювань (n=2).

Приклад 235. Проникність клітин Сасо-2

Проникність клітин Сасо-2 вимірювали, як описано в Mol Pharm 2017, 14, 1601. Дані щодо досліджуваних сполук наведені в таблиці 7.

5

ТАБЛИЦЯ 7

Приклад	P _{app} ¹ для власної проникності Сасо2 AB (1Е- 6.см/с)	P _{app} ¹ для двоспрямованої проникності (ABBA) Сасо2 від А до В (1Е- 6.см/с)	P _{app} ¹ для двоспрямованої проникності (ABBA) Сасо2 від В до А (1Е- 6.см/с)	Коефіцієнт ефлюксу для двоспрямованої проникності (ABBA) Сасо2
1		4,7	29	6,1
2	23	0,98	31	32
4		1,6	28	18
5		1,9	32	17
7		0,34	20	59
8	17	1,8	28	16
9	18	1,9	23	12
11		0,34	9,8	29
12		0,29	19	65
14		0,15	2,4	16
15		0,30	13	45
16		0,16	4,2	26
18	13	0,90	31	34
21		3,7	23	6,2
22	41	6,9	26	3,8

Приклад	P _{app} ¹ для власної проникності Сасо2 від А до В (1Е- 6.см/с)	P _{app} ¹ для двоспрямованої проникності (ABBA) Сасо2 від А до В (1Е- 6.см/с)	P _{app} ¹ для двоспрямованої проникності (ABBA) Сасо2 від В до А (1Е- 6.см/с)	Коефіцієнт ефлюксу для двоспрямованої проникності (ABBA) Сасо2
102	9	0,97	21	22
107		0,78	25	32
108		1,4	22	16
111		0,17	10	61
112	<0,24	0,51	3	6
113	20	1,9	23	12
122		0,20	10	50
123	14	0,17	29	170
124		0,65	39	59
128		0,57	26	45
129		0,39	21	54
135		4,4	29	6,5
138		5,5	32	5,8
147		2,7	40	15
151	9,5	2,6	30	11

ТАБЛИЦЯ 7

Приклад	P_{app}^1 для власної проникності $CaCO_2$ АВ (1E-6.см/с)	P_{app}^1 для двоспрямованої проникності (АВВА) $CaCO_2$ від А до В (1E-6.см/с)	P_{app}^1 для двоспрямованої проникності (АВВА) $CaCO_2$ від В до А (1E-6.см/с)	Коефіцієнт ефлюксу для двоспрямованої проникності (АВВА) $CaCO_2$
24		3,5	33	9,3
27	30	4,9	29	5,9
28	21	1,6	20	12
29	26	3,7	37	10
30	15	3,1	30	9,6
32		8,7	28	3,3
33		7,5	19	2,5
40	20	3	28	9,3
41	16			
42		2,8	33	12
50		0,83	27	32
67	6	1	19	19
68	16	2,5	21	8,3
69	7,6	0,79	22	28
70		1,4	26	18
71		0,78	23	30
72		1,3	24	19
74		1,8	53	29
75		0,77	17	21
76		0,64	20	31
77		0,57	16	29
78		1,2	27	21
79		1,1	33	29
80		0,81	25	31
81		1	25	24
87		1,4	29	21
88	13	1,3	29	23
89	5,4	0,38	18	47
90		1,2	19	16
91		0,90	30	33
92		0,12	4,2	35
93		0,33	17	50
94		0,15	4,4	29
97		0,52	23	45
98	8,6	0,71	18	25
99		0,46	21	46

Приклад	P_{app}^1 для власної проникності $CaCO_2$ від А до В (1E-6.см/с)	P_{app}^1 для двоспрямованої проникності (АВВА) $CaCO_2$ від А до В (1E-6.см/с)	P_{app}^1 для двоспрямованої проникності (АВВА) $CaCO_2$ від В до А (1E-6.см/с)	Коефіцієнт ефлюксу для двоспрямованої проникності (АВВА) $CaCO_2$
152		3,2	25	7,8
153		0,82	23	28
154		0,32	12	37
155		4,2	27	6,5
157		2	29	15
163	8,7	0,99	22	22
165	0,51			
166	2	0,56	13	24
167		0,13	9,5	74
170	10	1,4	24	17
171	3,8	0,27	22	81
172		0,26	21	84
173		0,18	24	130
174		0,54	25	46
175		0,52	6,4	12
177		1,3	22	17
181	<0,20	0,24	3,3	13
184	0,10	0,25	0,78	3,1
188	0,28	0,18	3,7	21
189		0,29	13	46
190		0,32	7,6	24
192		0,51	39	76
195		0,40	4,8	12
196		0,63	10	17
198		3,4	36	11
201	4,8			
202	5,2			
203		0,40	8	20
204		0,44	8,5	19
205	25	3,4	23	6,9
207		2,3	30	13
215		0,48	29	59
216		0,62	40	65
220		0,29	16	56
224	1,2			
228	0,9	25	27	0,9
229	0,7	22	32	0,7
230	2	34	17	2

¹ P_{app} наведений після однократного вимірювання (n=1) або у вигляді середнього значення декількох вимірювань (n=2-4).

Приклад 236. Кінетична розчинність

Кінетичну розчинність вимірювали, як описано в Comput Aided Mol Des 2015, 29, 795. Дані щодо досліджуваних сполук наведені в таблиці 8.

ТАБЛИЦЯ 8

Приклад	Розчинність (мкМ) ¹
1	>1000
2	83
3	700
4	55
5	11
6	120
7	>1000
8	680
9	310
10	270
11	170
12	830
13	27
14	830
15	890
16	170
17	250
18	93
19	480
20	900
21	390
22	460
23	63
24	500
25	130
26	15
27	720
28	73
29	560
30	>1000
31	180
32	240
33	85
34	770
35	600
36	<98
37	210
38	33
39	22
40	290
41	620
42	850
43	52
44	140
45	340
46	190
47	57
48	18
49	13
50	33
51	56
52	57
53	2,6
54	13

Приклад	Розчинність (мкМ) ¹
77	850
78	190
79	610
80	980
81	900
82	970
83	840
84	940
85	800
86	640
87	910
88	>980
89	910
90	>1000
91	>1000
92	810
93	300
94	920
95	960
96	>1000
97	950
98	>1000
99	800
100	36
101	>1000
102	>1000
103	>1000
104	930
105	>1000
106	700
107	>1000
108	880
109	
110	950
111	330
112	670
113	71
114	4,5
115	0,59
116	490
117	25
118	20
119	1
120	0,92
121	44
122	>1000
123	280
124	38
125	38
126	400
127	120
128	960
129	58
130	16

Приклад	Розчинність (мкМ) ¹
153	930
154	850
155	400
156	100
157	62
158	8,9
159	550
160	1,8
161	84
162	140
163	160
164	64
165	>1000
166	>910
167	240
168	
169	26
170	11
171	320
172	100
173	32
174	800
175	640
176	800
177	40
178	6
179	110
180	170
181	>1000
182	230
183	19
184	930
185	7
186	130
187	19
188	990
189	840
190	>1000
191	400
192	530
193	940
194	480
195	830
196	700
197	6
198	38
199	85
200	81
201	90
202	140
203	540
204	480
205	270
206	26

ТАБЛИЦЯ 8

Приклад	Розчинність (мкМ) ¹	Приклад	Розчинність (мкМ) ¹	Приклад	Розчинність (мкМ) ¹
55	11	131	140	207	280
56	5,9	132	13	208	1,6
57	150	133	<380	209	970
58	5,8	134	71	210	150
59	40	135	310	211	110
60	160	136	21	212	16
61	670	137	74	213	100
62	640	138	260	214	230
63	690	139	50	215	350
64	130	140	39	216	710
65	49	141	140	217	410
66	210	142	1,8	218	<0,16
67	>860	143	33	219	2,5
68	180	144	18	220	460
69	>1000	145	5,3	221	360
70	580	146	24	222	120
71	990	147	40	223	<1,6
72	>1000	148	3,4	224	50
73	310	149	130	225	2,2
74	180	150	77	226	4,5
75	930	151	850	227	852
76	>1000	152	810	228	879
				229	>1000
				230	>1000

¹ Розчинність наведена після однократного вимірювання (n=1) або у вигляді середнього значення декількох вимірювань (n=2-3).

Приклад 237. Активність ферменту FAP, що зв'язує мішені, у плазмі крові миші

Ефект досліджуваної сполуки на активність ферменту FAP у плазмі крові миші оцінювали у ферментативному аналізі із застосуванням специфічного до білка активації фібробластів альфа (FAP) флуорогенного субстрату дипептид-кумарин, Ala-Pro-AMC, (ARI-3144). У даному аналізі FAP розщеплює Ala-Pro-AMC із вивільненням вільного AMC, який вимірюють у вигляді флуоресцентного сигналу, який корелюється з ферментативною активністю.

Самців мишей лінії C57Bl/6 (Charles River, Німеччина) віком 8 тижнів утримували окремо в приміщенні з контрольованою температурою в умовах 12-часового циклу світло/темрява (світло з 06:00 до 18:00). Миші мали *ad libitum* доступ до води й раціону з корму для гризунів (R70, Лактамін, Кімстад, Швеція), і після прибуття їх акліматизували протягом 5 днів. Після акліматизації всі миші одержували однократну пероральну дозу досліджуваної сполуки (3 або 10 мг/кг). Збір зразків крові для вимірювання впливу сполук у цільній крові проводили через 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 і 24 год. після введення пероральних доз. Зразки збирали в капілярні трубки з EDTA (20 мкл, K2E, REF 19.447) і переносили в 96-лунковий планшет із глибокими лунками (NUNC, Thermo Discher Scientific) і зберігали при -20 °C до проведення наступних аналізів. Збір зразків крові для вимірювання активності ферменту FAP у плазмі крові проводили через 0, 0,25, 0,5, 1, 2, 8 і 24 год. після введення доз. Збирали 25 мкл цільної крові в пробірки Microvette® CB 300 (K2E, REF 16.444.100) з EDTA і центрифугували при 4000 x g протягом 5 хв. Потім переносили 10 мкл плазми крові в пробірки для ПЛР і зберігали при -20 °C до проведення подальшого аналізу. Збір усіх зразків крові проводили шляхом пункції підшкірної вени.

Як стандарт для даного аналізу застосовували рекомбінантний FAP людини (PB-17-1837, конструкція PL-17-0278, cd33-FAP (27-757)-6His із MW, що становить 85926 Да). Білок секретували з клітин Sf21 (клітини комах) у середовищі, очищали за допомогою афінної й розділяли на аліквоти для заморожування в рідкому N₂ для зберігання при -80 °C. Рекомбінантний FAP розводили в білковому буфері (25 мМ Трис/HCl, pH 7,6, 150 мМ NaCl, 5 % гліцерин, 1 мМ EDTA, 0,25 мМ ТСЕР) і аліквоти по 5 мкл (0,1 мг/мл, 1,15 мкМ) зберігали при -80 °C. Стандарти одержували із застосуванням стадій 2-кратного розведення, 8 концентрацій, 4

повторності (FAC: 1,2 нМ, 0,6 нМ, 0,3 нМ...). Планшети зчитували на рідері Beckman Paradigm зі збудженням при 360 нм і випромінюванням при 465 нм. Вимірювання флуоресценції проводили зі зчитуванням кінетичних параметрів кожні 5 хвилин протягом 60 хв. за кімнатної температури. Дані аналізували в Excel (IDBS XLfit Add-In) із застосуванням моделі лінійної регресії ($y=k \cdot x+m$) з одержанням стандартної кривої рекомбінантного FAP людини.

У день аналізу розводили плазму крові (1:2) до об'єму 20 мкл у буфері (PBS, 0,1 % BSA) і 7,5 мкл переносили в планшет для аналізу (чорний 384-лунковий, fluotrack PS, Greiner 781076). Ala-Pro-AMC (вихідний розчин у 10 мМ DMSO) розводили у буфері (PBS, 0,1 % BSA) до концентрації 150 мкМ (180 мкл вихідного розчину на 12 мл буфера) й додавали 7,5 мкл у планшет для аналізу з подальшим піпетуванням суміші. Планшети зчитували на рідері Beckman Paradigm зі збудженням при 360 нм і випромінюванням при 465 нм. Вимірювання флуоресценції проводили зі зчитуванням кінетичних параметрів кожні 5 хвилин протягом 60 хвилин за кімнатної температури. Як визначено вище, FAP розщеплює Ala-Pro-AMC з вивільненням вільного AMC, який вимірюють у вигляді флуоресцентного сигналу.

Потім оцінювали *in vivo* ефективність IC_{50} щодо кожної досліджуваної сполуки, встановлюючи взаємозв'язок між впливом С сполуки в плазмі крові та зв'язуванням із мішенню Е в плазмі крові із застосуванням наступного рівняння:

$$E = E_0 \left(1 - \frac{I_{\max} C}{IC_{50} + C} \right),$$

де E_0 являє собою базовий рівень FAP в плазмі крові перед введенням дози й $I_{\max}$ являє собою максимальний ефект сполуки. Дані кожного експерименту зі зв'язування з мішенню аналізували окремо і, відповідно, одержували дещо різні оцінки вихідного рівня FAP для кожної сполуки. Повне інгібування досягалося для всіх досліджуваних сполук у більш ранні моменти часу, і, відповідно, параметр $I_{\max}$ зафіксований на рівні 1 для всіх сполук. Оцінку параметрів проводили у Phoenix WinNonlin Certara, варіант 8.1.0.3530, з алгоритмом "Naïve pooled" як способом оцінки параметрів. Оцінювання значень IC_{50} *in vivo* щодо досліджуваних сполук наведене в таблиці 9.

ТАБЛИЦЯ 9

Приклад	IC_{50} миші <i>in vivo</i> (нМ) ¹
27	1,4
67	0,18
68	19
69	2,1
71	2,8
72	7,2
80	9,0
113	2,0
151	3,3
163	3,0
169	1,4
170	8,7
171	2,5
205	1,2

Хоча конкретні варіанти здійснення і приклади були описані вище, такі варіанти здійснення і приклади є тільки ілюстративними і не обмежують обсяг винаходу. Зміни і модифікації може проводити фахівець середньої кваліфікації в рівні техніки, не виходячи за рамки винаходу в його більш широких аспектах, як визначено у наступній формулі винаходу. Наприклад, будь-який варіант здійснення, описаний у даному документі, може бути об'єднаний із будь-яким іншим придатним варіантом здійснення, описаним у даному документі, з одержанням додаткових варіантів здійснення.

Як буде зрозуміло фахівцю в даній галузі техніки, всі числа, включаючи числа, що виражають кількість інгредієнтів, властивості, такі як молекулярна маса, умови реакції тощо, є приблизними й у всіх випадках розуміються як модифіковані терміном "приблизно". Такі

значення можуть варіюватися залежно від бажаних властивостей, які повинні бути одержані фахівцями у даній галузі техніки з використанням даних ідей даного винаходу. Також зрозуміло, що такі значення за своєю природою містять варіабельність, що обов'язково виникає через стандартні відхилення, виявлені в їхніх відповідних тестових вимірюваннях.

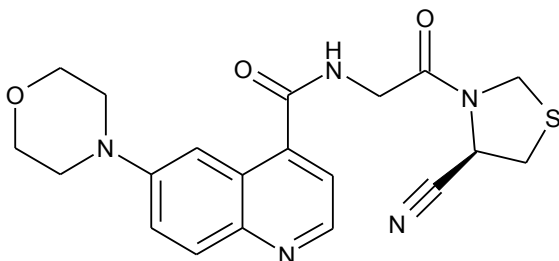
5 Фахівець у даній галузі техніки також легко зрозуміє, що, коли члени згруповані разом у звичайний спосіб, наприклад, у групі Маркуша, даний винахід охоплює не тільки всю групу, указану загалом, але і кожного члена групи окремо й усі можливі підгрупи основної групи. Додатково для всіх цілей даний винахід охоплює не тільки основну групу, але також основну групу, в якій є відсутнім один або декілька членів групи. Даний винахід також передбачає явне виключення або застереження для одного або декількох членів групи в заявленому винаході.

10 Як буде зрозуміло фахівцю у даній галузі техніки, для будь-яких і всіх цілей, зокрема з погляду надання письмового опису, всі діапазони, розкриті в даному документі, також охоплюють будь-які й всі можливі піддіапазони й комбінації їхніх піддіапазонів, а також окремі значення, що складають діапазон, зокрема цілі значення. Будь-який перерахований діапазон може бути легко розпізнаний як такий, що достатньо описує і дозволяє підрозділяти один і той самий діапазон на щонайменше однакові половини, третини, чверті, п'яті, десяти частини тощо. Як необмежувальний приклад кожний діапазон, розглянутий у даному документі, може бути легко підрозділений на нижню третину, середню третину й верхню третину тощо. Наприклад, діапазон C₍₁₋₆₎ включає піддіапазони C₍₂₋₆₎, C₍₃₋₆₎, C₍₃₋₅₎, C₍₄₋₆₎ тощо, а також C₁ (метил), C₂ (етил), C₃ (пропіл), C₄ (бутил), C₅ (пентил) і C₆ (гексил) окремо. Як буде зрозуміло фахівцю в даній галузі техніки, всі фрази, такі як "до", "щонайменше", "більше ніж", "менше ніж", "більш ніж", "або більше" тощо, включають указане число й стосуються діапазонів, які можуть бути послідовно підрозділені на піддіапазони, як розглянуто вище. У такий самий спосіб усі співвідношення, розкриті в даному документі, також включають усі субспіввідношення, що підпадають під більш широке співвідношення.

25 Посилання на "стадію" в даному винаході застосовується тільки для цілей зручності й не групує, не визначає або не обмежує винахід, як викладено в даному документі.

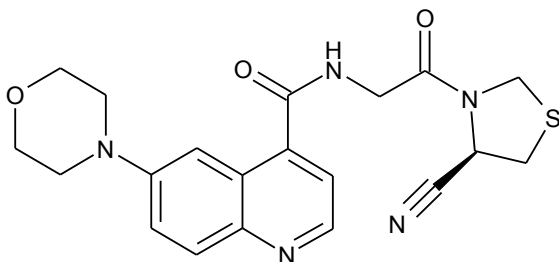
ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

30 1. Сполука, яка являє собою (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-морфолінохінолін-4-карбоксамід, що характеризується структурою:

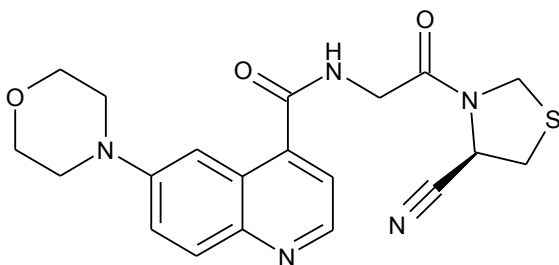


35 або її фармацевтично прийнятна сіль.

2. Сполука за п. 1, яка являє собою несольову форму (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-морфолінохінолін-4-карбоксаміду, що характеризується структурою:



40 3. Сполука за п. 1, яка являє собою фармацевтично прийнятну сіль (R)-N-(2-(4-ціанотіазолідин-3-іл)-2-оксоетил)-6-морфолінохінолін-4-карбоксаміду, що характеризується структурою:



4. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким із пп. 1-3 і одну або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин.

5. Сполука за будь-яким із пп. 1-3 для застосування у лікуванні FAP-опосередкованого стану в суб'єкта, який страждає від FAP-опосередкованого стану.

6. Сполука за будь-яким із пп. 1-3 для застосування у попередженні FAP-опосередкованого стану в суб'єкта, який є сприйнятливим до FAP-опосередкованого стану.

7. Сполука для застосування за п. 5 або 6, де FAP-опосередкований стан вибраний із групи, що складається із захворювання печінки, цукрового діабету 2 типу, серцево-судинних станів, ожиріння, станів, пов'язаних з ожирінням, фіброзу, келоїдного порушення, запалення і захворювання на рак.

8. Сполука для застосування за п. 7, де FAP-опосередкований стан являє собою захворювання печінки.

9. Сполука для застосування за п. 8, де захворювання печінки являє собою неалкогольну жирову хворобу печінки (NAFLD), причому NAFLD вибрана з ізольованого стеатозу, неалкогольного стеатогепатиту (NASH), фіброзу печінки й цирозу.

10. Сполука для застосування за п. 8, де захворювання печінки являє собою неалкогольний стеатогепатит.

20