УКРАЇНА

(19) UA (11) 130721 (13) C2

(51) МПК (2026.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 491/107 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
A61P 35/00
A61K 31/519 (2006.01)

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

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **a 2022 02691**

(22) Дата подання заявки: **27.12.2020**

(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: **30.04.2026**

(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **201921054254, 201921049099, 202021022668, 202021032769, 202021035200**

(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **27.12.2019, 29.12.2019, 29.05.2020, 30.07.2020, 14.08.2020**

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

(41) Публікація відомостей про заявку: **22.02.2023, Бюл.№ 8**

(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: **29.04.2026, Бюл.№ 17**

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору PCT: **PCT/IB2020/062462, 27.12.2020**

(72) Винахідник(и):
Курхаде Санджай Пралхад (IN),
Найр Пратхап Среедхаран (IN),
Сетхі Сачхін (IN),
Шукла Маноджкумар Рампрасад (IN),
Сіндкхедкар Мілінд Даттатрая (IN),
Палле Венката П. (IN),
Камбодж Раджендер Кумар (IN),
Пхукан Самірон (IN),
Патіл Прадіп Ранграо (IN),
Маджід Сайєд (IN),
Пхадатаре Рамеш (IN),
Валке Навнатх (IN),
Пачпуте Віпул (IN),
Горе Баласахеб (IN),
Тамбе Вікас (IN),
Лімає Рохан (IN),
Бхосале Авадхут (IN),
Махангаре Сачхін (IN)

(73) Володілець (володільці):
ЛЮПІН ЛІМІТЕД,
Kalpataru Inspire, 3rd Floor, Off Western Express Highway, Santacruz (East), Maharashtra, Mumbai 400 055, India (IN)

(74) Представник:
Михайлюк Ганна Валентинівна, реєстр. №184

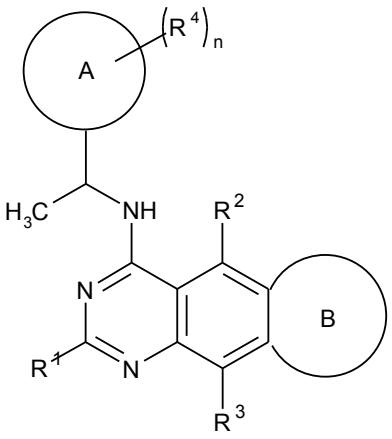
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
CN 102633812 A, 15.08.2012
EP 0668280 A1, 23.08.1995
WO 2018/115380 A1, 28.06.2018
WO 2019/122129 A1, 27.06.2019

(54) ЗАМІЩЕНІ ТРИЦИКЛІЧНІ СПОЛУКИ

(57) Реферат:

Розкриті сполуки загальної формули (I), їхня таутомерна форма, їхній стереоізомер, їхня фармацевтично прийнятна сіль, їхній поліморф або їхній сольват,

UA 130721 C2

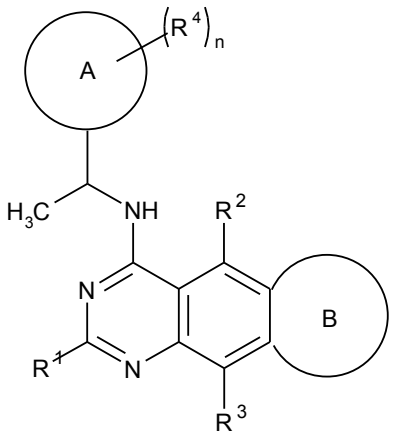


,

де кільце A, кільце B, R^1-R^4 та n є такими, як визначено в даному документі, для використання як інгібіторів SOS1 у лікуванні проліферативних, інфекційних захворювань або порушень та захворювань або порушень, які являють собою RAS-патії. Також розкриті способи синтезу сполуки формули I, фармацевтичні композиції, які містять сполуку формули I, спосіб лікування проліферативних, інфекційних захворювань або порушень і захворювань або порушень, які являють собою RAS-патії, наприклад раку, шляхом уведення вказаної сполуки та комбінацій сполуки формули I з іншими активними інгредієнтами.

Галузь техніки, до якої належить винахід

Даний винахід стосується сполуки загальної формули (I),



(I),

її таутомерної форми, її стереоізомеру, її фармацевтично прийнятної солі, її поліморфу, її сольвату, її комбінації з придатним лікарським препаратом, фармацевтичної композиції на її основі, способу одержання сполуки, її використання як інгібітора SOS1 та її терапевтичної застосовності за різних патологічних станів.

Перехресне посилання на споріднені заявки

Дана заявка заявляє пріоритет попередніх заявок на патент Індії №№ IN 201921054254, поданої 27-го грудня 2019 р., IN 201921049099, поданої 29-го грудня 2019 р., IN 202021022668, поданої 29-го травня 2020 р., IN 202021032769, поданої 30-го липня 2020 р., і IN 202021035200, поданої 14-го серпня 2020 р., розкриття яких включені в даний документ за допомогою посилання у всій своїй повноті для всіх цілей.

Передумови до створення винаходу

Багато шляхів передачі сигналу регулюють ініціювання, прогресування, поширення, метастазування, ухилення від імунної відповіді раку. Ключові шляхи передачі сигналу включають шлях RTK/RAS, шлях PI3K, шлях Wnt, шлях Myc і шлях клітинного циклу (Francisco Sanchez-Vega et al., Cell, 2018, 173(2):321-337.e10). Білки сімейства RAS (KRAS, HRAS і NRA та їхні відповідні мутантні форми) є невеликими ГТФазами, які існують у клітинах або в ГТФ-зв'язаному (неактивному), або в ГДФ-зв'язаному (активному) станах (Siqi Li et al, Nat. Rev. Cancer, 2018, 18(12):767-777). Активність білків RAS модулюється за допомогою білків, відомих як білки, що активують ГТФази (GAP), або фактори обміну гуанінових нуклеотидів (GEF). Білки GAP, які належать до сімейства RAS, включають члени, такі як NF1, TSC2, IQGAP1 тощо, які активують ГТФазну функцію білків RAS і таким чином переривають передачу сигналу шляхом каталізу гідролізу ГТФ до ГДФ. Навпаки, GEF сімейства RAS включають такі білки, як SOS1, SOS2, RASGRP, RASGRF2 тощо, які активують білки RAS шляхом заміни ГТФ на ГДФ (Johannes L. Bos et al, Cell, 2007, 129(5):865-77).

Ras-ГТФ зв'язується з ефекторними білками, такими як Raf та PI3K, що, зі свого боку, зумовлює активацію шляхів передачі сигналу RAF-MEK-ERK (MAPK) та PI3K-mTOR-AKT (PI3K) (Suzanne Schubbert et al., Nat. Rev. Cancer, 2007, 7(4):295-308). Запуск одного або більше з таких клітинних шляхів передачі сигналу зумовлює ініціацію та підтримку онкогенного фенотипу, який передбачає посилену проліферацію клітин, підвищену виживаність клітин, змінений метаболізм, ангіогенез, потенціал до міграції та ухилення від імунної відповіді, що зрештою зумовлює остаточне формування та метастазування видів раку (Yousef Ahmed Fouad et al., Am. J. Cancer Res., 2017, 1;7(5):1016-1036; Douglas Hanahan et al., Cell, 2011, 4;144(5):646-74). Білки RAS піддаються точковим мутаціям при декількох амінокислотних залишках – ключових гарячих точках, які являють собою положення G12, G13 та Q61. Такі мутації приводять до того, що білки RAS стають конститутивно активними, оскільки білки переважно перебувають в активній ГТФ-зв'язаній формі (Ian A. Prior et al., Cancer Res. 2012, 15; 72(10): 2457–2467; Adrienne D. Cox, et al., Nat. Rev. Drug. Discov., 2014, 13(11):828-51). Взаємодія білків RAS із GEF, таким як Son of Sevenless 1 (SOS1), відіграє важливу роль у перенаправленні сигналів подальшим ефекторам. У білку SOS1 міститься декілька доменів, таких як Dbl-гомологічний домен (DH), плекстрин-гомологічний домен (PH), RAS-обмінний мотив (REM), CDC25-гомологічний домен та С-кінцевий багатий на пролін домен (PxxP) (Pradeep Bandaru et al., Cold Spring Harb Perspect Med., 2019, 1;9(2). pii: a031534). Було показано, що SOS1 містить каталітичний сайт, а також алостеричний сайт. Каталітичний сайт переважно зв'язується RAS-GDP, при цьому RAS-GTP

зв'язується з алостеричним сайтом із ліпшою афінністю, ніж RAS-GDP (S. Mariana Margarit et al., Cell, 2003, 7;112(5):685-95; Hao-Hsuan Jeng et al., Nat. Commun., 2012; 3:1168). Крім того, зв'язування онкогенного KRAS із SOS1 сприяє активації HRAS та NRAS дикого типу (Hao-Hsuan Jeng et al., Nat. Commun., 2012;3:1168). Каталітична (обмін гуанінових нуклеотидів) функція SOS1 є критичною для онкогенної активності KRAS у ракових клітинах (You X et al., Blood. 2018, 13;132(24):2575-2579; Erin Sheffels et al., Sci Signal. 2018, 4;11(546). pii: eaar8371). SOS1 відіграє ключову роль у передачі сигналу після активації клітини за допомогою рецепторних тирозинкіназ (RTK) (Frank McCormick et al., Nature, 1993, 6;363(6424):45-51; Stephane Pierre et al., Biochem Pharmacol. 2011, 1;82(9):1049-56). Відзначимо також рецептори на лімфоцитах (B-клітинний і T-клітинний рецептор) (Mateusz Poltorak et al., Eur J Immunol. 2014, 44(5):1535-40; Stephen R. Brooks et al., J Immunol. 2000, 15;164(6):3123-31) та гемопоетичних клітинах (Mario N. Lioubin et al., Mol Cell Biol., 1994, 14(9):5682-91).

Роль SOS1 у RAS-опосередкованих шляхах передачі сигналу робить його перспективною мішенню для терапії раку. Було показано, що фармакологічний вплив за допомогою інгібіторів SOS1 послаблює або усуває подальші ефекторні події RAS-опосередкованих шляхів (Roman C. Hillig et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 2019, 12;116(7):2551-2560; Chris R. Evelyn et al., J Biol Chem., 2015, 15; 290(20): 12879-98).

Додатково до раку спадкові мутації в SOS1 беруть участь у патогенезі RAS-патій, таких як, наприклад, синдром Нунан (NS), кардіо-фаціо-шкірний синдром (CFC) і спадковий фіброматоз ясен 1 типу (Pierre et al., Biochem. Pharmacol., 2011,82(9):1049-56).

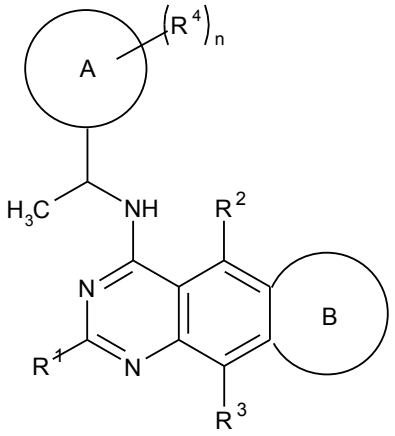
Крім того, за інших захворювань, пов'язаних з експресією hSOS1, значною мірою підвищена експресія в клітинних екстрактах цільної крові пацієнтів дитячого віку з гострою позалікарняною інфекцією, спричинюваною Staphylococcus aureus, та у пацієнтів із гострим респіраторним дистрес-синдромом (ARDS)/гострим пошкодженням легенів (ALI) та сепсисом (F.C. Baltanás, et al. BBA – Reviews on Cancer 1874 (2020) 188445).

Крім того, опубліковано декілька заявок на патенти, що стосуються SOS1, а саме: WO2004003152, WO2014144148, WO2016077793, WO2018115380, WO2018172250, WO2019122129, WO2019201848, WO2020180768 та WO2020180770.

Вищевказане показує, що існує незадоволена потреба в сполуках, які інгібують SOS1, для лікування захворювань або порушень, в які залучений SOS1, зокрема раку, який залежний від SOS1.

Суть винаходу

У даному винаході передбачені сполука загальної формули (I), її фармацевтично прийнятні солі, її таутомерні форми, її стереоізомери, її поліморфи, її сольвати, її комбінації з придатним іншим лікарським препаратом або лікарськими препаратами, фармацевтичні композиції на її основі та її використання в лікуванні різних захворювань або порушень, у тому числі видів раку,



(I),

де кільце A, кільце B, R^1-R^4 та n є такими, як описано в даному документі нижче. Сполуки за даним винаходом є ефективними інгібіторами SOS1.

Згідно з одним аспектом даного винаходу передбачені сполука, представлена загальною формулою (I), її таутомерна форма, її стереоізомер, її поліморф, її сольват, її фармацевтично прийнятна сіль, її комбінації з придатним лікарським препаратом і фармацевтичні композиції на її основі.

В іншому аспекті даного винаходу передбачена фармацевтична композиція, яка містить сполуку загальної формули (I), визначену в даному документі, її таутомерну форму та її стереоізомер, її поліморф, її сольват або її фармацевтично прийнятну сіль у комбінації зі звичайними фармацевтично

використовуваними носіями, розріджувачами тощо, використовувана для лікування захворювання або порушення, опосередкованого SOS1.

В іншому аспекті даного винаходу передбачена фармацевтична композиція, яка містить сполуку загальної формули (I), визначену в даному документі, її таутомерну форму, її стереоізомер, її поліморф, її сольват або її фармацевтично прийнятну сіль у комбінації зі звичайними фармацевтично використовуваними носіями, розріджувачами тощо, використовувана для лікування захворювання або порушення, такого як рак, інфекційне захворювання або порушення або захворювання або порушення, що являє собою RAS-патію.

У ще одному аспекті даного винаходу передбачена сполука формули I, її таутомерна форма, її стереоізомер, її фармацевтично прийнятна сіль, її поліморф, її сольват, її комбінація з придатним лікарським препаратом або фармацевтична композиція на її основі для лікування захворювання, що характеризується надлишковою або аномальною проліферацією клітин, такого як рак.

В іншому аспекті даного винаходу передбачена сполука формули I, її таутомерна форма, її стереоізомер, її фармацевтично прийнятна сіль, її поліморф, її сольват, її комбінація з придатним лікарським препаратом або фармацевтична композиція на її основі для лікування захворювань, як, наприклад, рак підшлункової залози, рак легені, колоректальний рак, види раку з мутантним BRAF класу 3, гематологічний рак, холангіокарцинома, множинна мієлома, меланома, рак матки, рак ендометрію, рак щитоподібної залози, гострий мієлоїдний лейкоз, рак сечового міхура, уротеліальний рак, рак шлунка, рак шийки матки, плоскоклітинна карцинома голови та шиї, дифузна В-великоклітинна лімфома, рак стравоходу, хронічний лімфоцитарний лейкоз, гепатоцелюлярний рак, рак молочної залози, рак яєчника, рак передміхурової залози, гліобластома, рак нирки, синдром справжньої невроми слизової оболонки, фіброзний епуліс та види саркоми.

В іншому аспекті даного винаходу передбачена сполука формули I, її таутомерна форма, її стереоізомер, її фармацевтично прийнятна сіль, її поліморф, її сольват, її комбінація з придатним лікарським препаратом або фармацевтична композиція на її основі для лікування захворювань, таких як нейрофіброматоз 1 типу (NF1), синдром Нунан із множинними лентиго (NSML), Нунан-подібний синдром/синдром багатоосередкового гігантоклітинного ураження, спадковий фіброматоз ясен (HGF), синдром капілярної та артеріовенозної мальформації (CM-AVM), синдром Легіуса, гостра інфекція, спричинювана Staphylococcus aureus (пацієнти дитячого віку), синдром справжньої невроми слизової оболонки, фіброзний епуліс, гострий респіраторний дистрес-синдром/гостре пошкодження легенів та сепсис, синдром Костелло (CS) та кардіо-фаціо-шкірний синдром (CFC-синдром).

В іншому аспекті даного винаходу передбачена сполука формули I, її таутомерна форма, її стереоізомер, її фармацевтично прийнятна сіль, її поліморф, її сольват, її комбінація з придатним лікарським препаратом або фармацевтична композиція на її основі для використання в терапевтичних схемах в контексті варіантів лікування першої лінії, другої лінії або будь-яких наступних ліній.

В іншому аспекті даного винаходу передбачена сполука формули I, її таутомерна форма, її стереоізомер, її фармацевтично прийнятна сіль, її поліморф, її сольват, її комбінація з придатним лікарським препаратом або фармацевтична композиція на її основі для використання в попередженні, короткостроковому або довгостроковому лікуванні вищевказаних захворювань необов'язково в комбінації з променевою терапією та/або хірургічним втручанням.

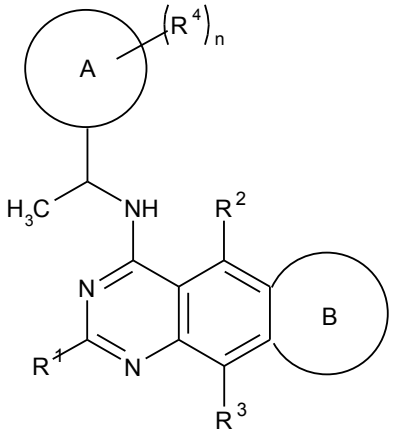
У ще одному аспекті даного винаходу передбачена сполука формули I, її таутомерна форма, її стереоізомер, її фармацевтично прийнятна сіль, її поліморф, її сольват, її комбінація з придатним лікарським препаратом або фармацевтична композиція на її основі для лікування різних видів раку, вказаних вище, які характеризуються гіперактивними або аберантно активованими шляхами передачі сигналу, в які залучені білки RAS та/або SOS1.

В іншому аспекті даного винаходу передбачене використання сполуки формули I, її таутомерної форми, її стереоізомеру, її фармацевтично прийнятної солі, її поліморфу або її сольвату в комбінації з іншими засобами, такими як засоби променевої терапії, хіміотерапії та/або цілеспрямовані засоби, за декількох видів раку та їхніх підтипів, указаних вище. Засоби, які можна використовувати для комбінованої терапії, включають цілеспрямовані засоби, такі як інгібітори RTK, інгібітори циклін-залежної кінази (CDK), інгібітори Ser-Thr-кінази, інгібітори нерецепторної тирозинкінази, інгібітори епігенетичного механізму, такого як гістонметилтрансферази (HMT), ДНК-метилтрансферази (DNMT), протеїнаргінінметилтрансферази (PRMT), інгібітори RAS, інгібітори KRAS, інгібітори MEK, інгібітори ERK1/2, інгібітори кінази фокальної адгезії (FAK), інгібітори PI3K, інгібітори AKT та інгібітори mTOR.

Докладний опис винаходу

Даний винахід стосується сполуки загальної формули (I), її таутомерної форми, її стереоізомеру, її фармацевтично прийнятної солі, її поліморфу, її сольвату, її комбінації з придатними одним або декількома іншими лікарськими препаратами, фармацевтичної композиції на її основі, способу

одержання сполуки, її використання як інгібітора SOS1 та її терапевтичної застосовності в лікуванні або зменшенні вираженості різних патологічних станів. Сполука формули (I) є такою, як показано нижче:



(I),

де

кільце A вибране з арилу, гетероарилу та гетероциклілу;

кільце B вибране із заміщеного або незаміщеного 5- або 6-членного карбоциклічного кільця та заміщеного або незаміщеного 5- або 6-членного гетероциклічного кільця, що містить 1-3 гетероатоми, незалежно вибрані із S, O та N;

якщо кільце B являє собою карбоциклічне кільце, то воно заміщене 1-8 замісниками, незалежно вибраними з R^c і R^d;

якщо кільце B являє собою гетероциклічне кільце, то воно заміщене 1-7 замісниками; якщо воно заміщене при атомі азоту кільця, то воно заміщене замісниками, вибраними з R^a та R^b; і якщо воно заміщене при атомі вуглецю кільця, то воно заміщене замісниками, вибраними з R^c та R^d;

R^a та R^b незалежно вибрані з водню, -C(=O)R^g, -C(=O)NR^h(R^i), заміщеного або незаміщеного алкілу, заміщеного або незаміщеного циклоалкілу, заміщеного або незаміщеного арилу, заміщеного або незаміщеного гетероарилу та заміщеного або незаміщеного гетероциклілу;

R^c та R^d незалежно вибрані з водню, галогену, оксо, -C(=O)R^g, -NR^h(R^i), -C(=O)NR^h(R^i), -OR^j, заміщеного або незаміщеного алкілу, заміщеного або незаміщеного циклоалкілу, заміщеного або незаміщеного арилу, заміщеного або незаміщеного гетероарилу та заміщеного або незаміщеного гетероциклілу; необов'язково групи R^c і R^d разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють заміщене або незаміщене карбоциклічне кільце та заміщений або незаміщений гетероцикл;

R^1 вибраний із водню, заміщеного або незаміщеного алкілу та заміщеного або незаміщеного циклоалкілу;

R^2 та R^3 незалежно вибрані з водню, галогену, ціано, заміщеного або незаміщеного алкілу та заміщеного або незаміщеного циклоалкілу;

R^4 вибраний із галогену, ціано, -N$R^e$$R^f$, -O$R^j$, -C(=O)$R^g$, -C(=O)N$R^h$($R^i$), заміщеного або незаміщеного алкілу, заміщеного або незаміщеного циклоалкілу, циклоалкілу, заміщеного заміщеним або незаміщеним алкілом, заміщеного або незаміщеного арилу, заміщеного або незаміщеного гетероарилу, заміщеного або незаміщеного гетероциклілу та гетероциклілу, заміщеного заміщеним алкілом;

R^e та R^f незалежно вибрані з водню, -C(=O)R^g, -C(=O)NR^h(R^i), заміщеного або незаміщеного алкілу, алкілу, заміщеного заміщеним або незаміщеним гетероциклілом, заміщеного або незаміщеного циклоалкілу, заміщеного або незаміщеного арилу, заміщеного або незаміщеного гетероарилу та заміщеного або незаміщеного гетероциклілу;

R^g вибраний із заміщеного або незаміщеного алкілу, заміщеного або незаміщеного циклоалкілу, заміщеного або незаміщеного арилу, заміщеного або незаміщеного гетероарилу та заміщеного або незаміщеного гетероциклілу;

R^h та R^i незалежно вибрані із водню, заміщеного або незаміщеного алкілу, заміщеного або незаміщеного циклоалкілу та заміщеного або незаміщеного гетероциклілу;

необов'язково групи R^h та R^i разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють заміщений або незаміщений гетероцикл;

R^j вибраний із водню, заміщеного або незаміщеного алкілу, алкілу, заміщеного заміщеним або незаміщеним циклоалкілом, та заміщеного або незаміщеного циклоалкілу;

«n» являє собою ціле число, вибране з 0, 1, 2 і 3;

якщо алкільна група заміщена, то вона заміщена 1-5 замісниками, незалежно вибраними з оксо (=O), галогену, ціано, циклоалкілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, $-OR^5$, -C(=O)OH, -C(=O)O(алкіл), $-NR^6R^{6a}$, $-NR^6C(=O)R^7$ та $–C(=O)NR^6R^{6a}$;

якщо циклоалкільна група заміщена, то вона заміщена 1-4 замісниками, незалежно вибраними з оксо (=O), галогену, алкілу, гідроксиалкілу, ціано, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, $-OR^5$, -C(=O)OH, -C(=O)O(алкіл), $-NR^6R^{6a}$, $-NR^6C(=O)R^7$ та $–C(=O)NR^6R^{6a}$;

якщо арильна група заміщена, то вона заміщена 1-4 замісниками, незалежно вибраними з галогену, нітро, ціано, алкілу, пергалогеналкілу, циклоалкілу, гетероциклілу, гетероарилу, $-OR^5$, $-NR^6R^{6a}$, $-NR^6C(=O)R^7$, $–C(=O)R^7$, $–C(=O)NR^6R^{6a}$, $-SO_2$-алкілу, -C(=O)OH, -C(=O)O-алкілу та галогеналкілу;

якщо гетероарильна група заміщена, то вона заміщена 1-4 замісниками, незалежно вибраними з галогену, нітро, ціано, алкілу, галогеналкілу, пергалогеналкілу, циклоалкілу, гетероциклілу, арилу, гетероарилу, $-OR^5$, $-NR^6R^{6a}$, $-NR^5C(=O)R^7$, $–C(=O)R^7$, $–C(=O)NR^6R^{6a}$, $-SO_2$-алкілу, -C(=O)OH та -C(=O)O-алкілу;

якщо гетероциклічна група заміщена, то вона заміщена або при атомі вуглецю кільця, або при гетероатомі кільця, при цьому якщо вона заміщена при атомі вуглецю кільця, то вона заміщена 1-4 замісниками, незалежно вибраними з оксо (=O), галогену, ціано, алкілу, алкоксиалкілу, гідроксиалкілу, циклоалкілу, пергалогеналкілу, $-OR^5$, $–C(=O)NR^6R6^a$, -C(=O)OH, -C(=O)O-алкілу, $-N(H)C(=O)$(алкіл), $-N(H)R^6$ та $-N$(алкіл)$_2$; та якщо гетероциклічна група заміщена при атомі азоту кільця, то вона заміщена замісниками, незалежно вибраними з алкілу, циклоалкілу, арилу, гетероарилу, $-SO_2$(алкіл), $–C(=O)R^7$ та -C(=O)O(алкіл); якщо гетероциклічна група заміщена при атомі сірки кільця, то вона заміщена 1 або 2 оксогрупами (=O);

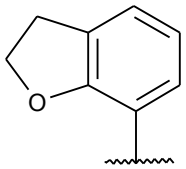
R^5 вибраний із водню, алкілу, пергалогеналкілу та циклоалкілу;

кожний із R^6 та R^{6a} незалежно вибраний із водню, алкілу та циклоалкілу;

або R^6 та R^{6a} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклільне кільце; і

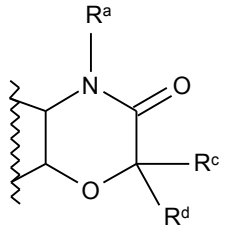
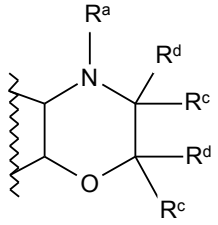
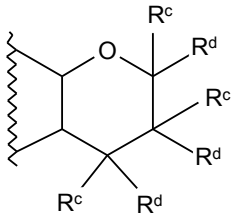
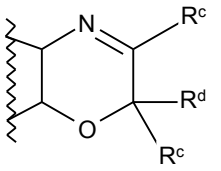
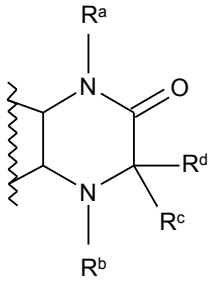
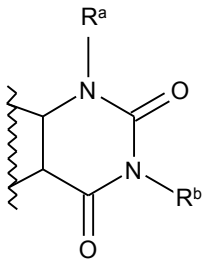
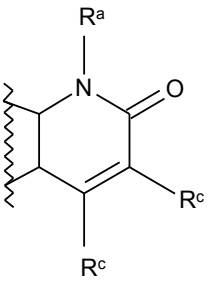
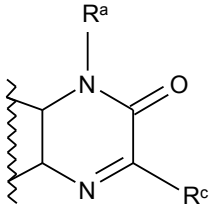
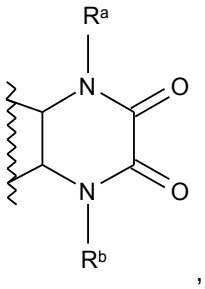
R^7 вибраний із алкілу та циклоалкілу.

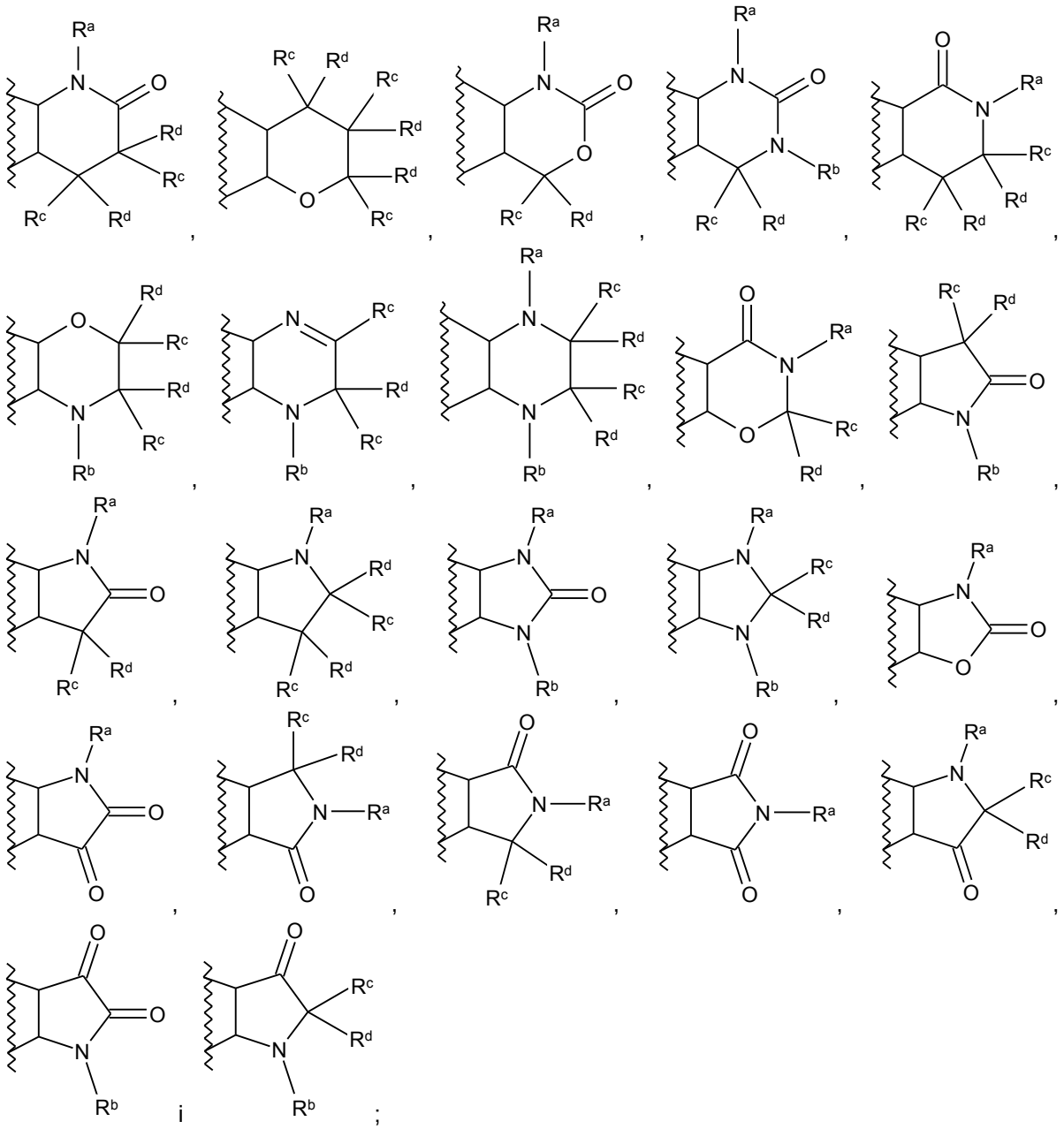
Згідно з варіантом здійснення даного винаходу кільце A являє собою арил та гетероарил.



У певних варіантах здійснення кільце A являє собою феніл та .

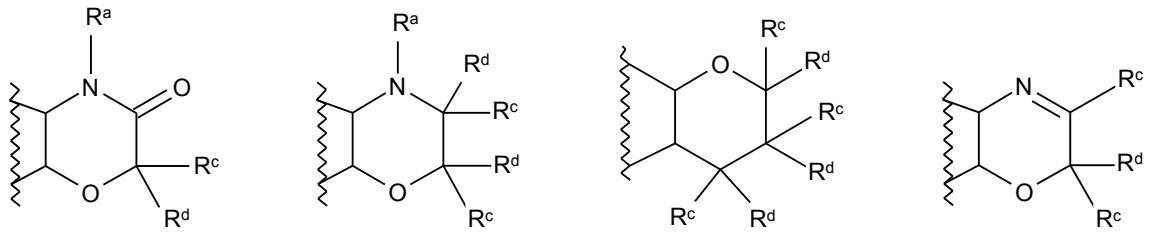
У будь-якому з наведених вище варіантів здійснення кільце B вибране з

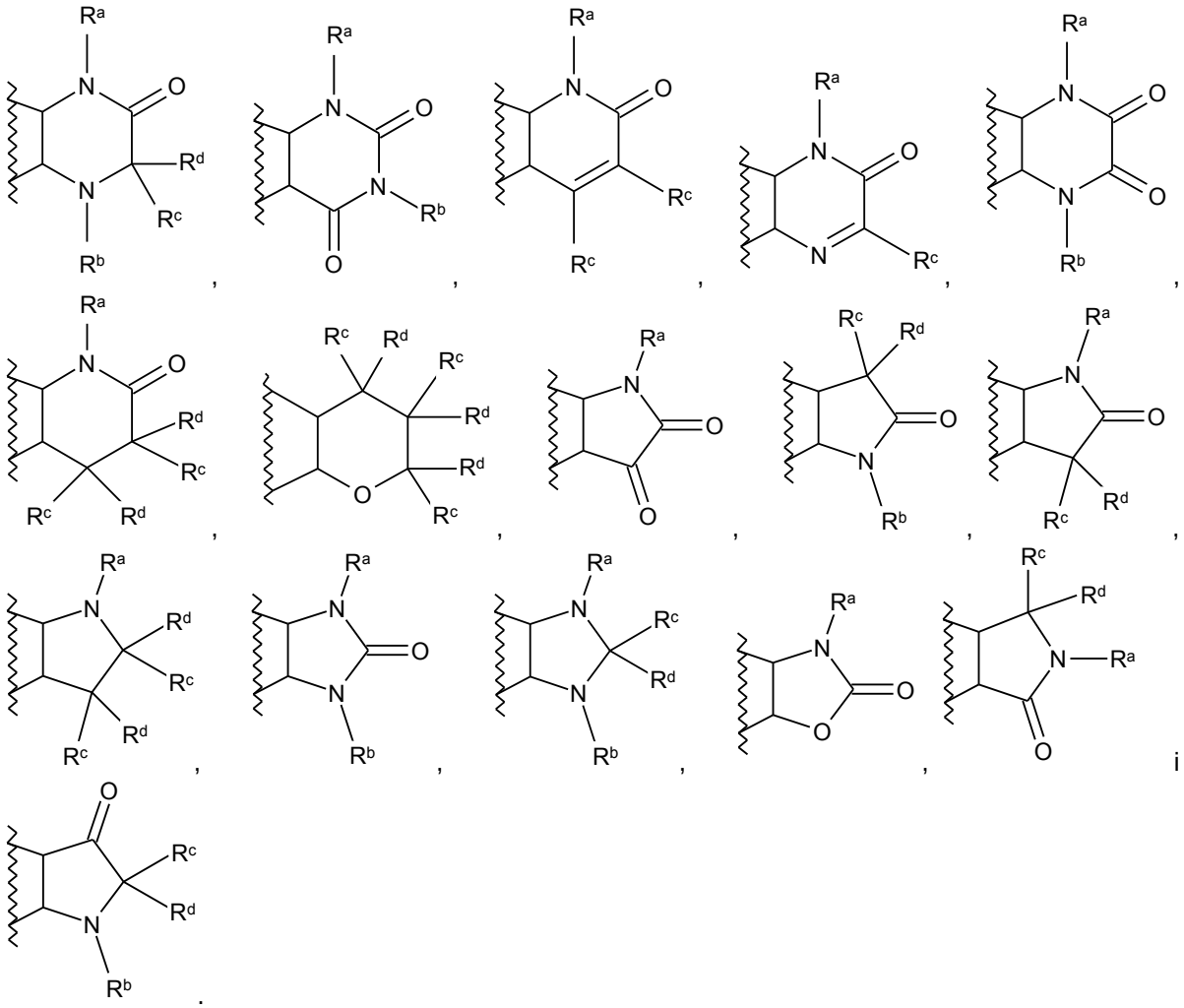

,

,

,

,

,

,

,

,

,



і ;

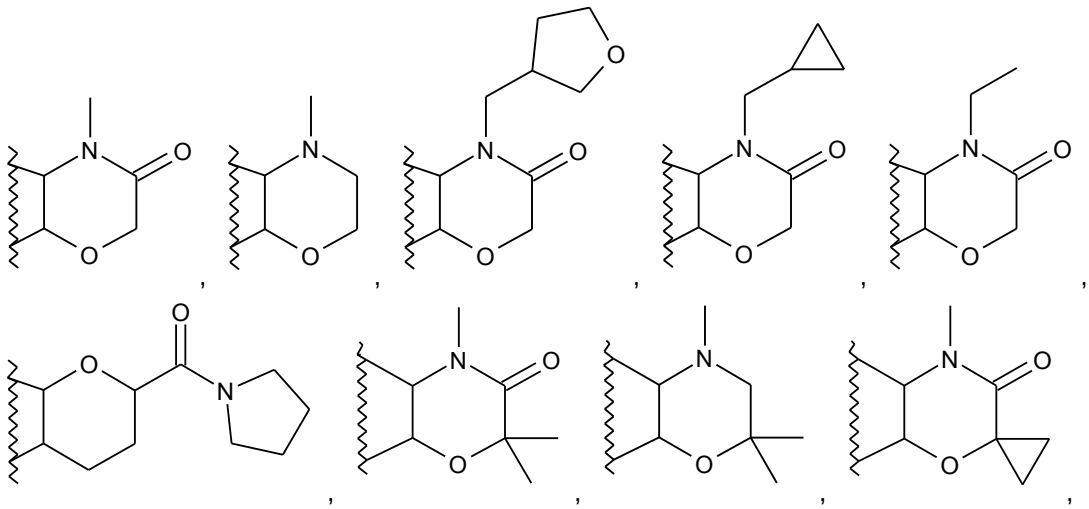
У певних варіантах здійснення кільце B вибране з

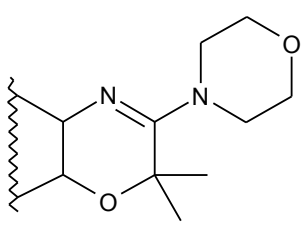
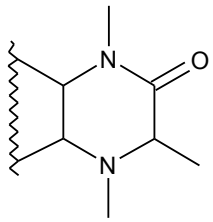
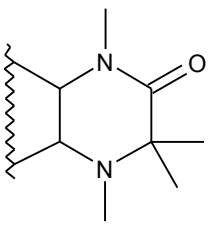
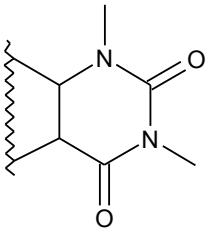
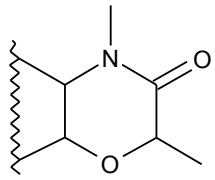
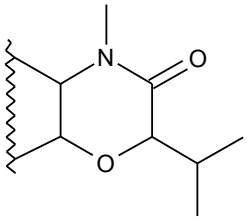
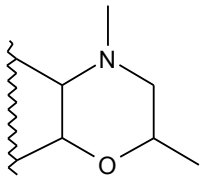
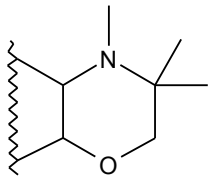
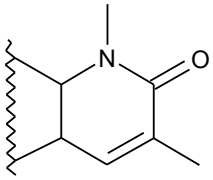
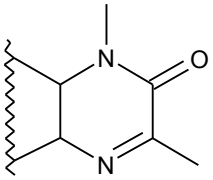
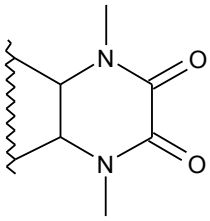
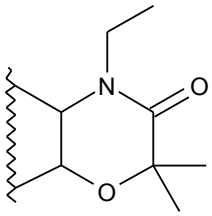
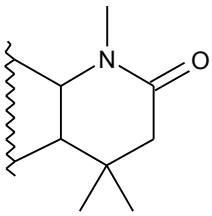
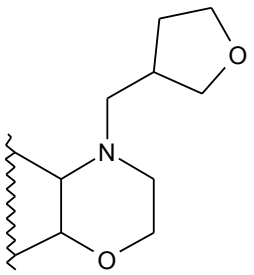
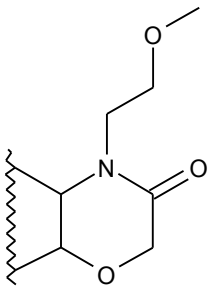
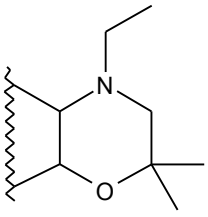
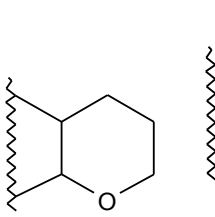
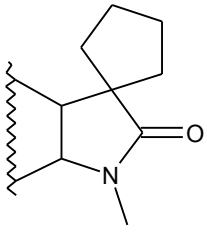
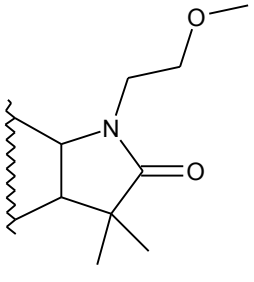
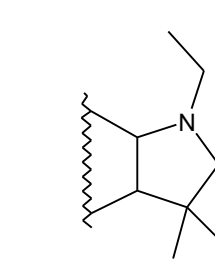




5

У певних варіантах здійснення кільце B вибране з




,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

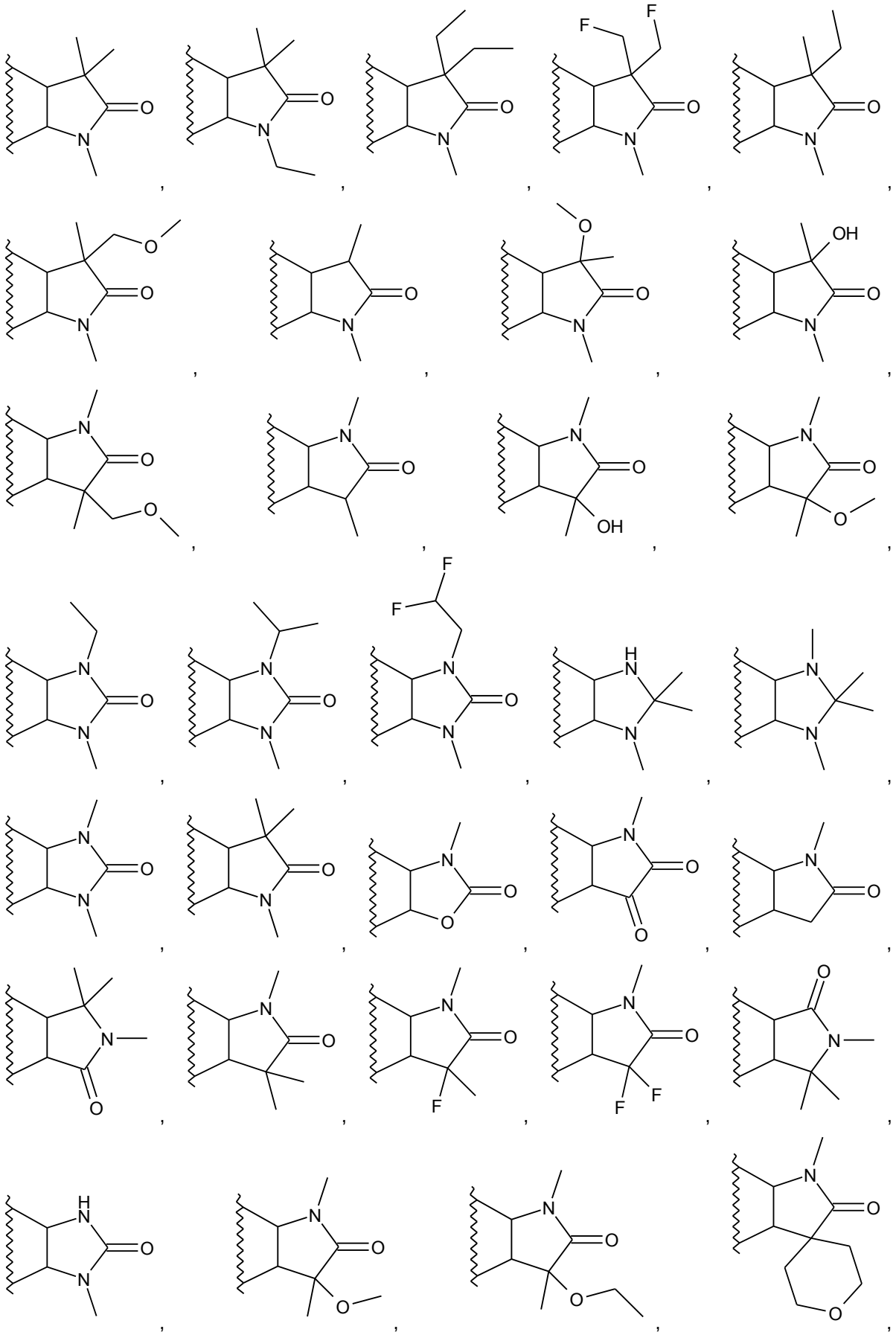
,

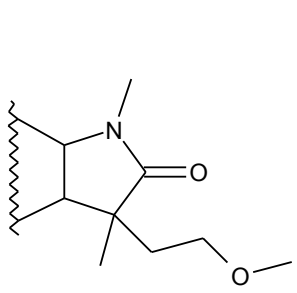
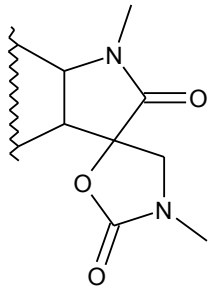
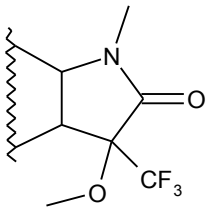
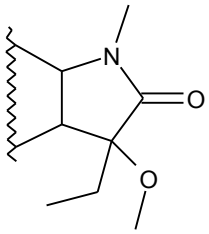
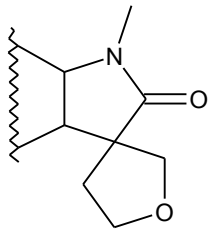
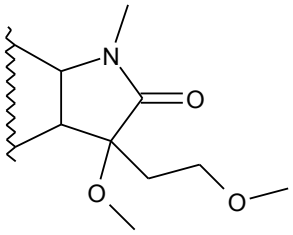
,

,

,

,




,

,

,

,


і .

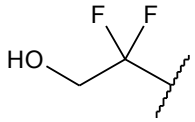
У будь-якому з наведених вище варіантів здійснення R^1 вибраний із заміщеного або незаміщеного алкілу та заміщеного або незаміщеного циклоалкілу.

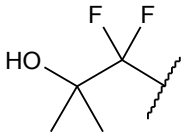
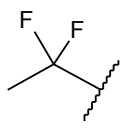
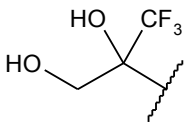
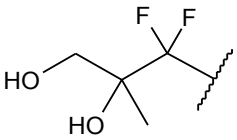
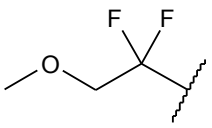
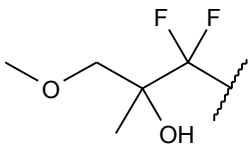
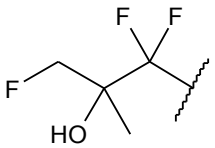
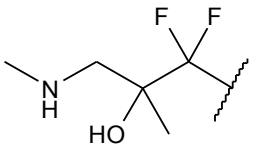
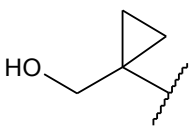
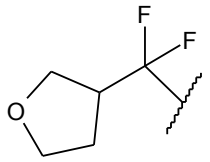
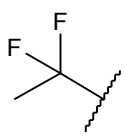
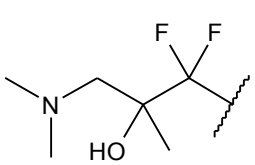
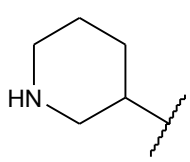
У певних варіантах здійснення R^1 вибраний із метилу, етилу, ізопропілу та циклопропілу.

У будь-якому з наведених вище варіантів здійснення R^2 та R^3 незалежно вибрані з водню, галогену та заміщеного або незаміщеного алкілу.

У певних варіантах здійснення R^2 та R^3 незалежно вибрані з водню, фтору та метилу.

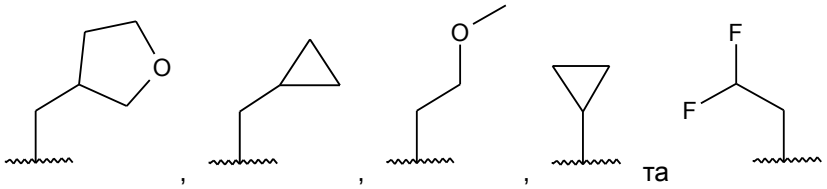
У будь-якому з наведених вище варіантів здійснення R^4 вибраний із галогену, $-NR^eR^f$, заміщеного або незаміщеного алкілу, циклоалкілу, заміщеного заміщеним або незаміщеним алкілом, і заміщеного або незаміщеного гетероциклілу.


,

У певних варіантах здійснення R^4 вибраний із фтору, $-NH_2$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CHF_2$,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

і

.

У будь-якому з наведених вище варіантів здійснення R^a та R^b незалежно вибрані з водню, заміщеного або незаміщеного алкілу та заміщеного або незаміщеного циклоалкілу.

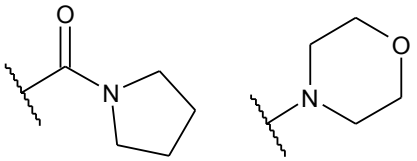
У певних варіантах здійснення R^a та R^b незалежно вибрані з водню, метилу, етилу, ізопропілу,



, , , та .

У будь-якому з наведених вище варіантів здійснення R^c та R^d незалежно вибрані з водню, галогену, заміщеного або незаміщеного алкілу, $-C(=O)NR^hR^i$, $-OR^j$ та заміщеного або незаміщеного гетероциклілу; необов'язково групи R^c та R^d разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють заміщений або незаміщений циклоалкіл і заміщений або незаміщений гетероцикл.

У певних варіантах здійснення R^c та R^d незалежно вибрані з водню, метилу, ізопропілу, етилу,

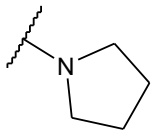


CH_2F, , , $-CH_2OMe$, -OMe, -OH, фтору, $-OCH_2CH_3$, $-CF_3$ та $-CH_2CH_2OMe$; необов'язково групи R^c та R^d разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропільне кільце, циклопентильне кільце, тетрагідропіранове кільце, тетрагідрофуранове кільце та N-метилоксазолідинонове кільце.

R^e та R^f вибрані з водню.

У будь-якому з наведених вище варіантів здійснення необов'язково групи R^h та R^i разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероцикл.

У певних варіантах здійснення необов'язково групи R^h та R^i разом з атомом азоту, до якого вони

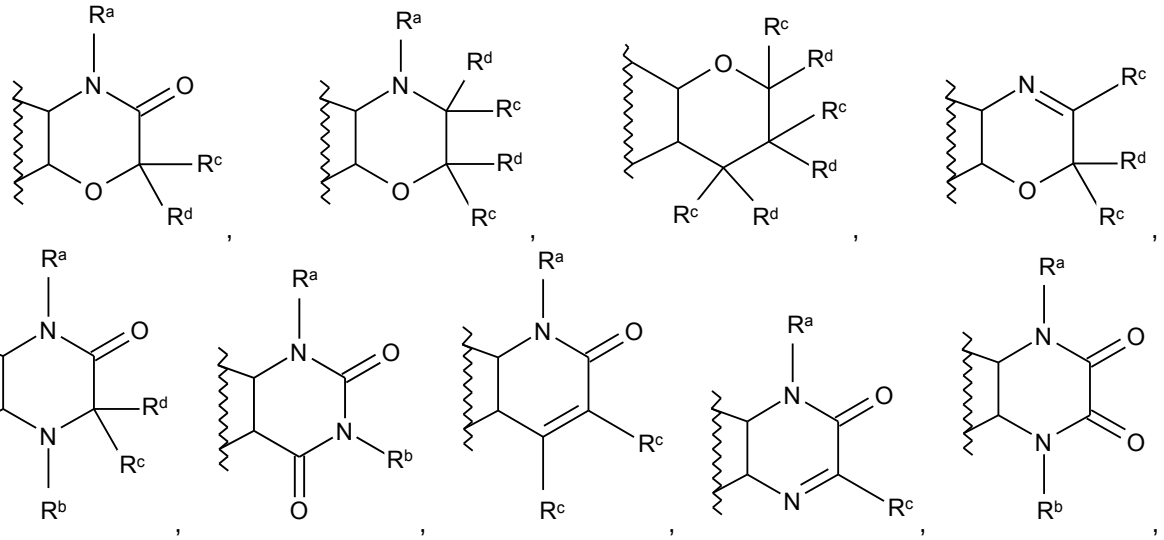


приєднані, утворюють .

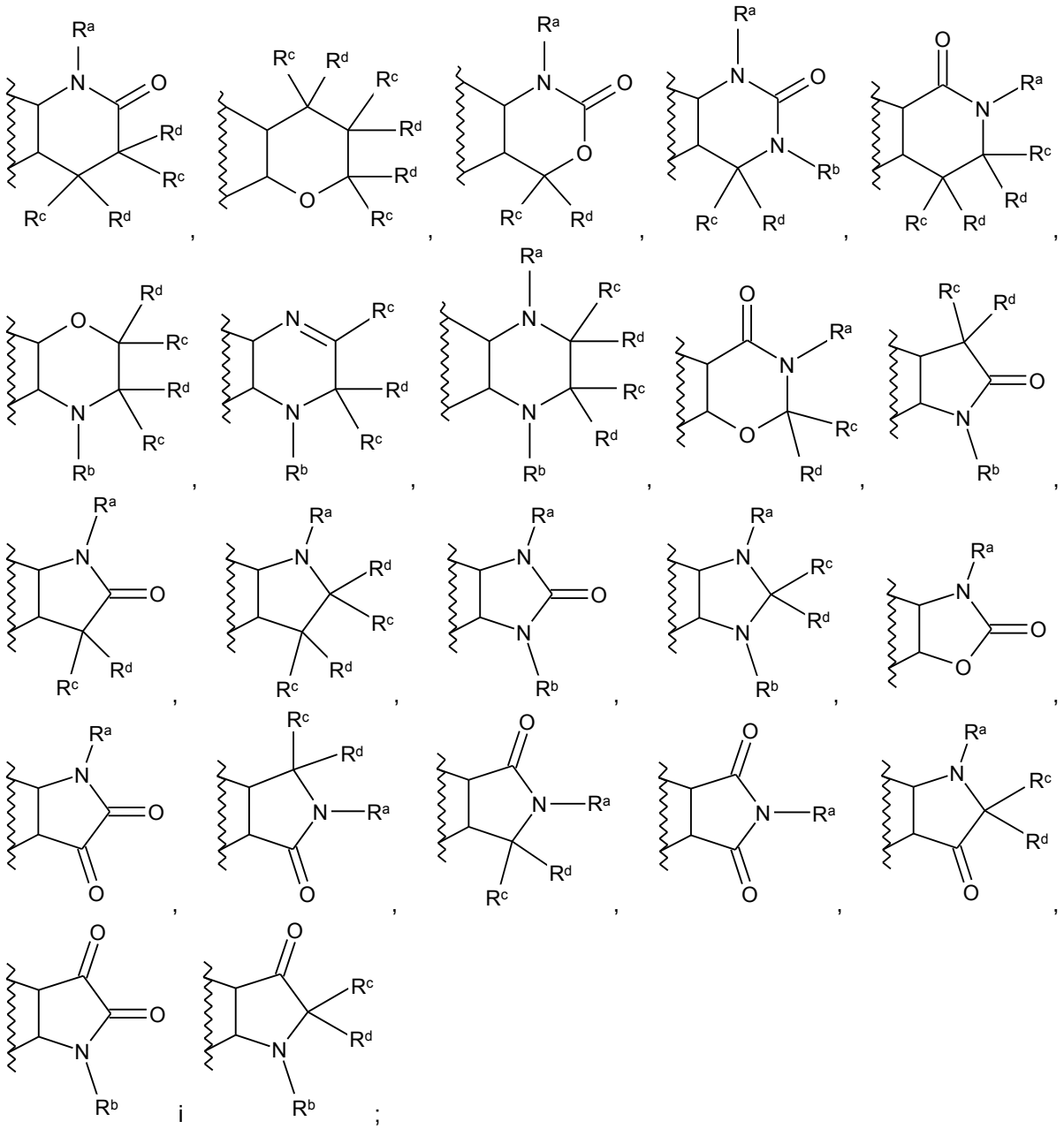
У будь-якому з наведених вище варіантів здійснення R^j вибраний із водню та алкілу.

У певних варіантах здійснення R^j вибраний із водню, метилу й етилу.

В інших аспектах у даному винаході передбачені сполука загальної формули (I), її таутомерна форма, її стереоізомер, її фармацевтично прийнятна сіль, її поліморф або її сольват, де кільце A вибране з арилу та гетероарилу; кільце B вибране з

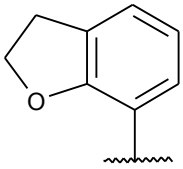
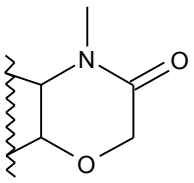
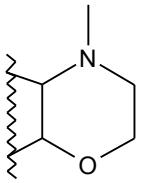


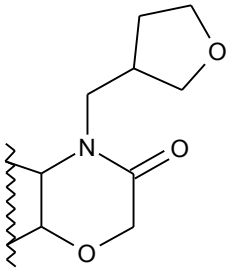
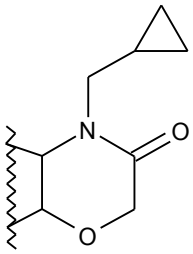
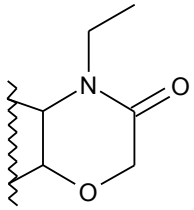
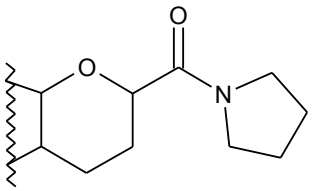
, , , , ,

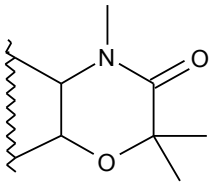
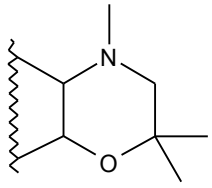
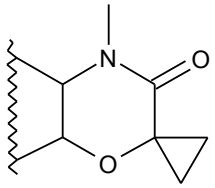
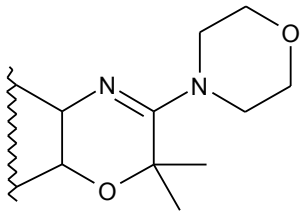


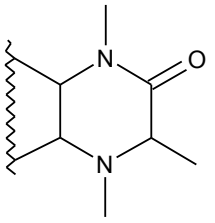
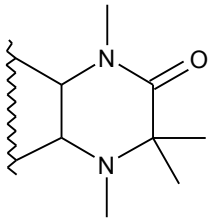
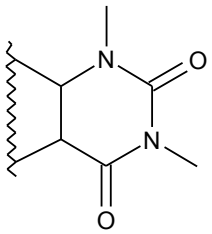
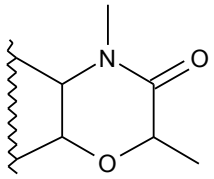
R^1 вибраний із заміщеного або незаміщеного алкілу та заміщеного або незаміщеного циклоалкілу; R^2 та R^3 незалежно вибрані з водню, галогену й заміщеного або незаміщеного алкілу; R^4 вибраний із галогену, $-NR^eR^f$, заміщеного або незаміщеного алкілу, циклоалкілу, заміщеного заміщеним або незаміщеним алкілом, та заміщеного або незаміщеного гетероциклілу; R^a та R^b незалежно вибрані з водню, заміщеного або незаміщеного алкілу та заміщеного або незаміщеного циклоалкілу; R^c та R^d незалежно вибрані з водню, галогену, заміщеного або незаміщеного алкілу, $-C(=O)NR^h(R^i)$, $-OR^j$ та заміщеного або незаміщеного гетероциклілу; необов'язково групи R^c та R^d разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють заміщене або незаміщене карбоциклічне кільце та заміщений або незаміщений гетероцикл; R^e та R^f являють собою водень; необов'язково групи R^h та R^i разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероцикл; R^j вибраний із водню та алкілу; та «n» являє собою ціле число, вибране з 0, 1, 2 та 3.

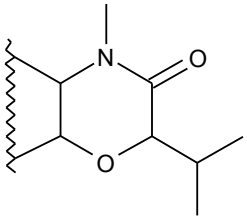
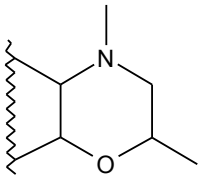
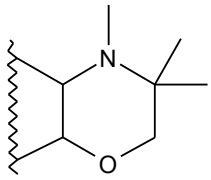
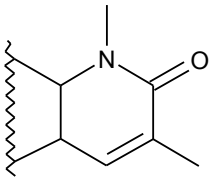
В інших аспектах у даному винаході передбачені сполука загальної формули (I), її таутомерна форма, її стереоізомер, її фармацевтично прийнятна сіль, її поліморф або її сольват, де кільце A

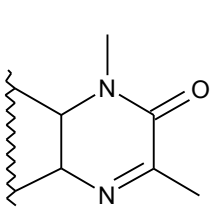
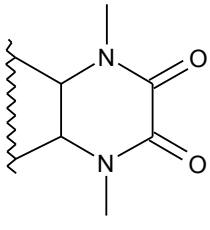
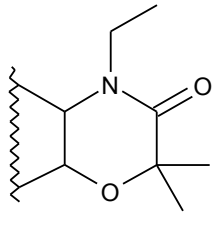
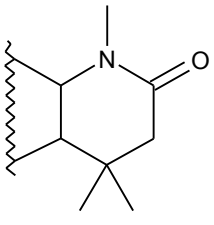
вибране з фенілу та  ; де кільце B вибране з  ,  ,

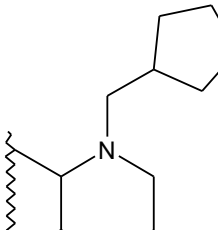
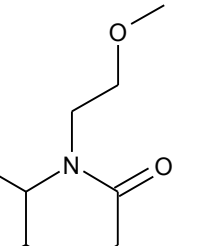
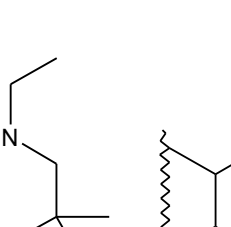
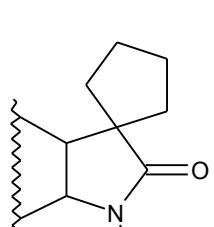
 ,  ,  ,  ,

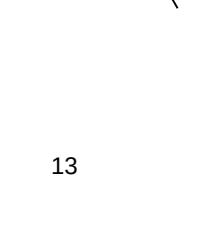
 ,  ,  ,  ,

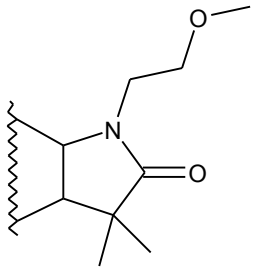
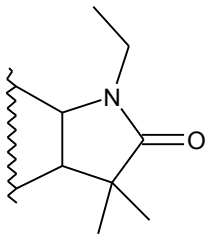
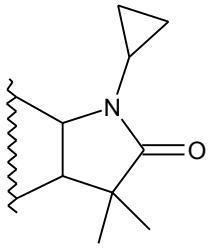
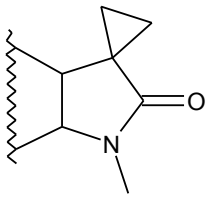
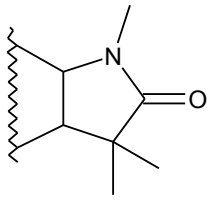
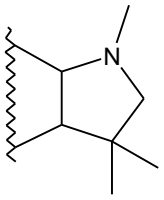
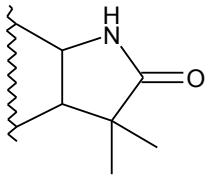
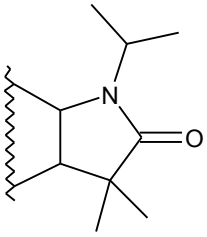
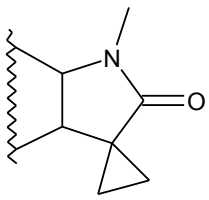
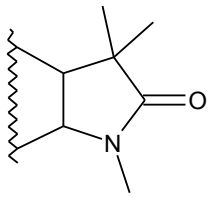
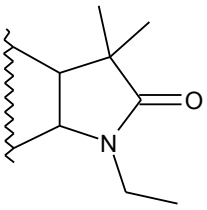
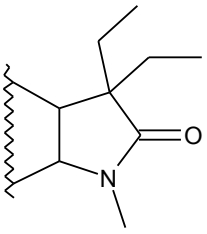
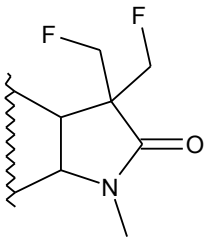
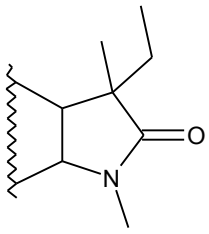
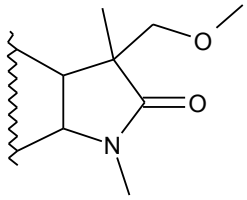
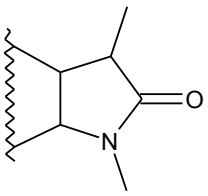
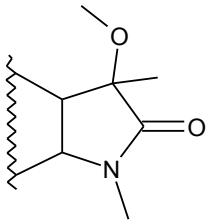
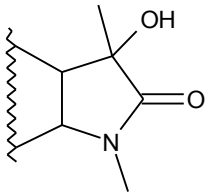
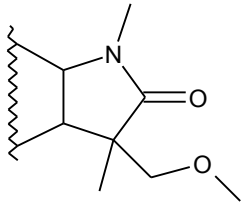
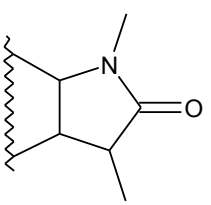
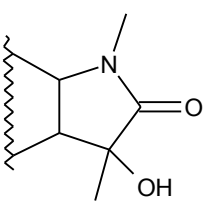
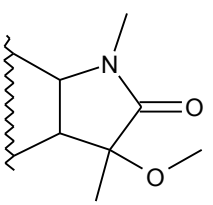
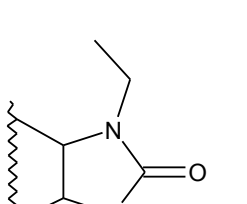
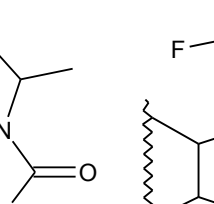
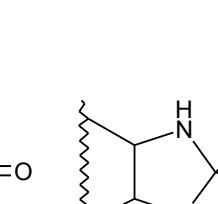
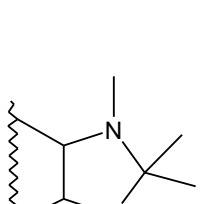
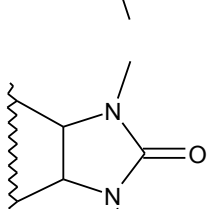
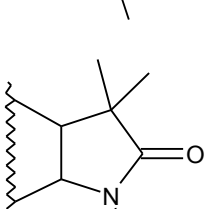
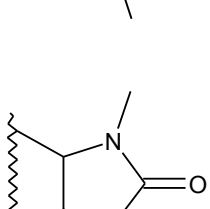
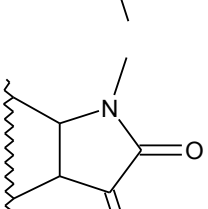
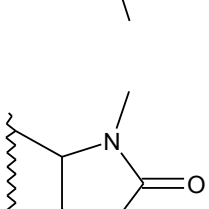
 ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,

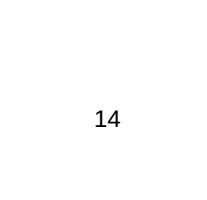
 ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,

 , ,  , , ,

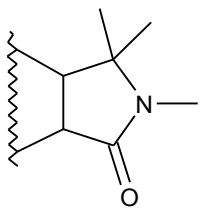
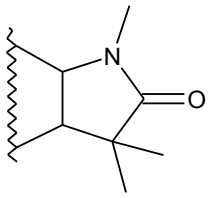
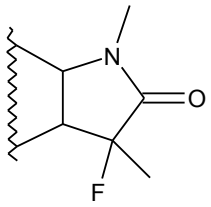
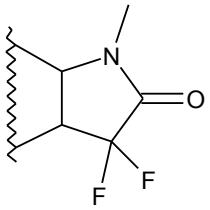
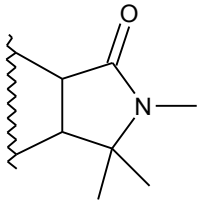
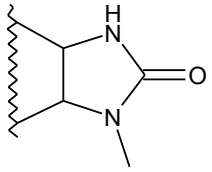
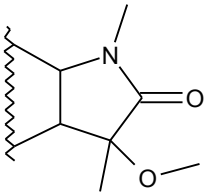
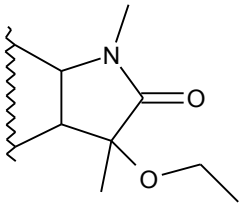
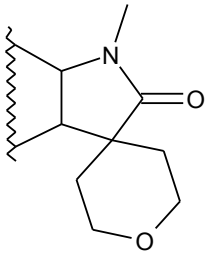
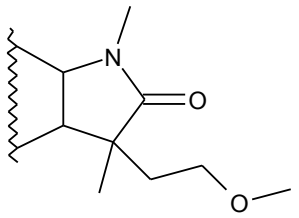
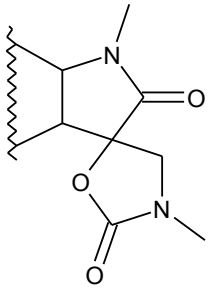
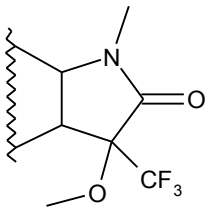
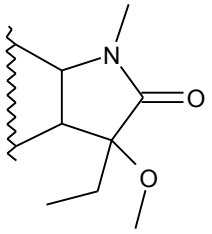
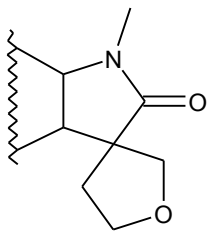
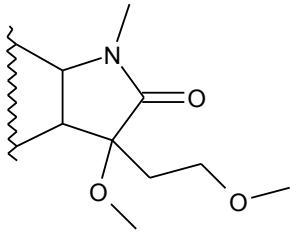
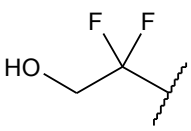
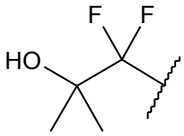
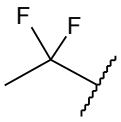
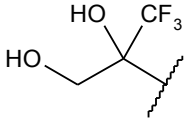
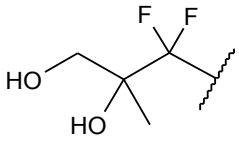
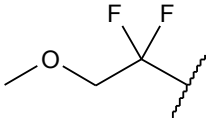
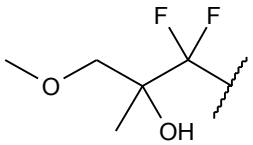
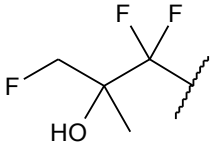
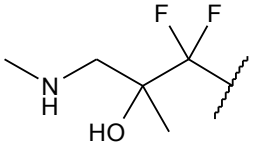
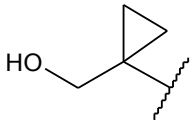
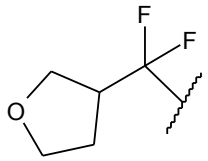
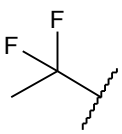
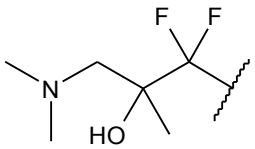
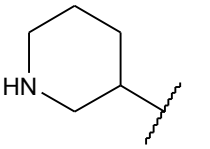

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


та ; R^1 вибраний із метилу, етилу, ізопропілу та циклопропілу; R^2 та R^3 незалежно вибрані з водню, фтору та метилу; R^4 вибраний із фтору, $-NH_2$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CHF_2$,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

та .

В інших аспектах у даному винаході передбачена фармацевтична композиція, що містить сполуку загальної формули (I), її таутомерну форму, її стереоізомер, її фармацевтично прийнятну

сіль, її поліморф або її сольват і фармацевтично прийнятний носій.

В інших аспектах у даному винаході передбачений спосіб лікування та/або попередження захворювання, порушення та/або стану шляхом інгібування SOS1 у суб'єкта, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки загальної формули (I), її таутомерної форми, її стереоізомеру, її фармацевтично прийнятної солі, її поліморфу або її сольвату.

У ще одних аспектах у даному винаході передбачений спосіб лікування та/або попередження захворювання, порушення та/або стану шляхом інгібування взаємодії SOS1 та білка сімейства RAS у суб'єкта, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки загальної формули (I), її таутомерної форми, її стереоізомеру, її фармацевтично прийнятної солі, її поліморфу або її сольвату.

В інших аспектах у даному винаході передбачений спосіб лікування та/або попередження захворювання, порушення та/або стану, де вказані захворювання, порушення та/або стан являють собою рак.

У певних варіантах здійснення спосіб лікування та/або попередження захворювання, порушення та/або стану передбачає рак, де рак вибраний із групи, що складається з раку підшлункової залози, раку легені, колоректального раку, видів раку з мутантним BRAF класу 3, гематологічного раку, холангіокарциноми, множинної мієломи, меланоми, раку матки, раку ендометрію, раку щитоподібної залози, гострого мієлоїдного лейкозу, раку сечового міхура, уротеліального раку, раку шлунка, раку шийки матки, плоскоклітинної карциноми голови та шиї, дифузної В-великоклітинної лімфоми, раку стравоходу, хронічного лімфоцитарного лейкозу, гепатоцелюлярного раку, раку молочної залози, раку яєчника, раку передміхурової залози, гліобластоми, раку нирки, синдрому справжньої невроми слизової оболонки, фіброзного епулісу та сарком.

В інших аспектах у даному винаході передбачений спосіб лікування та/або попередження захворювання, порушення та/або стану, де вказане захворювання являє собою гостру інфекцію, спричинювану Staphylococcus aureus (пацієнти дитячого віку), гострий респіраторний дистрес-синдром/гостре пошкодження легенів і сепсис.

В інших аспектах у даному винаході передбачений спосіб лікування та/або попередження захворювання, порушення та/або стану, де вказані захворювання, порушення та/або стан являють собою RAS-патію.

У певних варіантах здійснення спосіб лікування та/або попередження захворювання, порушення та/або стану передбачає RAS-патію, де RAS-патія вибрана з групи, що складається з нейрофіброматозу 1 типу (NF1), синдрому Нунан (NS), синдрому Нунан із множинними лентиго (NSML), синдрому капілярної та артеріовенозної мальформації (CM-AVM), синдрому Костелло (CS), кардіо-фаціо-шкірного синдрому (CFC), синдрому Легіуса, Нунан-подібного синдрому/синдрому багатоосередкового гігантоклітинного ураження та спадкового фіброматозу ясен (HGF).

В інших аспектах у даному винаході передбачений спосіб, де сполуку загальної формули (I), її таутомерну форму, її стереоізомер, її фармацевтично прийнятну сіль, її поліморф або її сольват вводять перед введенням, після введення або одночасно з введенням щонайменше однієї або більше фармакологічно активних речовин.

В інших аспектах у даному винаході передбачене використання сполуки загальної формули (I), її таутомерної форми, її стереоізомеру, її фармацевтично прийнятної солі, її поліморфу або її сольвату для лікування та/або попередження захворювання, порушення та/або стану шляхом пригнічення SOS1 у суб'єкта, що включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості вказаної сполуки.

В інших аспектах у даному винаході передбачене використання сполуки загальної формули (I), її таутомерної форми, її стереоізомеру, її фармацевтично прийнятної солі, її поліморфу або її сольвату для лікування та/або попередження захворювання, порушення та/або стану шляхом пригнічення взаємодії SOS1 і білка сімейства RAS у суб'єкта, що включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості вказаної сполуки.

В інших аспектах у даному винаході передбачене використання сполуки для лікування та/або попередження захворювання, порушення та/або стану, де вказані захворювання, порушення та/або стан являють собою рак.

У певних варіантах здійснення використання сполуки для лікування та/або попередження захворювання, порушення та/або стану передбачає рак, де рак вибраний із групи, що складається з раку підшлункової залози, раку легені, колоректального раку, видів раку з мутантним BRAF класу 3, гематологічного раку, холангіокарциноми, множинної мієломи, меланоми, раку матки, раку ендометрію, раку щитоподібної залози, гострого мієлоїдного лейкозу, раку сечового міхура, уротеліального раку, раку шлунка, раку шийки матки, плоскоклітинної карциноми голови та шиї, дифузної В-великоклітинної лімфоми, раку стравоходу, хронічного лімфоцитарного лейкозу, гепатоцелюлярного раку, раку молочної залози, раку яєчника, раку передміхурової залози,

гліобластоми, раку нирки, синдрому справжньої невроми слизової оболонки, фіброзного епулісу та сарком.

В інших аспектах у даному винаході передбачене використання сполуки для лікування та/або попередження захворювання, порушення та/або стану, де вказане захворювання являє собою гостру інфекцію, спричинювану Staphylococcus aureus (пацієнти дитячого віку), гострий респіраторний дистрес-синдром/гостре пошкодження легенів і сепсис.

В інших аспектах у даному винаході передбачене використання сполуки для лікування та/або попередження захворювання, порушення та/або стану, де вказане захворювання являє собою RAS-патію.

У певних варіантах здійснення використання сполуки для лікування та/або попередження захворювання, порушення та/або стану передбачає RAS-патію, де RAS-патія вибрана з групи, що складається з нейрофіброматозу 1 типу (NF1), синдрому Нунан (NS), синдрому Нунан із множинними лентиго (NSML), синдрому капілярної та артеріовенозної мальформації (CM-AVM), синдрому Костелло (CS), кардіо-фаціо-шкірного синдрому (CFC), синдрому Легіуса, Нунан-подібного синдрому/синдрому багатоосередкового гігантоклітинного ураження та спадкового фіброматозу ясен (HGF).

В інших аспектах у даному винаході передбачені сполука загальної формули (I), її таутомерна форма, її стереоізомер, її фармацевтично прийнятна сіль, її поліморф або її сольват для лікування та/або попередження раку, де вказану сполуку вводять у комбінації з щонайменше ще однією фармакологічно активною речовиною.

В інших аспектах у даному винаході передбачені сполука загальної формули (I), її таутомерна форма, її стереоізомер, її фармацевтично прийнятна сіль, її поліморф або її сольват для лікування та/або попередження раку, де сполуку вводять перед введенням, після введення або одночасно з введенням щонайменше однієї іншої фармакологічно активної речовини.

Щоразу, коли вказано діапазон кількості атомів у структурі (наприклад, C_1-C_{20}алкіл тощо), то конкретно передбачено, що також може застосовуватися будь-який піддіапазон або окрема кількість атомів вуглецю, які потрапляють у вказаний діапазон. Таким чином, наприклад, зазначення діапазону 1-6 атомів вуглецю (наприклад, C_1-C_6), 2-6 атомів вуглецю (наприклад, C_2-C_6), 3-6 атомів вуглецю (наприклад, C_3-C_6), застосовуване щодо будь-якої названої у даному документі хімічної групи (наприклад, алкілу тощо), охоплює і конкретно описує 1, 2, 3, 4, 5 і/або 6 атомів вуглецю відповідно, а також будь-який його піддіапазон (наприклад, 1-2 атоми вуглецю, 1-3 атоми вуглецю, 1-4 атоми вуглецю, 1-5 атомів вуглецю, 1-6 атомів вуглецю, 2-3 атоми вуглецю, 2-4 атоми вуглецю, 2-5 атомів вуглецю, 2-6 атомів вуглецю, 3-4 атоми вуглецю, 3-5 атомів вуглецю, 3-6 атомів вуглецю, 4-5 атомів вуглецю, 4-6 атомів вуглецю відповідно).

Загальні терміни, застосовувані у формулі, можуть бути визначені, як вказано нижче; однак вказане значення не слід інтерпретувати як таке, що обмежує обсяг терміна per se.

Термін «алкіл», використовуваний у даному документі, означає вуглеводень із нерозгалуженим або розгалуженим ланцюгом, що містить від 1 до 20 атомів вуглецю. Переважно алкільний ланцюг може містити від 1 до 10 атомів вуглецю. Більш переважно алкільний ланцюг може містити не більше ніж 6 атомів вуглецю. Ілюстративні приклади алкілу включають без обмеження метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, втор-бутил, ізобутил, трет-бутил, н-пентил, ізопентил, неопентил і н-гексил.

Термін «галогеналкіл», використовуваний у даному документі, означає алкільну групу, визначену в даному документі вище, де щонайменше один з атомів водню вказаної алкільної групи заміщений галогеном. Прикладами галогеналкільної групи є хлорметил, 1-хлоретил тощо.

Термін «пергалогеналкіл», використовуваний у даному документі, означає алкільну групу, визначену в даному документі вище, де всі атоми водню вказаної алкільної групи заміщені галогеном. Прикладами пергалогеналкільної групи є трифторметил, пентафторетил тощо.

Термін «карбоцикл» або «карбоциклічне кільце», використовуваний у даному документі, означає моноциклічну, біциклічну або трициклічну насичену або ненасичену неароматичну кільцеву систему, що містить від 3 до 14 атомів вуглецю, переважно моноциклічне циклоалкільне кільце, яке містить від 3 до 6 атомів вуглецю. Приклади моноциклічних кільцевих систем включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил і циклооктил. Біциклічні кільцеві системи включають моноциклічну кільцеву систему, конденсовану за допомогою зв'язку з іншою циклічною системою, яка може являти собою аліциклічне кільце або ароматичне кільце. Біциклічні кільця також включають спіроциклічні системи, де друге кільце анельоване при одному атомі вуглецю. Також прикладом біциклічних кільцевих систем є місточкова моноциклічна кільцева система, в якій два несуміжних атоми вуглецю моноциклічного кільця з'єднані за допомогою алкіленового містка. Ілюстративні приклади біциклічних кільцевих систем включають без обмеження біцикло[3.1.1]гептан, біцикло[2.2.1]гептан, біцикло[2.2.2]октан, біцикло[3.2.2]нонан, біцикло[3.3.1]нонан і біцикло[4.2.1]нонан, біцикло[3.3.2]декан, біцикло[3.1.0]гексан, біцикло[4.1.0]гептан,

біцикло[3.2.0]гептани, октагідро-1H-інден, спіро[2.5]октан, спіро[4.5]декан, спіро[біцикло[4.1.0]гептан-2,1'-циклопентан], гексагідро-2'H-спіро[циклопропан-1,1'-пентален]. Трициклічні кільцеві системи являють собою системи, в яких вищеописані біциклічні системи додатково анельовані з третім кільцем, яке може являти собою аліциклічне кільце або ароматичне кільце. Також прикладом трициклічних кільцевих систем є біциклічна кільцева система, в якій два несуміжних атоми вуглецю біциклічного кільця з'єднані за допомогою зв'язку або алкіленового містка. Ілюстративні приклади трициклічних кільцевих систем включають без обмеження трицикло[3.3.1.$0^{3,7}$]нонан і трицикло[3.3.1.$1^{3,7}$]декан (адамантан).

Термін «циклоалкіл», використовуваний у даному документі, означає одновалентне карбоциклічне кільце.

Термін «арил», використовуваний у даному документі, стосується моновалентної моноциклічної, біциклічної або трициклічної ароматичної вуглеводневої кільцевої системи. Приклади арильних груп включають феніл, нафтил, антраценіл, флуореніл, інденіл, азуленіл тощо. Арильна група також передбачає частково насичені біциклічні та трициклічні вуглеводневі кільцеві системи з щонайменше одним ароматичним кільцем, наприклад тетрагідронафталін. Арильна група також включає біциклічні системи, такі як 2,3-дигідроінден-5-іл і 2,3-дигідро-1-інденон-5-іл.

Термін «гетероарил», використовуваний у даному документі, стосується 5-14-членної моноциклічної, біциклічної або трициклічної кільцевої системи, що містить 1-4 гетероатоми кільця, вибрані з O, N або S, при цьому решта атомів кільця являють собою атоми вуглецю (з відповідними атомами водню, якщо не вказане інше), де щонайменше одне кільце в кільцевій системі є ароматичним. Термін «гетероарил», використовуваний у даному документі, також включає частково насичену біциклічну і трициклічну ароматичну кільцеву систему, наприклад, 2,3-дигідроізобензофуран-5-іл, 2,3-дигідро-1-ізобензофуранон-5-іл, 2,3-дигідро-1H-індол-4-іл, 2,3-дигідро-1H-індол-6-іл і 2,3-дигідро-1-ізоіндолінон-5-іл. Гетероарильні групи можуть бути необов'язково заміщені одним або більше замісниками. В одному варіанті здійснення 0, 1, 2, 3 або 4 атоми кожного кільця гетероарильної групи можуть бути заміщені замісником. Приклади гетероарильних груп включають без обмеження 1H-1,2,3-триазоліл, 2H-1,2,3-триазоліл, піридил, 1-оксопіридил, фураніл, тієніл, піроліл, оксазоліл, оксадіазоліл, імідазоліл, тіазоліл, ізоксазоліл, хінолініл, піразоліл, ізотіазоліл, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, триазиніл, триазоліл, тіадіазоліл, ізохінолініл, бензоксазоліл, бензофураніл, індолізиніл, імідазопіридил, імідазоліл, тетразоліл, бензимідазоліл, бензотіазоліл, бензотіадіазоліл, бензоксадіазоліл, індоліл, азаіндоліл, імідазопіридил, хіназолініл, пуриніл, піроло[2,3]піримідиніл, піразоло[3,4]піримідиніл і бензо(b)тієніл, 2,3-тіадіазоліл, 1H-піразоло[5,1-c]-1,2,4-триазоліл, піроло[3,4-d]-1,2,3-триазоліл, циклопентатриазоліл, 3H-піроло[3,4-c]ізоксазоліл, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл, 2,3-дигідробензофуран-5-іл, 2,3-дигідробензофуран-4-іл, 2,3-дигідробензофуран-6-іл, 2,3-дигідробензофуран-6-іл, 2,3-дигідроізобензофуран-5-іл, 2,3-дигідро-1-ізобензофуранон-5-іл, 2,3-дигідро-1H-індол-5-іл, 2,3-дигідро-1H-індол-4-іл, 2,3-дигідро-1H-індол-6-іл, 2,3-дигідро-1H-індол-7-іл, 2,3-дигідро-1-ізоіндолінон-5-іл, бензо[1,3]діоксол-4-іл, бензо[1,3]діоксол-5-іл, 1,2,3,4-тетрагідрохінолініл, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолініл, 2,3-дигідробензотієн-4-іл, 2-оксоіндолін-5-іл тощо.

Термін «гетероцикл», або «гетероциклічне кільце», або «гетероцикліл», використовуваний у даному документі, означає «карбоцикл», або «карбоциклічне кільце», або «циклоалкільну» групу, де один або більше атомів вуглецю замінені на гетероатоми/групи, вибрані з N, S, SO_2 та O. Гетероцикл може бути приєднаний до вихідного молекулярного фрагмента за допомогою будь-якого атома вуглецю або будь-якого атома азоту, що містяться в гетероциклі. Ілюстративні приклади моноциклічного гетероциклу включають без обмеження азетидиніл, азепаніл, азиридиніл, діазепаніл, 1,3-діоксаніл, 1,3-діоксоланіл, 1,3-дитіоланіл, 1,3-дитіаніл, імідазолініл, імідазолідиніл, ізотіазолініл, ізотіазолідиніл, ізоксазолініл, ізоксазолідиніл, морфолініл, оксадіазолініл, оксадіазолідиніл, оксазолініл, оксазолідиніл, піперазиніл, піперидиніл, піраніл, піразолініл, піразолідиніл, піролініл, піролідиніл, тетрагідрофураніл, тетрагідротієніл, тіадіазолініл, тіадіазолідиніл, тіазолініл, тіазолідиніл, тіоморфолініл, 1,1-діоксидотіоморфолініл (тіоморфоліну сульфон), тіопіраніл і тритіаніл. Ілюстративні приклади біциклічного гетероциклу включають без обмеження 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-2-іл, 1,2,3,4-тетрагідрохінолін-1-іл, 1,3-бензодіоксоліл, 1,3-бензодитіоліл, 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксиніл, 2,3-дигідро-1-бензофураніл, 2,3-дигідро-1-бензотієніл, 2,3-дигідро-1H-індоліл і 1,2,3,4-тетрагідрохінолініл. Термін «гетероцикл» також включає місточкові та спірогетероциклічні системи, такі як азабіцикло[3.2.1]октан, азабіцикло[3.3.1]нонан, 8-окса-3-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл, 3-окса-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл, 6-окса-3-азабіцикло[3.1.1]гептан-3-іл, 8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл, 3-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл, 3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-іл, 6-азаспіро[2.5]октан-6-іл, 5-азаспіро[2.5]октан-5-іл, 4-азаспіро[2.4]гептан-4-іл, 2-окса-6-азаспіро[3.3]гептан-6-іл, тетрагідрофуран-3-іл, оксетан-3-іл, 1-окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл, 8-окса-2-азаспіро[4.5]декан-2-іл, тетрагідро-2H-піран-4-іл, 2-азаспіро[3.3]гептан-6-ол-2-іл, морфолін-3-он-4-іл, 1-метилпіридин-2(1H)-он-5-іл, 1-метил-

1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл, 3,6-дигідро-2Н-піран-4-іл, піридин-2(1Н)-он-5-іл, піридин-2(1Н)-он-4-іл тощо.

Термін «галоген» означає фтор, хлор, бром або йод.

Термін «оксо» означає двовалентний кисень (=О), приєднаний до вихідної групи. Наприклад, оксо, приєднаний до вуглецю, утворює карбоніл, оксо, заміщений за циклогексаном, утворює циклогексанон тощо.

Термін «анельований» означає, що кільцева система, яка розглядається, є анельованою з іншим кільцем або за атомом вуглецю циклічної системи, або за допомогою зв'язку циклічної системи, як у випадку з конденсованими або спірокільцевими системами.

Термін «місточковий» означає, що кільцева система, яка розглядається, містить алкіленовий місточок із 1-4 метиленовими ланками, що з'єднують два несуміжні атоми кільця.

Сполука, її таутомерна форма, її стереоізомер, її фармацевтично прийнятна сіль, її поліморф, її сольват, її комбінація з придатним лікарським препаратом, фармацевтична композиція на її основі, описані в даному документі вище, де сполука загальної формули (I) вибрана з групи, яка складається з:

(R)-4-((1-(3-аміно-5-(трифторметил)феніл)етил)аміно)-2,6-диметил-6Н-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8Н)-ону (сполуки 1);

(R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідроксиетил)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6-диметил-6Н-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8Н)-ону (сполуки 2);

(R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6-диметил-6Н-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8Н)-ону (сполуки 3);

4-((1-(3-(1,1-дифторетил)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6-диметил-6Н-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8Н)-ону (сполуки 4);

4-((1-(3-аміно-5-(дифторметил)феніл)етил)аміно)-2,6-диметил-6Н-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8Н)-ону (сполуки 5);

4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідроксиетил)-2-метилфеніл)етил)аміно)-2,6-диметил-6Н-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8Н)-ону (сполуки 6);

2,6-диметил-4-((1-(3-(трифторметил)феніл)етил)аміно)-6Н-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8Н)-ону (сполуки 7);

4-((1-(2-фтор-3-(трифторметил)феніл)етил)аміно)-2,6-диметил-6Н-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8Н)-ону (сполуки 8);

4-((1-(3,3-дифтор-2,3-дигідробензофуран-7-іл)етил)аміно)-2,6-диметил-6Н-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8Н)-ону (сполуки 9);

(R)-N-(1-(3-аміно-5-(трифторметил)феніл)етил)-2,6-диметил-7,8-дигідро-6Н-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-4-аміну (сполуки 10);

4-(((R)-1-(3-аміно-5-(трифторметил)феніл)етил)аміно)-2-метил-6-((тетрагідрофуран-3-іл)метил)-6Н-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8Н)-ону (сполуки 11);

(R)-4-((1-(3-аміно-5-(трифторметил)феніл)етил)аміно)-6-(циклопропілметил)-2-метил-6Н-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8Н)-ону (сполуки 12);

(R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідроксиетил)-2-фторфеніл)етил)аміно)-6-етил-2-метил-6Н-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8Н)-ону (сполуки 13);

(R)-4-((1-(3-аміно-5-(трифторметил)феніл)етил)аміно)-2-етил-6-метил-6Н-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8Н)-ону (сполуки 14);

(R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідроксиетил)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2-етил-6-метил-6Н-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8Н)-ону (сполуки 15);

(R)-2-циклопропіл-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідроксиетил)-2-фторфеніл)етил)аміно)-6-метил-6Н-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8Н)-ону (сполуки 16);

(4-(((R)-1-(3-аміно-5-(трифторметил)феніл)етил)аміно)-2-метил-8,9-дигідро-7Н-пірано[2,3-g]хіназолін-7-іл)(піролідин-1-іл)метанону (сполуки 17);

(R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідроксиетил)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6Н-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8Н)-ону (сполуки 18);

2,6,8,8-тетраметил-4-((1-(3-(трифторметил)феніл)етил)аміно)-6Н-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8Н)-ону (сполуки 19);

4-((1-(2-фтор-3-(трифторметил)феніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6Н-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8Н)-ону (сполуки 20);

(R)-4-((1-(3-аміно-5-(трифторметил)феніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6Н-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8Н)-ону (сполуки 21);

4-((1-(2-фтор-3-(1,1,1-трифтор-2,3-дигідроксипропан-2-іл)феніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6Н-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8Н)-ону (сполуки 22);

4-((1-(3-(1,1-дифтор-2,3-дигідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-ону (сполуки 23);

(R)-N-(1-(3-аміно-5-(трифторметил)феніл)етил)-2,6,8,8-тетраметил-7,8-дигідро-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-4-аміну (сполуки 24);

(R)-4'-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідроксиетил)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2',6'-диметилспіро[циклопропан-1,8'-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін]-7'(6'H)-ону (сполуки 25);

(R)-1,1-дифтор-1-(2-фтор-3-(1-((2,8,8-триметил-7-морфоліно-8H[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-4-іл)аміно)етил)феніл)-2-метилпропан-2-олу (сполуки 26);

4-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8,9-тетраметил-8,9-дигідропіразино[2,3-g]хіназолін-7(6H)-ону (сполуки 27);

(R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8,8,9-пентаметил-8,9-дигідропіразино[2,3-g]хіназолін-7(6H)-ону (сполуки 28);

(R)-9-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-1,3,7-триметилпіримідо[4,5-g]хіназолін-2,4(1H,3H)-діону (сполуки 29);

4-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідроксиетил)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8-триметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-ону (сполуки 30);

4-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8-триметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-ону (сполуки 31);

4-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8-ізопропіл-2,6-диметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-ону (сполуки 32);

(R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-ону (сполуки 33);

(R)-1,1-дифтор-1-(2-фтор-3-(1-((2,6,8,8-тетраметил-7,8-дигідро-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-4-іл)аміно)етил)феніл)-2-метилпропан-2-олу (сполуки 34);

(R)-2,2-дифтор-2-(2-фтор-3-(1-((2,6,8,8-тетраметил-7,8-дигідро-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-4-іл)аміно)етил)феніл)етан-1-олу (сполуки 35);

2,2-дифтор-2-(2-фтор-3-((1R)-1-((2,6,8-триметил-7,8-дигідро-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-4-іл)аміно)етил)феніл)етан-1-олу (сполуки 36);

(R)-1,1-дифтор-1-(2-фтор-3-(1-((2,6,7,7-тетраметил-7,8-дигідро-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-4-іл)аміно)етил)феніл)-2-метилпропан-2-олу (сполуки 37);

(R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8-триметилпіридо[2,3-g]хіназолін-7(6H)-ону (сполуки 38);

(R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8-триметилпіразино[2,3-g]хіназолін-7(6H)-ону (сполуки 39);

(R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,9-триметил-6,9-дигідропіразино[2,3-g]хіназолін-7,8-діону (сполуки 40);

(R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-6-етил-2,8,8-триметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-ону (сполуки 41);

(R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,9,9-тетраметил-8,9-дигідропіридо[2,3-g]хіназолін-7(6H)-ону (сполуки 42);

N-((R)-1-(3-аміно-5-(трифторметил)феніл)етил)-2-метил-6-(((R/S)-тетрагідрофуран-3-іл)метил)-7,8-дигідро-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-4-аміну (сполуки 43);

N-((R)-1-(3-аміно-5-(трифторметил)феніл)етил)-2-метил-6-(((S/R)-тетрагідрофуран-3-іл)метил)-7,8-дигідро-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-4-аміну (сполуки 44);

(R)-1-(3-(1-((2,6-диметил-7,8-дигідро-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-4-іл)аміно)етил)-2-фторфеніл)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-олу (сполуки 45);

4-(((R)-1-(3-аміно-5-(трифторметил)феніл)етил)аміно)-2,6,8-триметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-ону (сполуки 46);

(R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-10-фтор-2,6-диметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-ону (сполуки 47);

(R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідроксиетил)-2-фторфеніл)етил)аміно)-6-(2-метоксиетил)-2-метил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-ону (сполуки 48);

(R)-4-((1-(3-аміно-5-(трифторметил)феніл)етил)аміно)-6-етил-2-метил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-ону (сполуки 49);

(R)-1-(3-(1-((6-етил-2,8,8-триметил-7,8-дигідро-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-4-іл)аміно)етил)-2-фторфеніл)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-олу (сполуки 50);

(R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-метоксиетил)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-ону (сполуки 51);

(R)-N-(1-(3-(1,1-дифтор-2-метоксиетил)-2-фторфеніл)етил)-2,6,8,8-тетраметил-7,8-дигідро-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-4-аміну (сполуки 52);

4-(((1R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-3-метокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6Н-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8Н)-ону (сполуки 53);

4-(((1R)-1-(2-фтор-3-(1,1,3-трифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)феніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6Н-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8Н)-ону (сполуки 54);

4-(((1R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метил-3-(метиламіно)пропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6Н-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8Н)-ону (сполуки 55);

(R)-2,2-дифтор-2-(2-фтор-3-(1-((2-метил-7,8-дигідро-6Н-пірано[3,2-g]хіназолін-4-іл)аміно)етил)феніл)етан-1-олу (сполуки 56);

(R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)феніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6Н-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8Н)-ону (сполуки 57);

(R)-4'-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2',8'-диметилспіро[циклопентан-1,6'-піроло[3,2-g]хіназолін]-7'(8'Н)-ону (сполуки 58);

4'-((1-(2-фтор-3-(трифторметил)феніл)етил)аміно)-2',8'-диметилспіро[циклопентан-1,6'-піроло[3,2-g]хіназолін]-7'(8'Н)-ону (сполуки 59);

2',8'-диметил-4'-((1-(2-метил-3-(трифторметил)феніл)етил)аміно)спіро[циклопентан-1,6'-піроло[3,2-g]хіназолін]-7'(8'Н)-ону (сполуки 60);

4'-((1-(3-(дифторметил)-2-метилфеніл)етил)аміно)-2',8'-диметилспіро[циклопентан-1,6'-піроло[3,2-g]хіназолін]-7'(8'Н)-ону (сполуки 61);

(R)-4'-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідроксиетил)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2',8'-диметилспіро[циклопентан-1,6'-піроло[3,2-g]хіназолін]-7'(8'Н)-ону (сполуки 62);

(R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-6-(2-метоксиетил)-2,8,8-триметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (сполуки 63);

(R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-6-етил-2,8,8-триметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (сполуки 64);

(R)-6-циклопропіл-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,8,8-триметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (сполуки 65);

(R)-4'-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідроксиетил)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2',8'-диметилспіро[циклопропан-1,6'-піроло[3,2-g]хіназолін]-7'(8'Н)-ону (сполуки 66);

(R)-4'-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2',8'-диметилспіро[циклопропан-1,6'-піроло[3,2-g]хіназолін]-7'(8'Н)-ону (сполуки 67);

(R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (сполуки 68);

4-((1-(3-аміно-5-(дифторметил)феніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (сполуки 69);

(R)-4-((1-(3-аміно-5-(трифторметил)феніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6Н-піроло[2,3-g]хіназолін-7(8Н)-ону (сполуки 70);

(S)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6Н-піроло[2,3-g]хіназолін-7(8Н)-ону (сполуки 71);

(R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідроксиетил)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (сполуки 72);

4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)феніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (сполуки 73);

4-((1-(2-фтор-3-(1,1,1-трифтор-2,3-дигідроксипропан-2-іл)феніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (сполуки 74);

(R)-1,1-дифтор-1-(2-фтор-3-(1-((2,6,8,8-тетраметил-7,8-дигідро-6Н-піроло[2,3-g]хіназолін-4-іл)аміно)етил)феніл)-2-метилпропан-2-олу (сполуки 75);

4-(((1R)-1-(3-(1,1-дифтор-2,3-дигідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (сполуки 76);

(R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,8,8-триметил-6Н-піроло[2,3-g]хіназолін-7(8Н)-ону (сполуки 77);

(R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-6-ізопропіл-2,8,8-триметил-6Н-піроло[2,3-g]хіназолін-7(8Н)-ону (сполуки 78);

(R)-4'-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2',6'-диметилспіро[циклопропан-1,8'-піроло[2,3-g]хіназолін]-7'(6'Н)-ону (сполуки 79);

(R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідроксиетил)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,6,8-тетраметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[3,2-g]хіназолін-7-ону (сполуки 80);

(R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,6,8-тетраметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[3,2-g]хіназолін-7-ону (сполуки 81);

4-((1-(2-фтор-3-(трифторметил)феніл)етил)аміно)-2,6,6,8-тетраметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[3,2-g]хіназолін-7-ону (сполуки 82);

2,6,6,8-тетраметил-4-((1-(2-метил-3-(трифторметил)феніл)етил)аміно)-6,8-дигідро-7Н-піроло[3,2-g]хіназолін-7-ону (сполуки 83);

4-((1-(3-(1,1-дифторетил)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,6,8-тетраметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[3,2-g]хіназолін-7-ону (сполуки 84);

4-((1-(3-(дифтор(тетрагідрофуран-3-іл)метил)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,6,8-тетраметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[3,2-g]хіназолін-7-ону (сполуки 85);

(R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2-етил-6,6,8-триметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[3,2-g]хіназолін-7-ону (сполуки 86);

(R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2-ізопропіл-6,6,8-триметил-6Н-піроло[3,2-g]хіназолін-7(8Н)-ону (сполуки 87);

(R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідроксиетил)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8-етил-2,6,6-триметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[3,2-g]хіназолін-7-ону (сполуки 88);

(R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8-етил-2,6,6-триметил-6Н-піроло[3,2-g]хіназолін-7(8Н)-ону (сполуки 89);

(R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,6,8,9-пентаметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[3,2-g]хіназолін-7-ону (сполуки 90);

(R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-6,6-діетил-2,8-диметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[3,2-g]хіназолін-7-ону (сполуки 91);

(R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-6,6-біс(фторметил)-2,8-диметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[3,2-g]хіназолін-7-ону (сполуки 92);

4-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-6-етил-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[3,2-g]хіназолін-7-ону (сполуки 93);

4-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-6-(метоксиметил)-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[3,2-g]хіназолін-7-ону (сполуки 94);

4-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[3,2-g]хіназолін-7-ону (сполуки 95);

4-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-6-метокси-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[3,2-g]хіназолін-7-ону (сполуки 96);

4-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-6-гідрокси-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[3,2-g]хіназолін-7-ону (сполуки 97);

4-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8-(метоксиметил)-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (сполуки 98);

4-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (сполуки 99);

4-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8-гідрокси-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (сполуки 100);

4-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8-метокси-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (сполуки 101);

(S/R)-4-(((R/S)-1-(3-((S/R)-1,1-дифтор-2,3-дигідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8-метокси-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (сполуки 102);

(S/R)-4-(((R/S)-1-(3-((R/S)-1,1-дифтор-2,3-дигідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8-метокси-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (сполуки 103);

(R)-8-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-1-етил-3,6-диметил-1,3-дигідро-2Н-імідазо[4,5-g]хіназолін-2-ону (сполуки 104);

(R)-8-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-1-ізопропіл-3,6-диметил-1,3-дигідро-2Н-імідазо[4,5-g]хіназолін-2-ону (сполуки 105);

(R)-8-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-1-(2,2-дифторетил)-3,6-диметил-1Н-імідазо[4,5-g]хіназолін-2(3Н)-ону (сполуки 106);

(R)-1,1-дифтор-1-(2-фтор-3-(1-((2,2,3,6-тетраметил-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-g]хіназолін-8-іл)аміно)етил)феніл)-2-метилпропан-2-олу (сполуки 107);

(R)-1,1-дифтор-1-(2-фтор-3-(1-((1,2,2,3,6-пентаметил-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-g]хіназолін-8-іл)аміно)етил)феніл)-2-метилпропан-2-олу (сполуки 108);

(R)-8-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-1,3,6-триметил-1,3-дигідро-2Н-імідазо[4,5-g]хіназолін-2-ону (сполуки 109);

(R)-2-циклопропіл-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-6,6,8-триметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[3,2-g]хіназолін-7-ону (сполуки 110);

(R)-8-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-1,6-диметилоксазоло[4,5-g]хіназолін-2(1Н)-ону (сполуки 111);

(R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6-диметил-6Н-піроло[2,3-g]хіназолін-7,8-діону (сполуки 112);

(R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6-диметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (сполуки 113);

(R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,6,7-тетраметил-6,7-дигідро-8Н-піроло[3,4-g]хіназолін-8-ону (сполуки 114);

4-((1-(2-фтор-3-(1-(гідроксиметил)циклопропіл)феніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (сполуки 115);

4-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8-фтор-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (сполуки 116);

(R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8,8-дифтор-2,6-диметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (сполуки 117);

(R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,7,8,8-тетраметил-7,8-дигідро-6Н-піроло[3,4-g]хіназолін-6-ону (сполуки 118);

(R)-8-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-3,6-диметил-1,3-дигідро-2Н-імідазо[4,5-g]хіназолін-2-ону (сполуки 119);

(S)-4-(((S)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8-метокси-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (сполуки 120);

4-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8-етокси-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (сполуки 121);

(R)-4'-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2',6'-диметил-2,3,5,6-тетрагідроспіро[піран-4,8'-піроло[2,3-g]хіназолін]-7'(6'Н)-ону (сполуки 122);

4-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8-(2-метоксиетил)-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (сполуки 123);

4'-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2',3,6'-триметилспіро[оксазолідин-5,8'-піроло[2,3-g]хіназолін]-2,7'(6'Н)-діону (сполуки 124);

4-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8-метокси-2,6-диметил-8-(трифторметил)-6,8-дигідро-7Н-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (сполуки 125);

4-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8-етил-8-метокси-2,6-диметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (сполуки 126);

4-(((1R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-3-метокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (сполуки 127);

4'-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2',6'-диметил-4,5-дигідро-2Н-спіро[фуран-3,8'-піроло[2,3-g]хіназолін]-7'(6'Н)-ону (сполуки 128);

4-(((1R)-1-(3-(3-(диметиламіно)-1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (сполуки 129);

4-(((1R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метил-3-(метиламіно)пропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (сполуки 130);

4-(((R)-1-(3-аміно-5-(трифторметил)феніл)етил)аміно)-8-метокси-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (сполуки 131);

4-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8-метокси-8-(2-метоксиетил)-2,6-диметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (сполуки 132);

4-(((1R)-1-(2-фтор-3-(піперидин-3-іл)феніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (сполуки 133);

(R)-4-((1-(2-фтор-3-(трифторметил)феніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (сполуки 134);

4-(((1R)-1-(3-(3-(диметиламіно)-1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8-метокси-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (сполуки 135);

2,6,8,8-тетраметил-4-((1-(3-(трифторметил)феніл)етил)аміно)-6,8-дигідро-7Н-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (сполуки 136);

4-(((R)-1-(3-аміно-5-(трифторметил)феніл)етил)аміно)-6-метокси-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[3,2-g]хіназолін-7-ону (сполуки 137);

(R)-4'-((1-(3-аміно-5-(трифторметил)феніл)етил)аміно)-2',6'-диметил-2,3,5,6-тетрагідроспіро[піран-4,8'-піроло[2,3-g]хіназолін]-7'(6'Н)-ону (сполуки 138) та

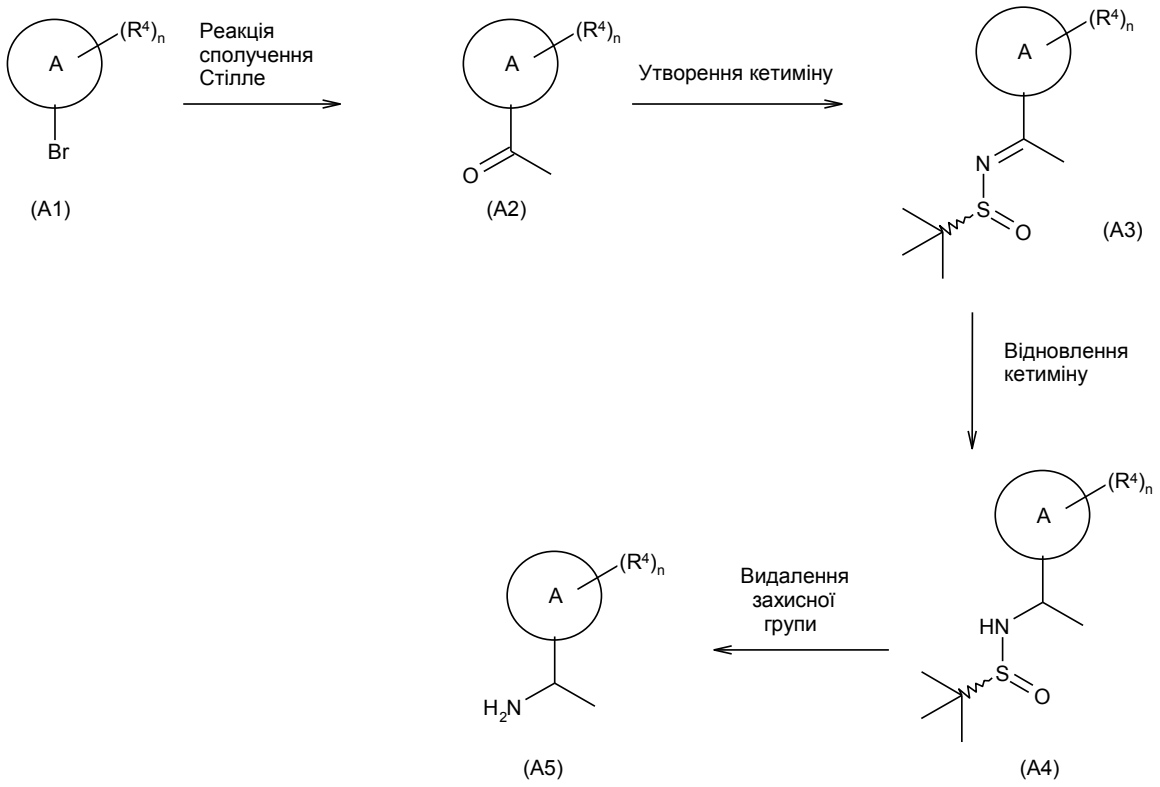
4-(((R)-1-(3-аміно-5-(трифторметил)феніл)етил)аміно)-8-етил-8-метокси-2,6-диметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (сполуки 139).

Згідно з однією ознакою даного винаходу сполуки загальної формули (I), де всі символи визначені раніше, можна одержувати за допомогою способів, проілюстрованих на схемах і в прикладах, представлених у даному документі нижче. Однак не слід розглядати дане розкриття як таке, що обмежує обсяг даного винаходу під час одержання сполуки формули (I), розкритої в даному документі вище. Крім того, варто розуміти, що на наступних схемах синтезу, де згадуються конкретні основи, кислоти, реагенти, розчинники, зв'язувальні засоби тощо, також можна застосовувати інші

основи, кислоти, реагенти, розчинники, зв'язувальні засоби тощо, відомі в даній галузі техніки, та, відповідно, вони включені в обсяг даного винаходу. В обсяг даного винаходу також входять варіації в умовах реакцій, наприклад температури та/або тривалості реакції, які можна застосовувати так, як відомо з рівня техніки. Обсягом даного винаходу, якщо не визначено інше, також охоплюються всі ізомери сполуки формули, описаної на цих схемах.

Відповідні α-метиламінні похідні, представлені як формула (A5), можна одержувати шляхом наступних послідовних перетворень, як зображено на схемі A в даному документі нижче.

Схема A



Сполука формули (A1) піддається реакції перехресного сполучення, що каталізується металом, з алкоксивінілстананом, наприклад трибутил(1-етоксивініл)оловом, у присутності паладієвих каталізаторів, таких як $Pd(Ph_3P)_2Cl_2$, $Pd_2(dba)_3$ тощо; необов'язково з використанням основ, таких як триетиламін, N,N-діізопропілетиламін тощо, у вуглеводневих розчинниках, таких як толуол, або етерних розчинниках, таких як 1,4-діоксан, з одержанням алкоксивінілової проміжної сполуки, яка, зі свого боку, забезпечує одержання сполуки формули (A2) в кислотних умовах шляхом застосування водних мінеральних кислот, таких як хлористоводнева кислота, в етерному розчиннику, такому як THF, 1,4-діоксан тощо. Подібне перетворення можна проводити шляхом здійснення реакції сполуки формули (A1) з н-алкілвініловим етером із використанням каталізаторів, таких як ацетат паладію(II) тощо, лігандів, таких як 1,3-біс(дифенілфосфіно)пропан тощо, в присутності органічних основ, таких як DIPEA, TEA тощо, у спиртових розчинниках, таких як етиленгліколь, та за підвищених температур, у розчинниках, таких як 1,4-діоксан, THF та їхні суміші, з одержанням алкоксивінілової проміжної сполуки, яка, зі свого боку, забезпечує одержання сполуки формули (A2) в кислотних умовах шляхом використання водних мінеральних кислот, таких як хлористоводнева кислота, в етерному розчиннику, такому як THF, 1,4-діоксан тощо

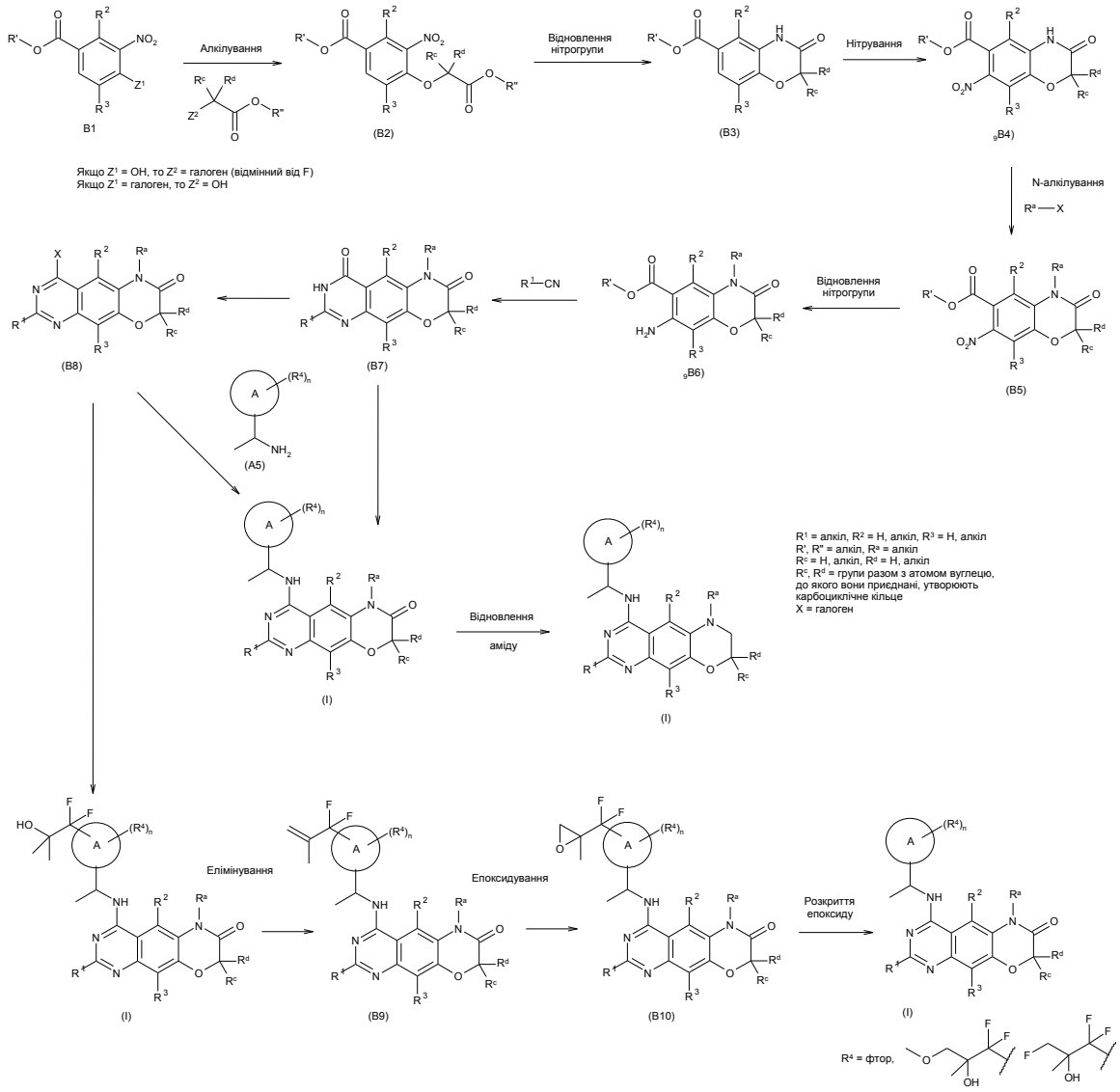
Потім сполуку формули (A2) вводили в реакцію з відповідним хірально чистим трет-бутансульфінамідом у присутності кислоти Льюїса, такої як алкоксиди титану, наприклад тетраетоксид титану, ізопропоксид титану тощо, в етерних розчинниках, таких як 1,4-діоксан, THF тощо, з одержанням сполуки формули (A3).

Сполуку формули (A3) вводили в реакцію з відновником, таким як гідриди металів, наприклад борогідрид натрію, L-селектрид тощо, у розчинниках, таких як THF, 1,4-діоксан, метанол тощо, необов'язково в присутності води з одержанням сульфінаміду формули (A4). Основний діастереоізомер сполуки формули (A4) після відновлення відокремлювали або переносили на наступні стадії як такий.

Сполука формули (A4) в кислотних умовах піддається відщепленню відновленої кетимінової похідної з утворенням аміну формули (A5) у вигляді вільної основи або солі. Кислоти, використовувані для перетворення, можуть передбачати мінеральні кислоти, такі як хлористоводнева кислота, органічні кислоти, такі як трифтороцтова кислота та ін.

Сполуки формули (I) одержували шляхом наступних послідовних перетворень, як зображено та описано на схемі B у даному документі нижче.

Схема B



Сполуку формули (B2) можна синтезувати зі сполуки формули (B1) згідно з наступним протоколом реакцій, указаним в EP2243779 (R^a = R^b = CH_3) та WO2015164480 (R^a та R^b разом утворюють кільце). Сполуку формули (B2) перетворювали на відповідний циклічний амід формули (B3) шляхом селективного відновлення нітрогрупи з використанням різних відновників. Без обмеження такі відновники передбачають гідрогенізацію за допомогою паладію на вугіллі, процедури відновлення за допомогою металу, такого як залізо, олово або хлорид олова тощо. Таке відновлення сполуки формули (B2) можна проводити в одному або більше розчинниках, наприклад етерах, таких як THF, 1,4-діоксан тощо; спирті, такому як метанол, етанол тощо; у кислотних умовах, які передбачають хлорид амонію, оцтову кислоту, хлористоводневу кислоту та їх суміші. Нітрування сполуки формули (B3) за допомогою нітрувальних реагентів, таких як без обмеження димуча азотна кислота, нітрат калію тощо, у кислотах, таких як без обмеження хлорид олова(IV), сірчана кислота, трифтороцтова кислота, оцтова кислота тощо, ангідридах, таких як оцтовий ангідрид, трифтороцтовий ангідрид тощо або їх суміш(суміші), забезпечує одержання сполуки формули (B4). Сполука формули (B4) може бути додатково алкілована шляхом використання відповідного алкілгалогеніду в присутності основ, таких як Na_2CO_3, K_2CO_3, Cs_2CO_3 тощо, у полярних апротонних

розчинниках, таких як DMF, DMSO тощо, за температури 20 °C – 60 °C, що зумовлює одержання сполуки формули (B5). Альтернативний шлях синтезу сполуки формули (B5) являє собою перетворення проміжної сполуки формули (B4) за допомогою реакції Міцунобу з відповідним спиртом із використанням різних реагентів, таких як без обмеження DEAD, DIAD тощо. Такі реакції можна проводити в апротонних розчинниках, таких як, наприклад, етери, такі як THF, діоксан тощо; вуглеводні, наприклад толуол або його суміші, за температури 25 °C – 90 °C. Сполуку формули (B5) перетворювали на відповідну анілінову похідну, яка являє собою сполуку формули (B6), за допомогою селективного відновлення нітрогрупи шляхом використання різних відновників. Без обмеження такі відновники передбачають гідрогенізацію за допомогою паладію на вугіллі, процедури відновлення за допомогою металу, такого як залізо, олово або хлорид олова тощо. Таке відновлення сполуки формули (B5) можна проводити в одному або більше розчинниках, наприклад етерах, таких як THF, 1,4-діоксан тощо; спирті, такому як метанол, етанол тощо; у кислотних умовах, які передбачають хлорид амонію, оцтову кислоту, хлористоводневу кислоту та подібні їх суміші. Сполука формули (B6) піддається обробці відповідними алкілнітрилами з використанням кислот, таких як без обмеження метансульфонова кислота, HCl тощо, при 25 °C – 120 °C з одержанням сполуки формули (B7), яку можна додатково вводити в реакцію сполучення з різними хіральними бензиламінними похідними (A5) з використанням різних реагентів для реакції сполучення, таких як без обмеження BOP, PyBop тощо, й органічних основ, таких як DBU, DIPEA тощо, в полярному апротонному розчиннику, такому як DMF, DMSO тощо, при 0 °C – 120 °C з одержанням сполуки формули (I).

Як альтернатива сполуку формули (I) можна одержувати зі сполуки формули (B7) шляхом здійснення реакції з фосфорилгалогенідами, такими як $POCl_3$ або $POBr_3$, необов'язково в розчинниках, таких як толуол, ксилол, хлорбензол тощо або їх суміші, необов'язково з використанням органічної основи, такої як триетиламін, діізопропілетиламін тощо, з одержанням сполуки формули (B8).

Сполука формули (B8) піддається реакції нуклеофільного заміщення з різними хіральними бензиламінами (A5), що зумовлює одержання кінцевої сполуки формули (I) з використанням органічних основних реагентів, таких як без обмеження DIPEA, TEA тощо, необов'язково в чистому вигляді або в полярних апротонних розчинниках, таких як діоксан, THF тощо, при 0 °C – 130 °C. Карбонільна функціональна група в сполуці формули (I) під час додаткового відновлення з використанням різних відновлювальних реагентів, таких як без обмеження боран-DMS, боран-THF, $LiAlH_4$, у полярних апротонних розчинниках, таких як THF, діоксан тощо, за температури 70–90 °C зумовлює одержання кінцевої сполуки формули (I).

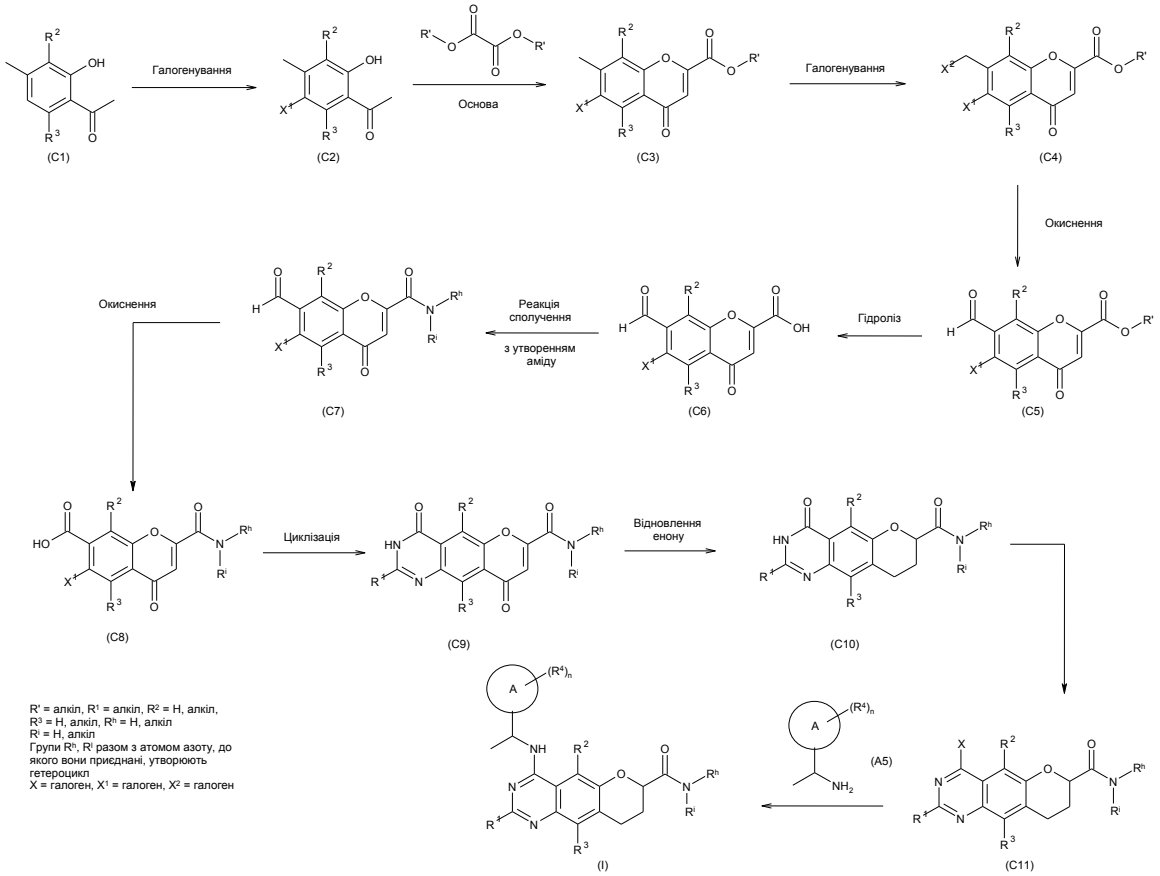
Забезпечували здійснення реакції сполуки формули (I) з фторуючим реагентом, таким як DAST, сульфуран Мартіна, в розчинниках, таких як DCM, хлороформ, THF, етер, 1,4-діоксан, з одержанням сполуки формули (B9).

Сполука формули (B9) піддається реакції епоксидування з одержанням сполуки формули (B10). Ця реакція проводиться за допомогою пероксиду водню в присутності кислотного середовища з використанням органічних кислот, таких як мурашина кислота тощо.

Сполука формули (B10) під час розкриття епоксиду за допомогою нуклеофільного реагенту забезпечує одержання сполуки формули (I). Такі перетворення можна проводити шляхом здійснення реакції епоксидної сполуки з різними нуклеофільними реагентами, такими як алкоксиди натрію, первинні або вторинні аміни, у спиртових розчинниках, таких як етанол, метанол тощо, та за кімнатної температури або підвищеної температури.

Сполуки формули (I) одержували шляхом наступних послідовних перетворень, як зображено та описано на схемі C у даному документі нижче.

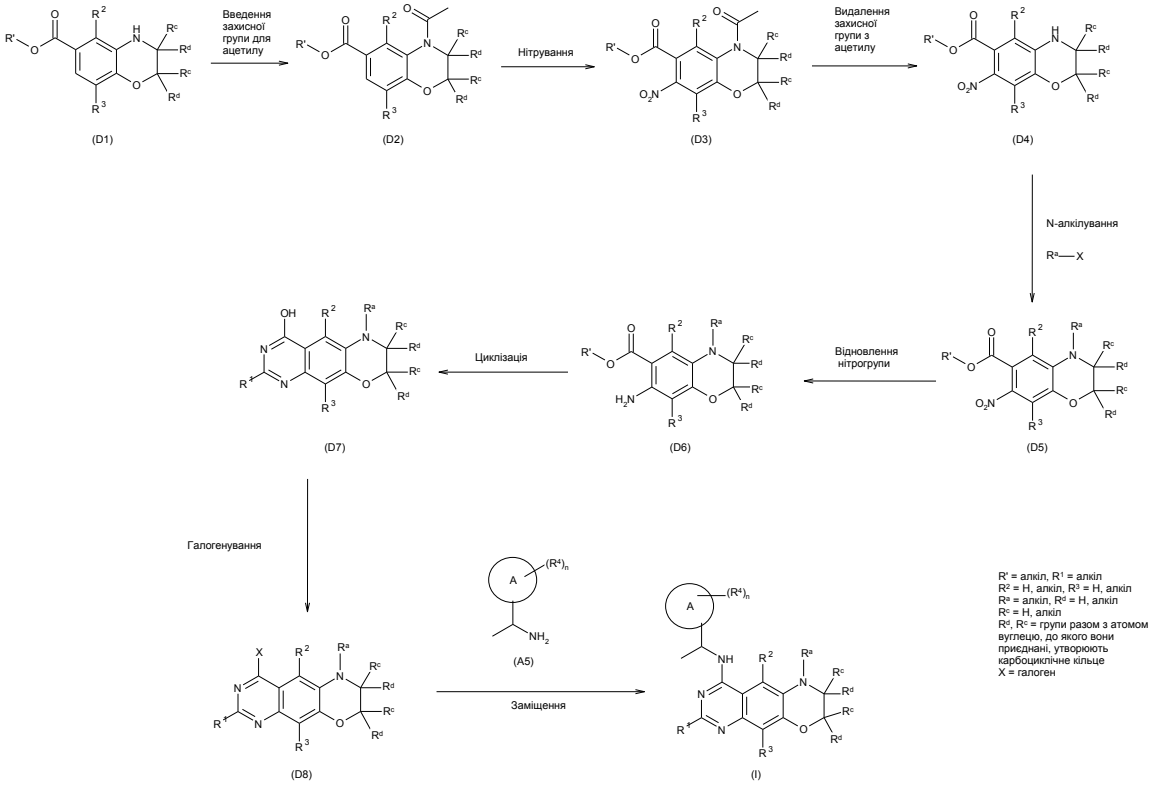
Схема С



Сполуку формули (C2) одержують згідно з процедурою, указаною в Chemistry – A European Journal, 2015, vol. 21, # 4, p. 1482 – 1487. Сполука формули (C2) піддається перетворенню на відповідну 4-оксохроменкарбоксильну естерну похідну, яка являє собою сполуку формули (C3), з використанням відповідного альфа-дикетоестеру та основних реагентів, таких як без обмеження NaOMe, NaOEt, K^{t}OBu тощо, у полярних апротонних розчинниках, таких як DMF, DMA тощо, при 0 °C – 75 °C. Галогенування сполуки формули (C3) з використанням N-галогенсукцинамідного реагенту, такого як без обмеження NBS, NIS та NCS, забезпечує одержання відповідної дигалогенової сполуки формули (C4) шляхом, наприклад, бензилового галогенування в апротонних галогенованих розчинниках, таких як CCl_4, DCM тощо, при 0–80 °C. Альдегідну похідну сполуки формули (C5) можна синтезувати шляхом окиснення сполуки формули (C4). Сполука формули (C5) піддається кислотному гідролізу, що зумовлює одержання сполуки формули (C6), яка може бути додатково функціоналізована до відповідного аміду, який являє собою сполуку формули (C7), з використанням реагенту для реакції сполучення, такого як без обмеження PyBop, у полярних апротонних розчинниках, таких як DMF, DMSO тощо, за температури, яка знаходиться в діапазоні від 0 °C до 30 °C, протягом приблизно 1–16 год. Одержання сполуки формули (C8) може бути досягнуто шляхом окиснення сполуки формули (C7) за допомогою придатного окислювального реагенту, такого як без обмеження сульфамінова кислота та хлорит натрію. Сполука формули (C8) під час конденсування з відповідним амідином шляхом здійснення реакції сполучення забезпечує одержання хіназоліненонової похідної сполуки формули (C9). Відновлення енонової сполуки формули (C9) з використанням реагентів, таких як без обмеження H_2-Pd/C, зумовлює одержання відповідної сполуки формули (C10). Сполука формули (C10) може бути перетворена на відповідну сполуку формули (C11) шляхом галогенування з використанням реагентів, таких як оксигалогенід фосфору, тіонілхлорид тощо, в апротонних розчинниках, таких як хлорбензол, толуол та їх суміші. Сполука формули (C11) піддається реакції сполучення з різними хіральними бензиламінами (A5), що зумовлює одержання кінцевої сполуки формули (I). Цю реакцію можна проводити за допомогою органічної основи, такої як DIPEA, TEA, DBU тощо, або з використанням реагентів для реакції сполучення, таких як DCC, EDC, BOP, pyBOP, HBTU тощо; необов'язково в чистому вигляді, або в етерних розчинниках, таких як THF, 1,4-діоксан тощо, або полярних апротонних розчинниках, таких як DMF, DMA, DMSO та ін., за температури, яка знаходиться в діапазоні від 20 до 130 °C.

Сполуки формули (I) одержували шляхом наступних послідовних перетворень, як зображено та описано на схемі D у даному документі нижче.

Схема D



Сполука формули (D1) піддається перетворенню на відповідну ацетильну похідну, яка являє собою сполуку формули (D2), за допомогою реакції N-ацилювання з використанням ацетилхлориду та з використанням органічних основних реагентів, таких як без обмеження піридин, DIPEA, TEA тощо, у галогенованих розчинниках, таких як без обмеження хлороформ, дихлорметан та подібні до них суміші. Нітрування сполуки формули (D2) за допомогою нітрувальних реагентів, таких як без обмеження димуча азотна кислота, нітрат калію тощо, у кислотах, таких як без обмеження хлорид олова(IV), сірчана кислота, трифтороцтова кислота, оцтова кислота тощо, ангідридах, таких як оцтовий ангідрид, трифтороцтовий ангідрид тощо або їх суміш(суміші), забезпечує одержання сполуки формули (D3).

Видалення захисної групи з ацетилу сполуки формули (D3) з використанням неорганічних основ, таких як Na_2CO_3, K_2CO_3, Cs_2CO_3 тощо, у полярних протонних розчинниках, таких як метанол, етанол тощо, за придатної температури, забезпечувало одержання сполуки формули (D4).

Сполука формули (D4) може бути додатково алкілована шляхом використання алкілгалогенідів та основ, таких як NaH, Na_2CO_3, K_2CO_3, Cs_2CO_3 тощо, у полярних апротонних розчинниках, таких як THF, DMF та DMSO тощо, за температури 20 °C – 60 °C, що зумовлює одержання сполуки формули (D5).

Сполука формули (D5) може бути перетворена на відповідну анілінову похідну, сполуку формули (D6), за допомогою селективного відновлення нітрогрупи шляхом використання різних відновників. Без обмеження такі відновники передбачають гідрогенізацію за допомогою паладію на вугіллі, процедури відновлення за допомогою металу, такого як залізо, олово або хлорид олова тощо. Таке відновлення сполуки формули (D6) можна проводити в одному або більше розчинниках, таких як метанол, етанол тощо; у кислотних умовах, які передбачають хлорид амонію, оцтову кислоту, хлористоводневу кислоту та подібні їх суміші.

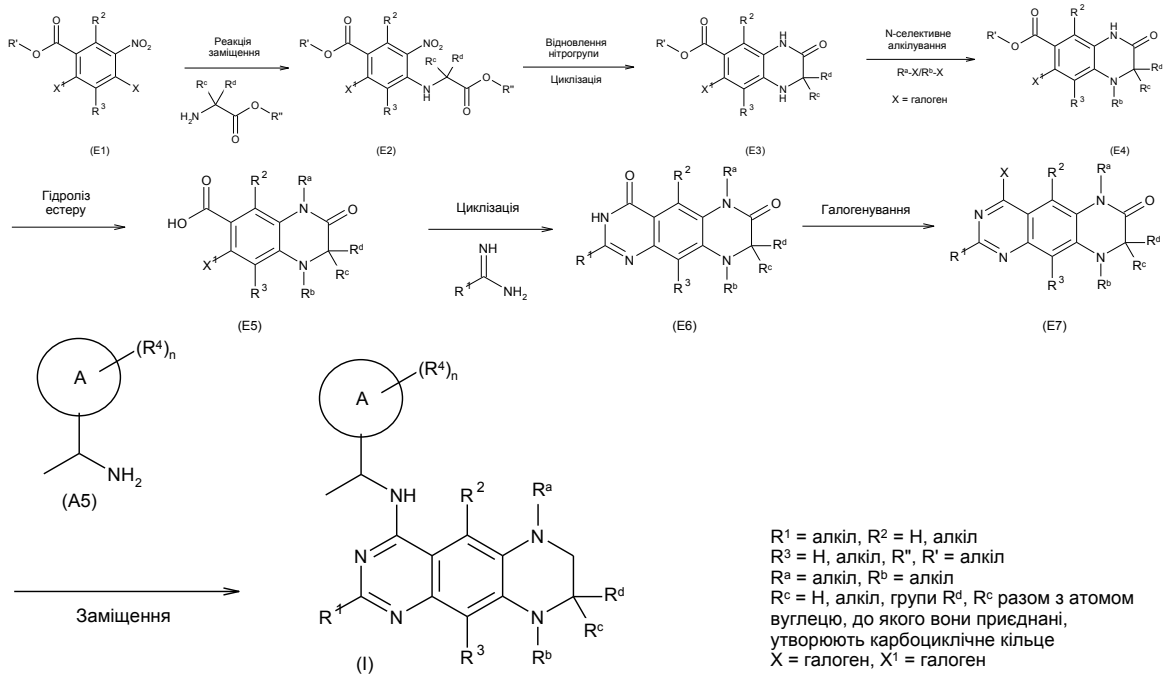
Забезпечували здійснення реакції сполуки формули (D6) з алкілнітрилом у присутності кислотних реагентів, таких як метансульфонова кислота, сірчана кислота, хлористоводнева кислота тощо, з одержанням сполуки формули (D7).

Сполуку формули (D7) вводили в реакцію з $POCl_3$ або $POBr_3$ необов'язково в розчинниках, таких як толуол, ксилол тощо або їх суміші, необов'язково з використанням органічної основи, такої як триетиламін, діізопропілетиламін тощо, з одержанням сполуки формули (D8).

Сполуку формули (D8) вводили в реакцію зі сполукою формули (A5) у присутності DIPEA, TEA, DBU тощо або з використанням реагентів для реакції сполучення, таких як DCC, EDC, BOP, pyBOP, HBTU тощо; необов'язково в чистому вигляді, або в етерних розчинниках, таких як THF, 1,4-діоксан тощо, або полярних апротонних розчинниках, таких як DMF, DMA, DMSO та ін., за температури, яка знаходиться в діапазоні від 20 до 130 °C, з одержанням сполуки формули (I).

Сполуки формули (I) одержували шляхом наступних послідовних перетворень, як зображено та описано на схемі E у даному документі нижче.

Схема E



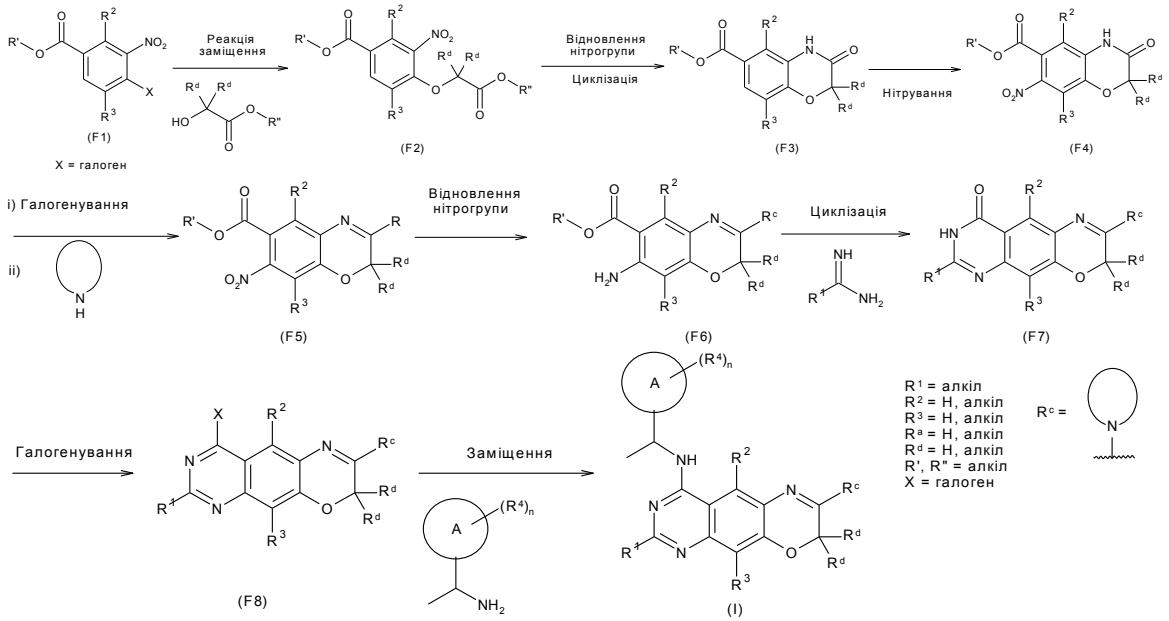
Сполуку формули (E1) можна синтезувати згідно з протоколом реакцій, описаним у WO200879759. Сполуку формули (E2) можна синтезувати шляхом здійснення придатної реакції заміщення ароматичного галогену відповідним алкіламіном із використанням придатних основ, таких як TEA, NaH, Na_2CO_3, K_2CO_3, Cs_2CO_3 тощо, у полярних апротонних розчинниках, таких як THF, DMF, DMSO тощо, за температури 20 °C – 120 °C.

Сполуку формули (E2) можна перетворити на відповідний циклічний амід формули (E3) за допомогою селективного відновлення нітрогрупи шляхом використання різних відновників. Без обмеження такі відновники передбачають гідрогенізацію за допомогою паладію на вугіллі, процедури відновлення за допомогою металу, такого як залізо, олово або хлорид олова тощо. Таке відновлення сполуки формули (E2) можна проводити в одному або більше розчинниках, спирті, такому як метанол, етанол тощо; у кислотних умовах, які передбачають хлорид амонію, оцтову кислоту, хлористоводневу кислоту та подібні їх суміші. Сполука формули (E3) може бути додатково алкілована шляхом використання основ, таких як NaH, Na_2CO_3, K_2CO_3, Cs_2CO_3 тощо, у полярних апротонних розчинниках, таких як THF, DMF та DMSO тощо, за температури 20 °C – 60 °C, що зумовлює одержання сполуки формули (E4). Сполуку формули (E5) можна синтезувати шляхом гідролізу естеру, який являє собою сполуку формули (E4), з використанням основ, таких як NaOH, LiOH та KOH тощо. Сполука формули (E5) під час реакції сполучення з різними амідинами, такими як ацетамідин, формамідин тощо, у полярних апротонних розчинниках, таких як DMF, DMSO тощо, за температури 80 °C – 100 °C зумовлює одержання сполуки формули (E6). Сполука формули (E6) може бути перетворена на відповідну сполуку формули (E7) шляхом здійснення галогенування з використанням реагентів, таких як $POCl_3$, $POBr_3$, $SOCl_2$ тощо.

Сполука формули (E7) піддається реакції нуклеофільного заміщення з різними хіральними бензиламінами (A5), що зумовлює одержання сполуки формули (I), із використанням апротонних розчинників, таких як діоксан, THF тощо, за температури 0 °C – 130 °C та основ, таких як без обмеження DIPEA, TEA та ін.

Сполуки формули (I) одержували шляхом наступних послідовних перетворень, як зображено та описано на схемі F у даному документі нижче.

Схема F



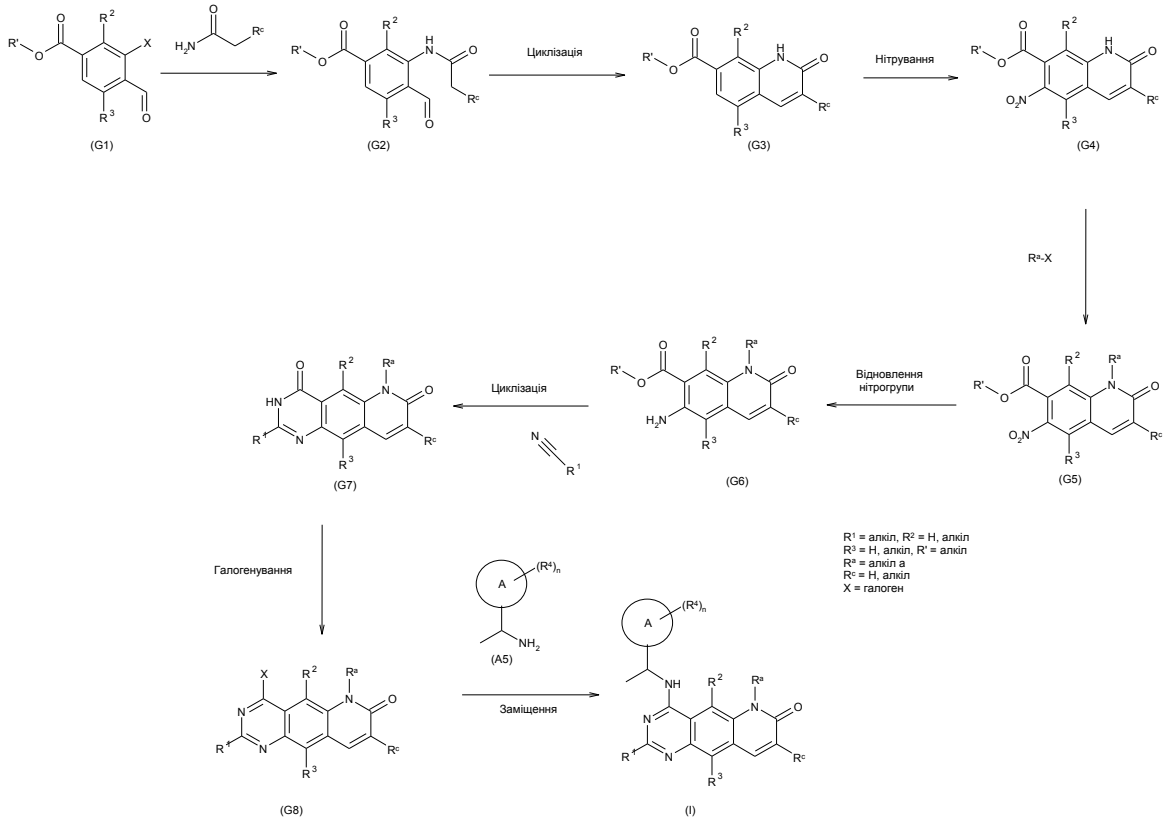
Сполуку формули (F2) можна синтезувати згідно з наступним протоколом реакцій, указаним в EP2243779 (R^c = R^d = CH_3) та WO2015164480 (R^c та R^d разом утворюють кільце). Сполуку формули (F2) перетворювали на відповідний циклічний амід формули (F3) шляхом селективного відновлення нітрогрупи з використанням різних відновників. Без обмеження такі відновники передбачають гідрогенізацію за допомогою паладію на вугіллі, процедури відновлення за допомогою металу, такого як залізо, олово або хлорид олова тощо. Таке відновлення сполуки формули (F2) можна проводити в одному або більше розчинниках, таких як метанол, етанол тощо; у кислотних умовах, які передбачають хлорид амонію, оцтову кислоту, хлористоводневу кислоту та подібні їх суміші. Нітрування сполуки формули (F3) за допомогою нітрувальних реагентів, таких як без обмеження димуча азотна кислота, нітрат калію тощо, у кислотах, таких як без обмеження хлорид олова(IV), сірчана кислота, трифтороцтова кислота, оцтова кислота тощо, ангідридах, таких як оцтовий ангідрид, трифтороцтовий ангідрид тощо або їх суміш(суміші), забезпечує одержання сполуки формули (F4).

Сполуку формули (F4) можна обробляти за допомогою $SOCl_2$, $POCl_3$, $POBr_3$ та ін. з використанням DMF із одержанням проміжної сполуки (реакція галогенування проміжної сполуки), яка піддається реакції нуклеофільного заміщення з придатними амінами, що зумовлює одержання сполуки формули (F5), із використанням органічних основних реагентів, таких як без обмеження DIPEA, TEA тощо, у полярному апротонному розчиннику, такому як діоксан, THF тощо, за придатної температури.

Сполука формули (F5) може бути перетворена на відповідну анілінову похідну, сполуку формули (F6), за допомогою селективного відновлення нітрогрупи шляхом використання різних відновників. Без обмеження такі відновники передбачають гідрогенізацію за допомогою паладію на вугіллі, процедури відновлення за допомогою металу, такого як залізо, олово або хлорид олова тощо. Таке відновлення сполуки формули (F5) можна проводити в одному або більше розчинниках, таких як метанол, етанол тощо; у кислотних умовах, які передбачають хлорид амонію, оцтову кислоту, хлористоводневу кислоту та їх суміші. Сполука формули (F6) піддається обробці відповідними нітрильними розчинниками, такими як без обмеження ацетонітрил, із використанням кислот, таких як без обмеження метансульфонова кислота, HCl тощо, при 25 °C – 120 °C з одержанням сполуки формули (F7), яка може бути перетворена на проміжну сполуку (F8) шляхом, наприклад, введення трифлату або галогенування тощо стосовно відповідної сполуки формули (F7). Сполука формули (F8) піддається реакції нуклеофільного заміщення з різними хіральними бензиламінами (A5) з використанням апротонних розчинників, таких як діоксан, THF тощо, за температури 0 °C – 130 °C та основ, таких як без обмеження DIPEA, TEA тощо, що зумовлює одержання кінцевої сполуки формули (I).

Сполуки формули (I) одержували шляхом наступних послідовних перетворень, як зображено та описано на схемі G у даному документі нижче.

Схема G



Забезпечували здійснення реакції сполуки формули (G1) з відповідним карбаматом у присутності каталізатора, такого як трис(дибензиліденацетон)дипаладій(0), ацетат паладію(II), біс(дибензиліденацетон)2Pd(0), рац-2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил, 2,5-біс(три-трет-бутилфосфін)паладій(0) тощо; у присутності лігандів, таких як RuPhos, Xanthphos, Davephos, BINAP тощо; з використанням придатної основи, такої як карбонат натрію, карбонат цезію, трет-бутоксид натрію, трет-бутоксид калію, DIPEA, трифосфат калію та ін.; в придатному розчиннику, вибраному з THF, 1,4-діоксану, диметоксиетану, DMF, DMA, толуолу тощо, з одержанням сполуки формули (G2).

Циклізація сполуки формули (G2) забезпечувала одержання сполуки формули (G3) у присутності придатної основи, переважно неорганічних основ, таких як карбонати лужних металів, наприклад Na_2CO_3, K_2CO_3, Cs_2CO_3, NaO^tBu, фосфат калію або їх суміш. Такі реакції можна проводити в розчинниках, таких як, наприклад, етери, такі як THF, діоксан тощо; вуглеводні, наприклад толуол; аміди, такі як DMF, DMA або їх суміші.

Нітрування сполуки формули (G3) за допомогою нітрувальних реагентів, таких як без обмеження димуча азотна кислота, нітрат калію тощо, у кислотах, таких як без обмеження хлорид олова(IV), сірчана кислота, трифтороцтова кислота, оцтова кислота тощо, ангідридах, таких як оцтовий ангідрид, трифтороцтовий ангідрид тощо або їх суміш(суміші), забезпечує одержання сполуки формули (G4).

Сполуку формули (G4) алкілували з одержанням сполуки формули (G5). Це перетворення проводили в присутності гідридів лужних металів, таких як гідрид натрію тощо; або основ, таких як карбонат калію тощо; та алкілувальних реагентів, алкілгалогенідів, наприклад метилйодиду тощо; в присутності розчинників, таких як THF, DMF або їх суміш(суміші).

Сполуку формули (G6) одержували зі сполуки формули (G5) шляхом використання процедур відновлення за допомогою металів із використанням заліза, олова або хлориду олова тощо в розчинниках, вибраних із THF, 1,4-діоксану, метанолу, етанолу тощо або їх сумішей, у кислотних умовах із використанням хлориду амонію, оцтової кислоти, хлористоводневої кислоти тощо або їх суміші(сумішей). Це перетворення також можна проводити шляхом здійснення каталітичної гідрогенізації з використанням Pd/C та ін. у розчинниках, етилацетаті, метанолі або їх суміші(сумішах).

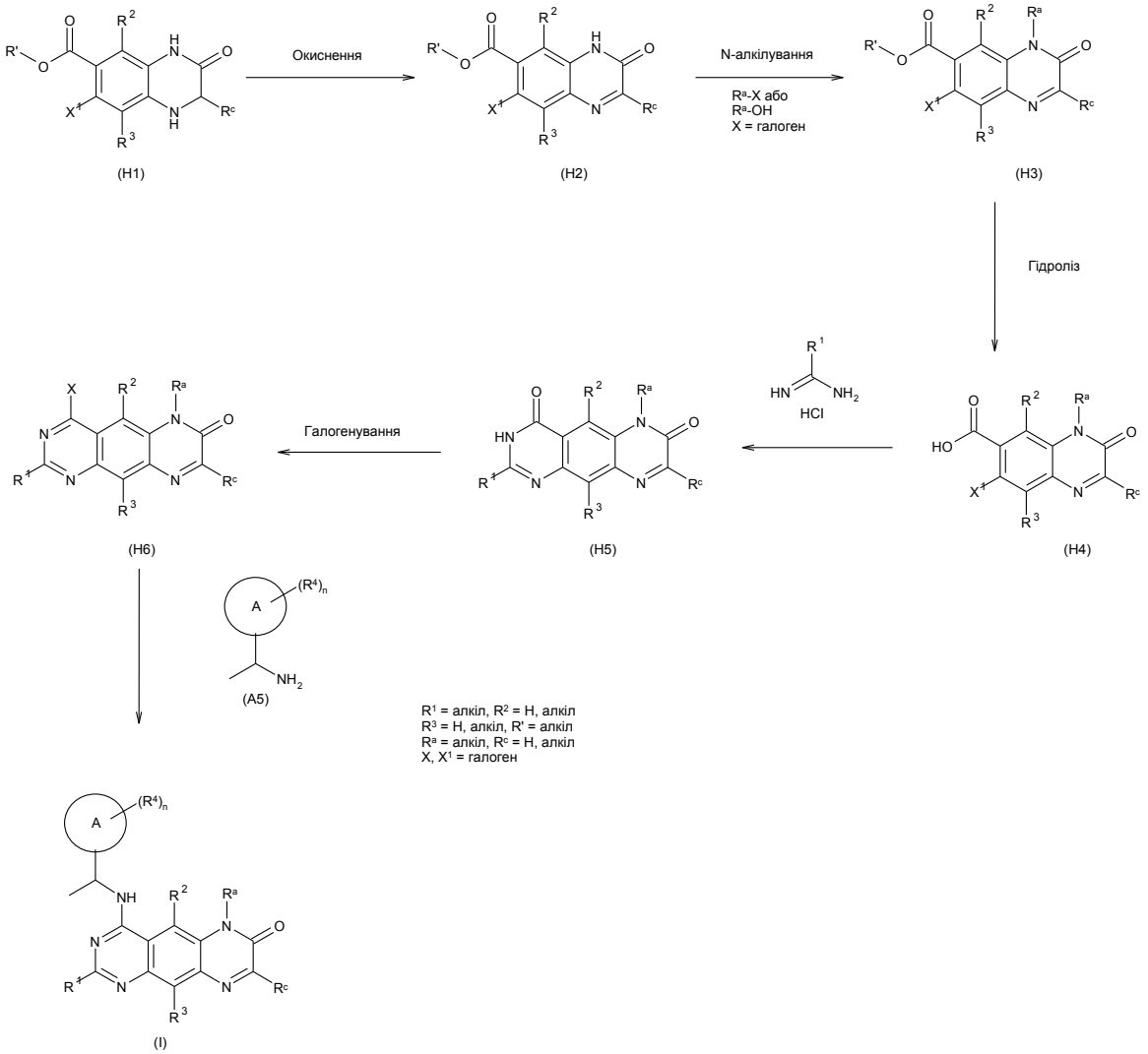
Сполуку формули (G6) вводили в реакцію з алкілнітрилами в присутності реагенту, такого як метансульфонова кислота, сірчана кислота, хлористоводнева кислота тощо, з одержанням сполуки формули (G7).

Сполуку формули (G7) вводили в реакцію з $POCl_3$ або $POBr_3$ необов'язково в розчинниках, таких як толуол, ксилол тощо або їх суміші, необов'язково з використанням органічної основи, такої як триетиламін, діізопропілетиламін тощо, з одержанням сполуки формули (G8).

Сполуку формули (G8) вводили в реакцію зі сполукою формули (A5) у присутності триетиламіну, N,N-етилдіізопропіламіну, піридину, DBU тощо в розчинниках, таких як THF, 1,4-діоксан, толуол, DCM, DMSO або їх суміш(суміші), з одержанням сполуки формули (I).

Сполуки формули (I) одержували шляхом наступних послідовних перетворень, як зображено та описано на схемі H у даному документі нижче.

Схема H



Сполуку формули (H1) можна синтезувати шляхом здійснення протоколу реакцій, указаного у (WO243823). Сполуку формули (H2) можна синтезувати зі сполуки формули (H1) шляхом використання окислювального засобу, такого як MnO_2, H_2O_2, $AgNO_3$, DDQ та ін.

Сполука формули (H2) піддається реакції алкілування з використанням алкілгалогенідів у присутності основ, таких як K_2CO_3, Na_2CO_3, Cs_2CO_3 тощо; у полярних апротонних розчинниках, таких як DMF, DMSO та ін.; за температури 20 °C – 60 °C з одержанням сполуки формули (H3).

Альтернативний шлях синтезу сполуки формули (H3) являє собою перетворення проміжної сполуки формули (H2) за допомогою реакції Міцунобу з відповідним спиртом із використанням різних реагентів, таких як без обмеження DEAD, DIAD тощо. Такі реакції можна проводити в апротонних розчинниках, таких як, наприклад, етери, такі як THF, діоксан тощо; вуглеводні, наприклад толуол або його суміші, за температури 25 °C – 90 °C.

Сполуку формули (H4) можна синтезувати шляхом гідролізу естеру формули (H3) із використанням основ, таких як NaOH, LiOH, KOH тощо; у полярних протонних розчинниках, таких як метанол, етанол тощо.

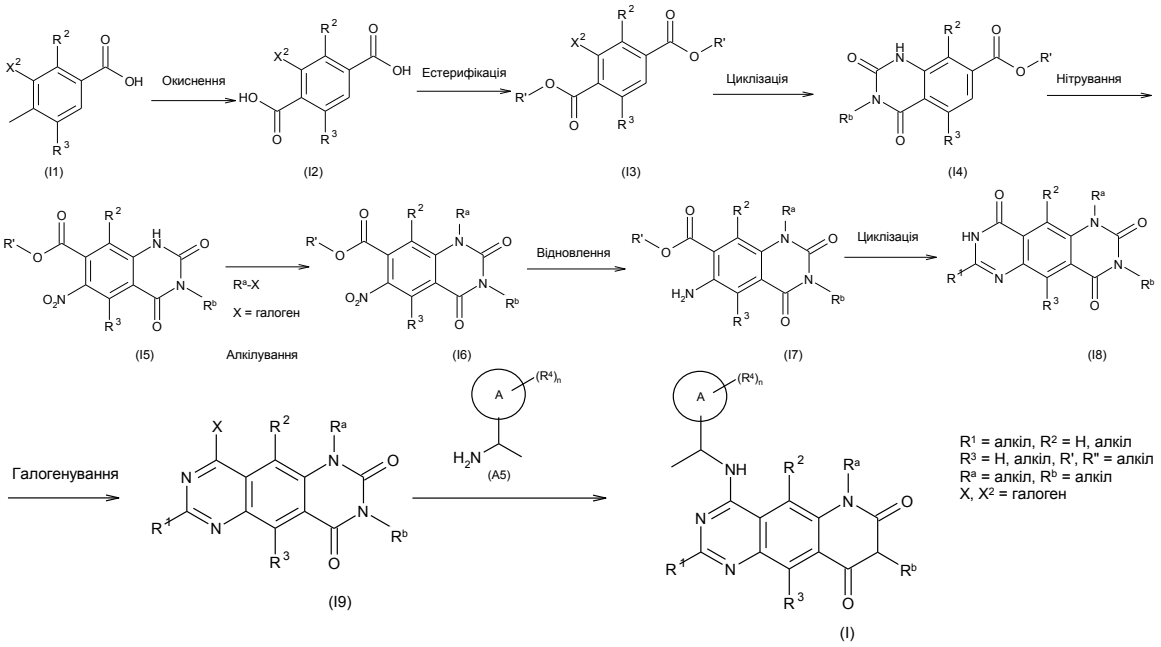
Сполука формули (H4) під час введення в реакцію з ацетамідином, формамідином тощо в полярних апротонних розчинниках, таких як DMF, DMSO та ін., за температури, що являє собою підвищені температури, забезпечувала одержання сполуки формули (H5).

Сполуку формули (H7) вводили в реакцію з $POCl_3$ або $POBr_3$ необов'язково в розчинниках, таких як толуол, ксилол тощо або їх суміші, необов'язково з використанням органічної основи, такої як триетиламін, діізопропілетиламін тощо, з одержанням сполуки формули (H6).

Сполуку формули (H6) вводили в реакцію зі сполукою формули (A5) у присутності триетиламіну, N,N-етилдіізопропіламіну, піридину, DBU тощо в розчинниках, таких як THF, 1,4-діоксан, толуол, DCM, DMSO або їх суміш(суміші), з одержанням сполуки формули (I).

Сполуки формули (I) одержували шляхом наступних послідовних перетворень, як зображено та описано на схемі I у даному документі нижче.

Схема I



Сполуку формули (I2) одержували шляхом обробки сполуки формули (I1) окислювальним засобом, перманганатом калію, дихроматом калію, дихроматом натрію, в присутності кислот, таких як сірчана кислота, оцтова кислота тощо, у суміші трет-бутанолу та води у співвідношенні 1:1 як розчиннику.

Сполуку формули (I2) піддавали реакції естерифікації в спиртових розчинниках, таких як метанол етанол та ін., у присутності хлорувальних засобів, таких як тіонілхлорид, оксалілхлорид та ін., або в присутності кислотних реагентів, таких як сірчана та метансульфонова кислота, з одержанням сполуки формули (I3).

Сполуку формули (I3) піддавали реакції сполучення з утворенням зв'язку C-N, наприклад реакції Бухвальда, з 1-метилсечовиною з одержанням сполуки формули (I4). Ця реакція може бути опосередкована придатним каталізатором, таким як, наприклад, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, Pd_2dba_3, $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(OAc)_2$ або їх суміші; придатним лігандом, таким як Xantphos, BINAP, Ru-Phos, XPhos або їх суміші; у присутності придатної основи, переважно неорганічних основ, таких як карбонати лужних металів, наприклад K_2CO_3, Na_2CO_3, Cs_2CO_3, NaO^tBu, фосфат калію або їх суміш. Такі реакції можна проводити в розчинниках, таких як, наприклад, етери, такі як THF, діоксан тощо; вуглеводні, наприклад толуол; аміди, такі як DMF, DMA або їх суміші.

Нітрування сполуки формули (I4) за допомогою нітрувальних реагентів, таких як без обмеження димуча азотна кислота, нітрат калію тощо, у кислотах, таких як без обмеження хлорид олова(IV), сірчана кислота, трифтороцтова кислота, оцтова кислота тощо, ангідридах, таких як оцтовий ангідрид, трифтороцтовий ангідрид тощо або їх суміш(суміші), забезпечує одержання сполуки формули (I5).

Сполуку формули (I5) алкілували з одержанням сполуки формули (I6). Це перетворення проводили в присутності гідридів лужних металів, таких як гідрид натрію тощо; або основ, таких як карбонат калію тощо; та алкілувальних реагентів, алкілгалогенідів, наприклад метилйодиду тощо; в присутності розчинників, таких як THF, DMF або їх суміш(суміші).

Сполуку формули (I7) одержували зі сполуки формули (I6) шляхом використання процедур відновлення за допомогою металів із використанням заліза, олова або хлориду олова тощо в розчинниках, вибраних із THF, 1,4-діоксану, метанолу, етанолу тощо або їх сумішей, у кислотних умовах із використанням хлориду амонію, оцтової кислоти, хлористоводневої кислоти тощо або їх суміші(сумішей). Це перетворення також можна проводити шляхом здійснення каталітичної гідрогенізації з використанням Pd/C та ін. у розчинниках, етилацетаті, метанолі або їх суміші(сумішах).

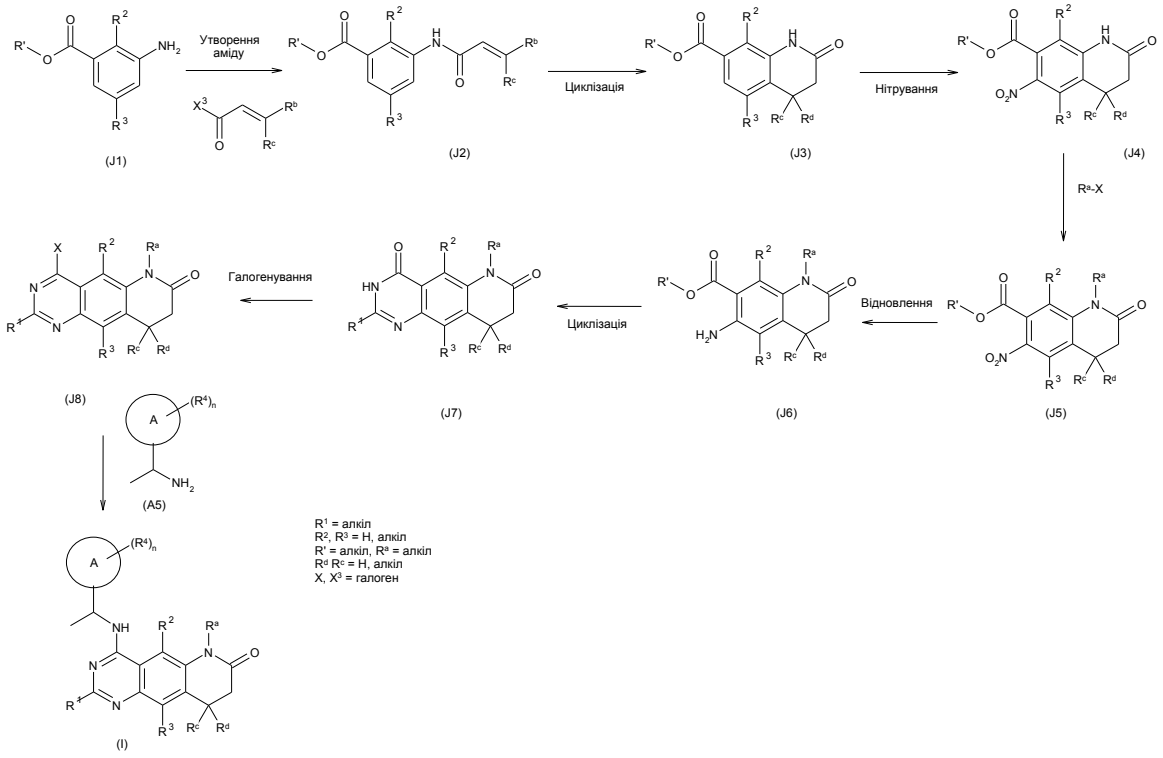
Сполуку формули (I7) вводили в реакцію з ацетонітрилом у присутності реагенту, такого як метансульфонова кислота, сірчана кислота, хлористоводнева кислота тощо, з одержанням сполуки формули (I8).

Сполуку формули (I8) вводили в реакцію з $POCl_3$ або $POBr_3$ необов'язково в розчинниках, таких як толуол, ксилол тощо або їх суміші, необов'язково з використанням органічної основи, такої як триетиламін, діізопропілетиламін тощо, з одержанням сполуки формули (I9).

Сполуку формули (I9) вводили в реакцію зі сполукою формули (A5) у присутності триетиламіну, N,N-етилдіізопропіламіну, піридину, DBU тощо в розчинниках, таких як THF, 1,4-діоксан, толуол, DCM, DMSO або їх суміш(суміші), з одержанням сполуки формули (I).

Сполуки формули (I) одержували шляхом наступних послідовних перетворень, як зображено та описано на схемі J у даному документі нижче.

Схема J

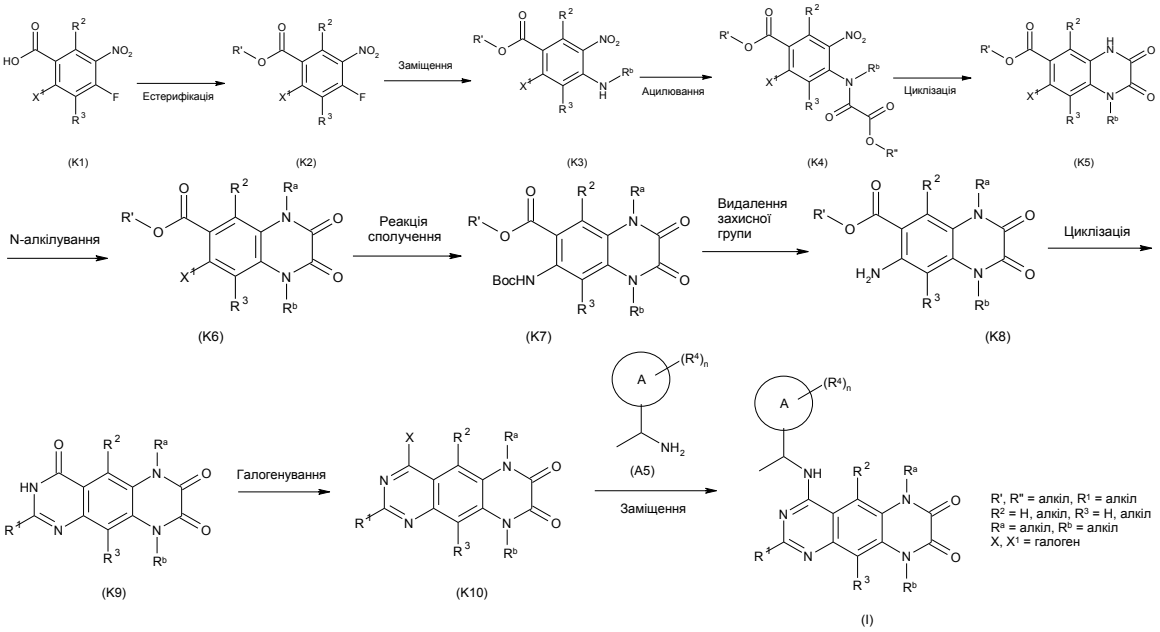


Сполуку формули (J2) можна синтезувати зі сполуки формули (J1) згідно з наступним протоколом реакцій, указаним в ACS Medicinal Chemistry Letters, 2018, vol. 9, # 8, p. 827 - 831 ($R^b = R^c = CH_3$). Після термічної циклізації за підвищеної(підвищених) температури(температур) сполуку формули (J2) можна піддавати замиканню кільця з одержанням сполуки формули (J3). Таку реакцію можна проводити шляхом використання кислот Льюїса, таких як без обмеження $AlCl_3$, BF_3 тощо, або в чистому вигляді, або шляхом використання розчинників, таких як DCM, DCE, хлорбензол, толуол, ксилол тощо або їх суміш(суміші). Нітрування сполуки формули (J3) за допомогою нітрувальних реагентів, таких як без обмеження димуча азотна кислота, нітрат калію тощо, у кислотах, таких як без обмеження хлорид олова(IV), сірчана кислота, трифтороцтова кислота, оцтова кислота тощо, ангідридах, таких як оцтовий ангідрид, трифтороцтовий ангідрид тощо або їх суміш(суміші), забезпечує одержання сполуки формули (J4). Сполука формули (J4) може бути додатково алкілована шляхом використання основ, таких як NaH, K_2CO_3, Na_2CO_3, Cs_2CO_3 тощо, у полярних апротонних розчинниках, таких як THF, DMF, DMSO тощо, за придатної температури, що зумовлює одержання сполуки формули (J5). Сполуку формули (J5) перетворювали на відповідну анілінову похідну, яка являє собою сполуку формули (J6), за допомогою селективного відновлення нітрогрупи

шляхом використання різних відновників. Такі відновники передбачають гідрогенізацію за допомогою паладію на вугіллі, процедури відновлення за допомогою металу, такого як залізо, олово або хлорид олова тощо. Таке відновлення можна проводити в одному або більше розчинниках, наприклад етерах, таких як THF, 1,4-діоксан тощо; спирті, такому як метанол, етанол тощо; у кислотних умовах, що передбачають хлорид амонію, оцтову кислоту, хлористоводневу кислоту та подібні їх суміші. Сполука формули (J6) піддається обробці відповідними алкілнітрилами з використанням кислот, таких як без обмеження метансульфонова кислота, HCl тощо, за придатної температури з одержанням сполуки формули (J7). Галогенування сполуки формули (J7) забезпечує одержання сполуки формули (J8). Таку реакцію можна проводити шляхом використання в чистому вигляді галогенувальних реагентів, таких як без обмеження $POCl_3$, $POBr_3$, SOCl2 тощо, за придатної температури. Цю реакцію також можна проводити шляхом використання комбінації галогенувальних реагентів та органічних основ, таких як $POCl_3$, $POBr_3$, $SOCl_2$ тощо; а також органічних основ, таких як DIPEA, TEA, N,N-диметиланілін тощо; із використанням розчинників, таких як DCE, DCM, хлорбензол, толуол тощо або їх суміш(суміші) за придатної температури. Сполуку формули (I) можна одержувати шляхом використання нуклеофільного заміщення бензиламінів (A5) сполукою формули (J8). Таку реакцію можна проводити за придатної температури в присутності основ, таких як DIPEA, TEA тощо; у розчинниках, таких як THF, 1,4-діоксан, DCE, ACN, DMSO тощо або їх суміш(суміші).

Сполуки формули (I) одержували шляхом наступних послідовних перетворень, як зображено та описано на схемі K у даному документі нижче.

Схема K



Сполуку формули (K1) піддавали реакції естерифікації в спиртових розчинниках, таких як метанол етанол та ін., у присутності хлорувальних засобів, таких як тіонілхлорид, оксалілхлорид та ін., або в присутності кислотних реагентів, таких як сірчана та метансульфонова кислота, з одержанням сполуки формули (K2).

Сполуку формули (K3) можна синтезувати шляхом здійснення придатного заміщення галогену ароматичної сполуки відповідним алкіламіном у спиртових розчинниках, таких як метанол, етанол та ін.

Сполуку формули (K3) вводили в реакцію з оксалілхлоридом у присутності основ, таких як триетиламін, N,N-етилдіізопропіламін, піридин, DBU тощо, у розчинниках, таких як THF, 1,4-діоксан, толуол, DCM або їх суміш(суміші), з одержанням сполуки формули (K4).

Сполуку формули (K4) піддавали циклізації з використанням дитіонатних солей у присутності суміші розчинників, таких як THF, 1,4-діоксан, у спиртових розчинниках, таких як метанол, етанол, та у воді, їх суміші(сумішах) з одержанням сполуки формули (K5).

Сполуку формули (K5) алкілували з одержанням сполуки формули (K6). Це перетворення проводили в присутності гідридів лужних металів, таких як гідрид натрію тощо; або основ, таких як карбонат калію тощо; та алкілувальних реагентів, алкілгалогенідів, наприклад метилйодиду тощо; в присутності розчинників, таких як THF, DMF або їх суміш(суміші).

Сполуку формули (K6) піддавали реакції сполучення з утворенням зв'язку C-N, наприклад реакції Бухвальда, із трет-бутилкарбаматом з одержанням сполуки формули (K7). Ця реакція може бути опосередкована придатним каталізатором, таким як, наприклад, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, Pd_2dba_3, $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(OAc)_2$ або їх суміші; придатним лігандом, таким як Xantphos, BINAP, Ru-Phos, XPhos або їх суміші; у присутності придатної основи, переважно неорганічних основ, таких як карбонати лужних металів, наприклад K_2CO_3, Na_2CO_3, Cs_2CO_3, NaOtBu, фосфат калію або їх суміш. Такі реакції можна проводити в розчинниках, таких як, наприклад, етери, такі як THF, діоксан тощо; вуглеводні, наприклад толуол; аміди, такі як DMF, DMA або їх суміші.

Сполука формули (K7) піддається видаленню захисної групи з використанням кислот, таких як органічні кислоти, такі як трифтороцтова кислота, метансульфонова кислота тощо, мінеральні кислоти, такі як хлористоводнева кислота, оцтова кислота (водна або в етерних розчинниках), сірчана кислота тощо; з використанням розчинників, таких як дихлорметан, дихлоретан, THF, 1,4-діоксан тощо, з одержанням сполуки формули (K8).

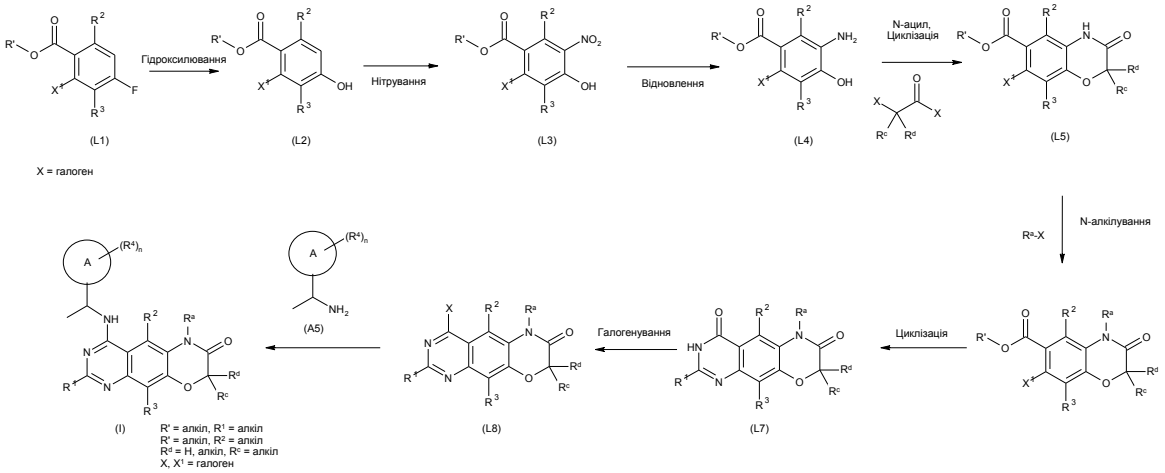
Сполуку формули (K8) вводили в реакцію з алкілнітрилами в присутності реагенту, такого як метансульфонова кислота, сірчана кислота, хлористоводнева кислота тощо, з одержанням сполуки формули (K9).

Сполуку формули (K9) вводили в реакцію з $POCl_3$ або $POBr_3$ необов'язково в розчинниках, таких як толуол, ксилол тощо або їх суміші, необов'язково з використанням органічної основи, такої як триетиламін, діізопропілетиламін тощо, з одержанням сполуки формули (K10).

Сполуку формули (K10) вводили в реакцію зі сполукою формули (A5) у присутності триетиламіну, N,N-етилдіізопропіламіну, піридину, DBU тощо в розчинниках, таких як THF, 1,4-діоксан, толуол, DCM, DMSO або їх суміш(суміші), з одержанням сполуки формули (I).

Сполуки формули (I) одержували шляхом наступних послідовних перетворень, як зображено та описано на схемі L у даному документі нижче.

Схема L



R^2 та R^3 = група, що складається з водню, галогену, ціано, заміщеного або незаміщеного алкілу та заміщеного або незаміщеного циклоалкілу

Забезпечували здійснення реакції сполуки формули (L1) з N-гідроксиацетамідом у присутності основ, таких як K_2CO_3, Na_2CO_3, Cs_2CO_3 тощо, у полярних апротонних розчинниках, таких як DMF, DMSO тощо, за температури 20 °C – 80 °C, що зумовлювало одержання сполуки формули (L2). Нітрування сполуки формули (L2) за допомогою нітрувальних реагентів, таких як без обмеження димуча азотна кислота, нітрат калію тощо, у кислотах, таких як без обмеження хлорид олова(IV), сірчана кислота, трифтороцтова кислота, оцтова кислота тощо, ангідридах, таких як оцтовий ангідрид, трифтороцтовий ангідрид тощо або їх суміш(суміші), забезпечує одержання сполуки формули (L3). Сполуку формули (L3) перетворювали на відповідну анілінову похідну, яка являє собою сполуку формули (L4), за допомогою селективного відновлення нітрогрупи шляхом використання різних відновників. Без обмеження такі відновники передбачають гідрогенізацію за допомогою паладію на вугіллі, процедури відновлення за допомогою металу, такого як залізо, олово або хлорид олова тощо. Таке відновлення сполуки формули (L3) можна проводити в одному або більше розчинниках, наприклад етерах, таких як THF, 1,4-діоксан тощо; спирті, такому як метанол, етанол тощо; у кислотних умовах, які передбачають хлорид амонію, оцтову кислоту, хлористоводневу кислоту та подібні їх суміші. Забезпечували здійснення реакції сполуки формули (L4) з відповідним ацилгалогенідом у присутності органічних основних реагентів, таких як без

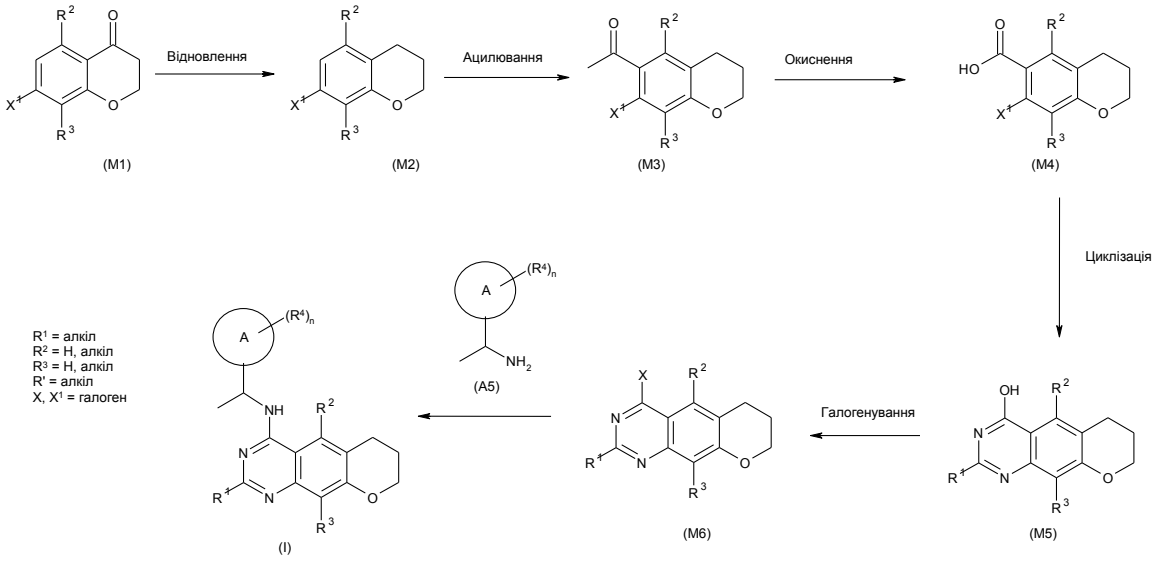
обмеження DIPEA, TEA тощо, у полярних апротонних розчинниках, таких як DMF, DMSO тощо, за температури 20 °C – 80 °C, що зумовлювало одержання сполуки формули (L5). Сполука формули (L5) може бути додатково алкілована шляхом використання основ, таких як K_2CO_3, Na_2CO_3, Cs_2CO_3 тощо, у полярних апротонних розчинниках, таких як DMF, DMSO тощо, за температури 20 °C – 60 °C, що зумовлює одержання сполуки формули (L6). Сполука формули (L6) після сполучення з різними амідинами, такими як ацетамідин, формамідин тощо, у полярних апротонних розчинниках, таких як DMF, DMSO тощо, за температури 80 °C – 100 °C зумовлює одержання сполуки формули (L7).

Сполуку формули (L8) можна одержувати зі сполуки формули (L7) шляхом здійснення реакції з фосфорилгалогенідами, такими як $POCl_3$ або $POBr_3$, необов'язково в розчинниках, таких як толуол, ксилол, хлорбензол тощо або їх суміші, необов'язково з використанням органічної основи, такої як триетиламін, діізопропілетиламін тощо, з одержанням сполуки формули (L8).

Сполука формули (L8) піддається реакції нуклеофільного заміщення з різними хіральними бензиламінами (A5), що зумовлює одержання кінцевої сполуки формули (I), із застосуванням органічних основних реагентів, таких як без обмеження DIPEA, TEA тощо, у полярних апротонних розчинниках, таких як діоксан, THF тощо, при 0 °C – 130 °C.

Сполуки формули (I) одержували шляхом наступних послідовних перетворень, як зображено та описано на схемі M у даному документі нижче.

Схема M



Карбонільна функціональна група в сполуці формули (M1) під час додаткового відновлення з використанням різних відновлювальних реагентів, таких як без обмеження триетилсилан, боран-DMS, боран-THF, $LiAlH_4$, у полярних апротонних розчинниках, таких як THF, діоксан тощо, в кислотах, таких як без обмеження трифтороцтова кислота, сірчана кислота, оцтова кислота тощо або їх суміш(суміші), забезпечує одержання сполуки формули (M2).

Сполуку формули (M2) піддавали перетворенню на сполуку формули (M3) з використанням реакції ацилювання Фріделя-Крафтса. Це перетворення проводили шляхом здійснення реакції сполуки формули (M2) з відповідним ацилгалогенідом у присутності кислот Льюїса, таких як трихлорид алюмінію, хлорид цинку, етерат трифториду бору тощо, у галогенованих розчинниках, таких як дихлорметан, дихлоретан тощо

Забезпечували здійснення реакції сполуки формули (M3) із сумішшю брому та водних гідроксидів металів, таких як NaOH, KOH тощо, або їх сумішей, з одержанням сполуки формули (M4).

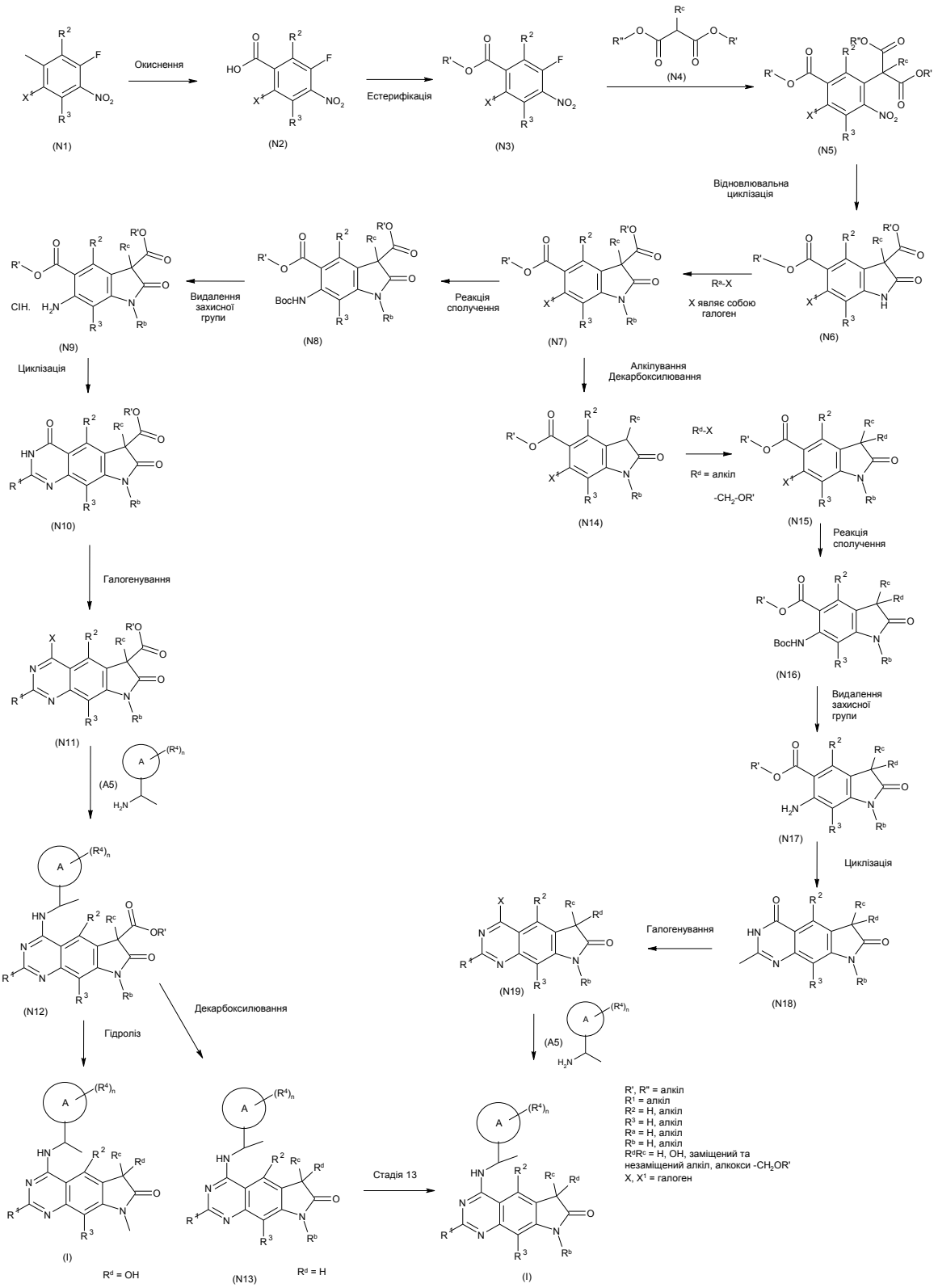
Сполука формули (M4) під час реакції сполучення з різними амідинами, такими як ацетамідин, формамідин тощо, у полярних апротонних розчинниках, таких як DMF, DMSO тощо, за температури 80 °C – 100 °C зумовлює одержання сполуки формули (M5).

Сполуку формули (M6) можна одержувати зі сполуки формули (M5) шляхом здійснення реакції з фосфорилгалогенідами, такими як $POCl_3$ або $POBr_3$, необов'язково в розчинниках, таких як толуол, ксилол, хлорбензол тощо або їх суміші, необов'язково з використанням органічної основи, такої як триетиламін, діізопропілетиламін тощо, з одержанням сполуки формули (M6).

Сполука формули (M6) піддається реакції нуклеофільного заміщення з різними хіральними бензиламінами (A5), що зумовлює одержання кінцевої сполуки формули (I), із застосуванням

органічних основних реагентів, таких як без обмеження DIPEA, TEA тощо, у полярних апротонних розчинниках, таких як діоксан, THF тощо, при 0 °C – 130 °C.

Сполуки формули (I) одержували шляхом наступних послідовних перетворень, як зображено та описано на схемі N у даному документі нижче.



Сполуку формули (N2) одержували шляхом окиснення сполуки формули (N1). Це перетворення можна проводити за допомогою окислювальних реагентів, таких як перманганат калію, дихромат калію, дихромат натрію тощо; у присутності кислот, таких як H_2SO_4, оцтова кислота тощо.

Сполуку формули (N3) одержували зі сполуки формули (N2) шляхом здійснення реакції естерифікації. Це перетворення можна проводити шляхом здійснення реакції спиртів, таких як метанол, етанол тощо; у присутності мінеральних кислот, таких як сірчана кислота, органічних кислот, таких як метансульфонова кислота тощо, або у присутності реагентів у вигляді хлоридівх, таких як тіонілхлорид, оксалілхлорид та ін. Це перетворення також може бути проведено за допомогою реакції Міцунобу між кислотою (N3) та відповідними спиртами у присутності триарилфосфінів та азокарбоксилатів, таких як DEAD, DIAD тощо.

Реакція між сполукою формули (N3) та заміщеними діалкілдикарбоксилатами (сполукою формули (N4)) у присутності основи забезпечувала одержання сполуки формули (N5). Цей тип перетворень можна проводити або за кімнатної температури, або за підвищених температур із використанням основ лужних металів, таких як NaOH, KOH тощо; карбонатів, таких як карбонат калію, карбонат цезію тощо; або органічних основ, таких як триетиламін, діізопропілетиламін та ін.; в амідних розчинниках, таких як DMF, DMA тощо; етерних розчинниках, таких як 1,4-діоксан, THF та ін.

Сполука формули (N5) піддається відновлювальній циклізації з одержанням сполуки формули (N6). Відновлення нітрогрупи проводили з використанням різних реагентів; без обмеження такі відновники передбачають гідрогенізацію за допомогою паладію на вугіллі, процедури відновлення за допомогою металу, такого як залізо, олово або хлорид олова тощо. Такі реакції проводять в одному або більше розчинниках, наприклад етерах, таких як THF, 1,4-діоксан тощо; спирті, такому як метанол, етанол тощо; у кислотних умовах, що передбачають хлорид амонію, оцтову кислоту, хлористоводневу кислоту та їх суміші.

Сполука формули (N6) піддається N-алкілуванню з використанням алкілгалогенідів та основ, таких як K_2CO_3, Na_2CO_3, Cs_2CO_3; органічних основ, таких як діізопропілетиламін, DBU, DABCO тощо; у полярних апротонних розчинниках, таких як DMF, DMSO, ацетон тощо, етерних розчинниках, таких як THF, 1,4-діоксан тощо, за кімнатної температури або підвищених температур з одержанням сполуки формули (N7).

Забезпечували здійснення реакції сполуки формули (N7) із трет-бутилкарбаматом у присутності каталізатора, такого як трис(дибензиліденацетон)дипаладій(0), ацетат паладію(II), біс(дибензиліденацетон)$_2$Pd(0), рацемічний 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил, 2,5-біс(три-трет-бутилфосфін)паладій(0) тощо; у присутності лігандів, таких як RuPhos, Xanthphos, Davephos, BINAP тощо; із використанням придатної основи, такої як карбонат натрію, карбонат цезію, трет-бутоксид натрію, трет-бутоксид калію, DIPEA, трифосфат калію та ін.; у придатному розчиннику, вибраному з THF, 1,4-діоксану, диметоксиетану, DMF, DMA, толуолу тощо, з одержанням сполуки формули (N8).

Сполука формули (N8) піддається видаленню захисної групи з використанням кислот, таких як органічні кислоти, такі як трифтороцтова кислота, метансульфонова кислота тощо, мінеральні кислоти, такі як хлористоводнева кислота, оцтова кислота (водна або в етерних розчинниках), сірчана кислота тощо; з використанням розчинників, таких як дихлорметан, дихлоретан, THF, 1,4-діоксан тощо, з одержанням сполуки формули (N9).

Забезпечували здійснення реакції сполуки формули (N9) з алкілнітрилом у присутності кислотних реагентів, таких як метансульфонова кислота, сірчана кислота, хлористоводнева кислота тощо, з одержанням сполуки формули (N10). Таке ж перетворення можна проводити з використанням триалкілортоацетату в присутності ацетату амонію у відповідних полярних протонних розчинниках, таких як етанол, метанол та ін.

Як альтернатива сполука формули (N8) під час введення в реакцію з алкілнітрилом у присутності кислотних реагентів, таких як метансульфонова кислота, сірчана кислота, хлористоводнева кислота тощо, може забезпечувати безпосереднє одержання сполуки формули (N10).

Сполуку формули (N10) також можна одержувати безпосередньо зі сполуки формули (N8) шляхом здійснення реакції алкілнітрилу в присутності кислотних реагентів, таких як метансульфонова кислота, сірчана кислота, хлористоводнева кислота та ін.

Забезпечували здійснення реакції сполуки формули (N10) із фосфорилгалогенідами, такими як $POCl_3$ або $POBr_3$, необов'язково в розчинниках, таких як толуол, ксилол, хлорбензол тощо або їх суміші, необов'язково з використанням органічної основи, такої як триетиламін, діізопропілетиламін тощо, з одержанням сполуки формули (N11).

Забезпечували здійснення реакції сполуки формули (N11) зі сполукою формули (A5) у присутності придатного реагенту для реакції сполучення з одержанням сполуки формули (N12). Реакцію можна проводити в присутності органічної основи, такої як діізопропілетиламін, триетиламін, DBU тощо, або з використанням реагентів для реакції сполучення, таких як DCC, EDC, BOP, pyBOP, HBTU тощо; в етерних розчинниках, таких як THF, 1,4-діоксан тощо, або полярних апротонних розчинниках, таких як DMF, DMA, DMSO та ін.

Сполуку формули (N12) піддавали перетворенню на сполуку формули (I) у присутності гідроксидів лужних металів, таких як NaOH, LiOH та ін., у розчинниках, таких як метанол, етанол, або з використанням галогеніду тетрабутиламонію в етерних розчинниках, таких як THF, 1,4-діоксан та ін.

Сполука формули (N12) піддається реакції декарбоксилювання з одержанням сполуки формули (N13). Це перетворення можна проводити за допомогою кислотних реагентів, таких як мінеральні кислоти, такі як сірчана кислота, органічні кислоти, такі як трифтороцтова кислота та ін.; подібне перетворення може бути досягнуте з використанням хлориду натрію, хлориду літію та ін. в розчинниках, таких як диметилсульфоксид тощо; за підвищених температур.

Сполуку формули (N13) піддавали перетворенню на сполуку формули (I) з використанням нітрату церію амонію, нітрату талію та ін. у присутності спиртових розчинників, таких як метанол, етанол та ін.

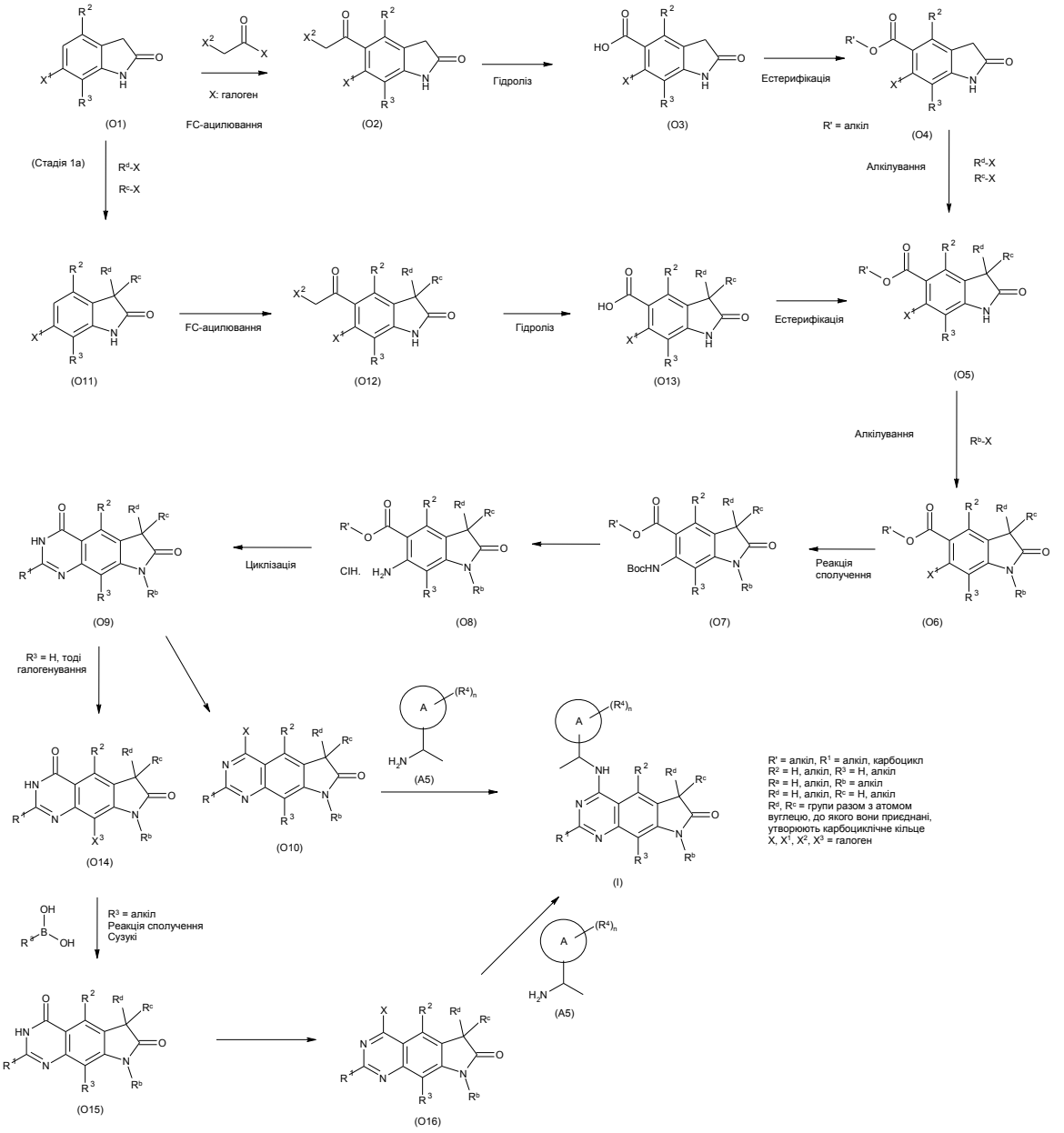
Потім сполука формули (N7) піддається реакції декарбоксилювання з одержанням сполуки формули (N14). Це перетворення може бути досягнуте з використанням хлориду натрію, хлориду літію та ін. в розчинниках, таких як диметилсульфоксид тощо, за підвищених температур. Подібне перетворення можна проводити за допомогою кислотних реагентів, таких як мінеральні кислоти, такі як сірчана кислота, органічні кислоти, такі як трифтороцтова кислота та ін.

Сполука формули (N14) піддається реакції C-алкілування за допомогою алкілгалогенідів у присутності основ, таких як NaH, алкоксиди натрію/калію, K_2CO_3, Na_2CO_3, Cs_2CO_3; органічних основ, таких як діізопропілетиламін, DBU, DABCO тощо; у полярних апротонних розчинниках, таких як DMF, DMSO, ацетон тощо, етерних розчинниках, таких як THF, 1,4-діоксан тощо, за кімнатної температури або підвищених температур з одержанням сполуки формули (N15).

Сполука формули (N15) може бути перетворена на сполуку формули (I) за п’ять стадій шляхом використання протоколу, аналогічного указаному вище на схемі N для перетворення сполуки формули (N7) на сполуку формули (N12).

Сполуки формули (I) одержували шляхом наступних послідовних перетворень, як зображено та описано на схемі O у даному документі нижче.

Схема O



Сполуку формули (O1) піддавали перетворенню на сполуку формули (O2) з використанням реакції ацилювання Фріделя-Крафтса. Це перетворення проводили шляхом здійснення реакції сполуки формули (O1) з відповідним ацилгалогенідом у присутності кислот Льюїса, таких як трихлорид алюмінію, хлорид цинку, етерат трифториду бору тощо, у галогенованих розчинниках, таких як дихлорметан, дихлоретан тощо

Забезпечували здійснення реакції сполуки формули (O2) з піридином необов'язково в розчинниках, таких як THF, толуол, ксилол тощо або їх суміші, із наступною обробкою водними гідроксидами металів, такими як NaOH, KOH тощо або їх суміші, з одержанням сполуки формули (O3).

Кислотна похідна сполуки формули (O3) піддається реакції естерифікації з одержанням відповідної сполуки формули (O4) з використанням розчинників, таких як метанол, етанол, пропанол, трет-бутанол, із використанням кислотних умов, таких як хлористоводнева кислота, сірчана кислота, тіонілхлорид тощо або їх суміш(суміші).

Сполука формули (O4) піддавали реакції сполучення з алкілгалогенідом/-дигалогенідами / заміщеним(и) алкілгалогенідом/-дигалогенідами до відповідної формули (O5) з використанням основ, таких як діізопропіламід літію, бутиллітій, біс(триметилсиліл)амід літію, біс(триметилсиліл)амід натрію, трет-бутоксид натрію, трет-бутоксид калію, етоксид натрію, метоксид натрію, карбонат цезію,

карбонат калію тощо, можливо, у присутності добавок, таких як N,N,N′,N′-тетраметилетан-1,2-діамін, у розчинниках, вибраних із THF, 1,4-діоксану, DMF тощо.

Як альтернатива сполука формули (O1) піддається реакції алкілування/ацилювання з одержанням сполуки формули (O11), при цьому реакцію проводили з використанням алкілгалогенідів/ацилгалогеніду та основ, таких як діізопропіламід літію, бутиллітій, біс(триметилсиліл)амід літію, біс(триметилсиліл)амід натрію, трет-бутоксид натрію, трет-бутоксид калію, етоксид натрію, метоксид натрію, карбонат цезію, карбонат калію тощо, можливо, у присутності добавок, таких як N,N,N′,N′-тетраметилетан-1,2-діамін, у розчинниках, вибраних із THF, 1,4-діоксану, DMF тощо.

Сполуку формули (O11) перетворювали на сполуку формули (O13) шляхом використання протоколу, подібного до вказаного вище для перетворення сполуки формули (O1) на сполуку формули (O3).

Сполука формули (O13) піддається реакції естерифікації з одержанням відповідної сполуки формули (O5) з використанням розчинників, таких як метанол, етанол, пропанол, трет-бутанол, із використанням кислотних умов, таких як хлористоводнева кислота, сірчана кислота, тіонілхлорид тощо або їх суміш(суміші).

Сполука формули (O5) може бути додатково введена в реакцію з алкілгалогенідом, ацилхлоридами з використанням основ, таких як K_2CO_3, Na_2CO_3, Cs_2CO_3 тощо, у полярних апротонних розчинниках, таких як DMF, DMSO тощо, за підвищених температур, що зумовлює одержання сполуки формули (O6).

Забезпечували здійснення реакції сполуки формули (O6) із трет-бутилкарбаматом у присутності каталізатора, такого як трис(дибензиліденацетон)дипаладій(0), ацетат паладію(II), біс(дибензиліденацетон)2Pd(0), рацемічний 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил, 2,5-біс(три-трет-бутилфосфін)паладій(0) тощо; у присутності лігандів, таких як RuPhos, Xanthphos, Davephos, BINAP тощо; із використанням придатної основи, такої як карбонат натрію, карбонат цезію, трет-бутоксид натрію, трет-бутоксид калію, DIPEA, трифосфат калію та ін.; у придатному розчиннику, вибраному з THF, 1,4-діоксану, диметоксиетану, DMF, DMA, толуолу тощо, з одержанням сполуки формули (O7).

Сполука формули (O7) піддається видаленню захисної групи з використанням кислот, таких як органічні кислоти, такі як трифторацтова кислота, метансульфонова кислота тощо, мінеральні кислоти, такі як хлористоводнева кислота, оцтова кислота (водна або в етерних розчинниках), сірчана кислота тощо; з використанням розчинників, таких як дихлорметан, дихлоретан, THF, 1,4-діоксан тощо, з одержанням сполуки формули (O8).

Забезпечували здійснення реакції сполуки формули (O8) з алкілнітрилом у присутності кислотних реагентів, таких як метансульфонова кислота, сірчана кислота, хлористоводнева кислота тощо, з одержанням сполуки формули (O9). Таке ж перетворення можна проводити з використанням триалкілортоацетату в присутності ацетату амонію у відповідних полярних протонних розчинниках, таких як етанол, метанол та ін.

Крім того, сполука формули (O7) під час введення в реакцію з алкілнітрилом у присутності кислотних реагентів, таких як метансульфонова кислота, сірчана кислота, хлористоводнева кислота тощо, може забезпечувати безпосереднє одержання сполуки формули (O9).

Забезпечували здійснення реакції сполуки формули (O9) із фосфорилгалогенідами, такими як $POCl_3$ або $POBr_3$, необов'язково в розчинниках, таких як толуол, ксилол, хлорбензол тощо або їх суміші, необов'язково з використанням органічної основи, такої як триетиламін, діізопропілетиламін тощо, з одержанням сполуки формули (O10).

Забезпечували здійснення реакції сполуки формули (O10) зі сполукою формули (A5) у присутності придатного реагенту для реакції сполучення з одержанням сполуки формули (I). Реакцію можна проводити в присутності органічної основи, такої як діізопропілетиламін, триетиламін, DBU тощо, або з використанням реагентів для реакції сполучення, таких як DCC, EDC, BOP, pyBOP, HBTU тощо; в етерних розчинниках, таких як THF, 1,4-діоксан тощо, або полярних апротонних розчинниках, таких як DMF, DMA, DMSO та ін.

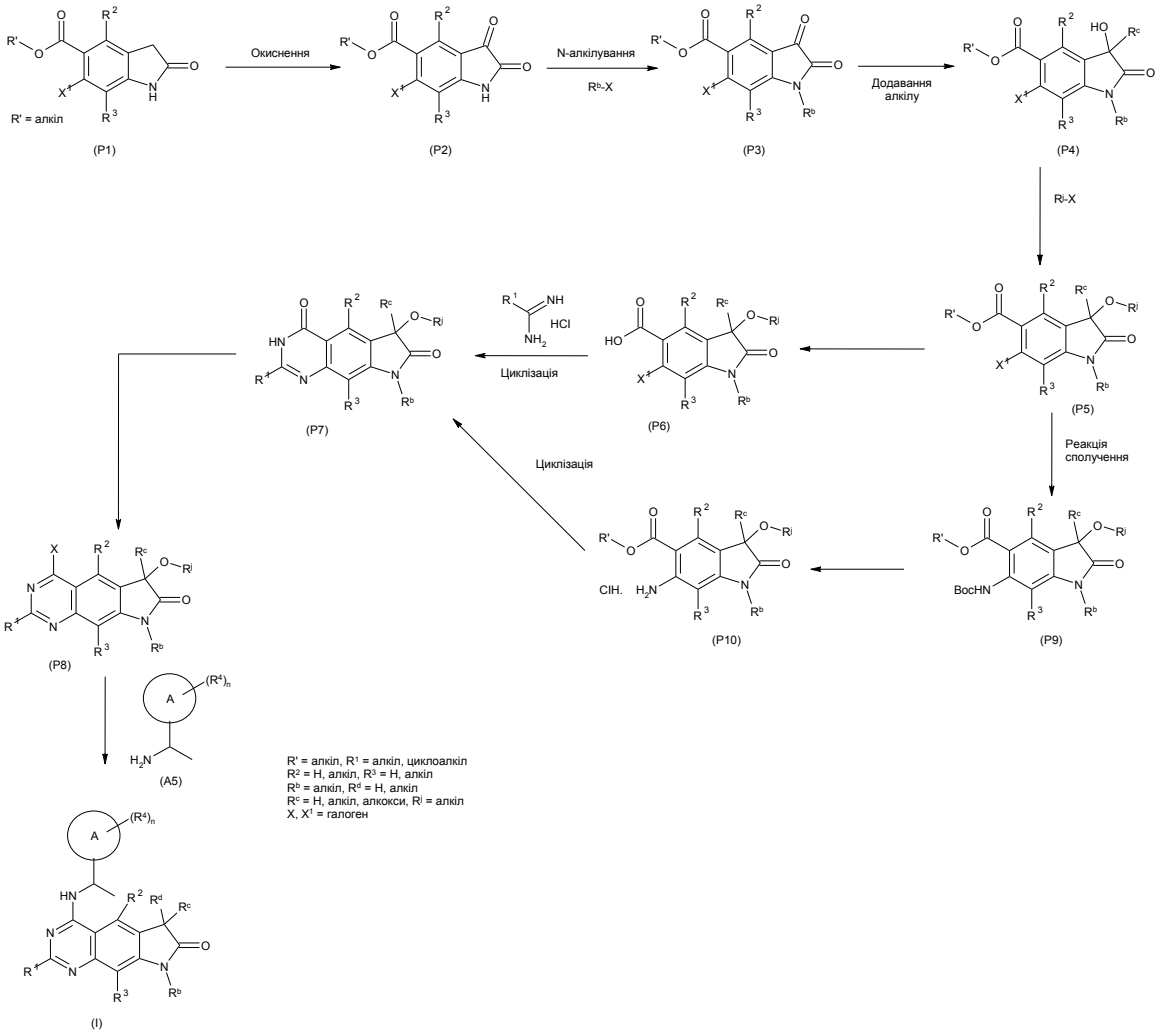
Крім того, сполуку формули (O10) піддавали перетворенню на сполуку формули (O14) із використанням галогенувальних реагентів, таких як NBS, NCS, бром тощо, у полярних розчинниках, таких як DMF, AcOH, DCM тощо.

Сполуку формули (O15) одержували зі сполуки формули (O14) із використанням реакцій сполучення з утворенням зв'язку C-C, таких як реакція сполучення Сузукі, із використанням відповідної боронової кислоти в присутності Pd-каталізатора, такого як трис(дибензиліденацетон)дипаладій(0), ацетат паладію(II), біс(дибензиліденацетон)2Pd(0), рац-2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил, 2,5-біс(три-трет-бутилфосфін)паладій(0), $Pd(PPh_3)_4$ тощо, в основі, такій як K_2CO_3, Na_2CO_3, Cs_2CO_3, фосфат калію тощо; в розчинниках, таких як толуол, 1,4-діоксан, DMA, DMF тощо.

Сполука формули (O14) може бути перетворена на сполуку формули (I) з використанням протоколу, подібного до використаного раніше для перетворення сполуки формули (O9) на сполуку формули (I) за дві стадії.

Сполуки формули (I) одержували шляхом наступних послідовних перетворень, як зображено та описано на схемі P у даному документі нижче.

Схема P



Сполуку формули (P2) одержували шляхом окиснення сполуки формули (P1). Це перетворення можна проводити за допомогою окислювальних реагентів, таких як перманганат калію, дихромат калію, дихромат натрію тощо; у присутності кислот, таких як H_2SO_4, оцтова кислота тощо.

Сполука формули (P2) піддається N-алкілуванню з використанням алкілгалогенідів у присутності основ, таких як NaH, алкоксиди калію/натрію, K_2CO_3, Na_2CO_3, Cs_2CO_3, органічних основ, таких як діізопропілетиламін, DBU, DABCO тощо; у полярних апротонних розчинниках, таких як DMF, DMSO, ацетон тощо, етерних розчинниках, таких як THF, 1,4-діоксан тощо, за кімнатної температури або підвищених температур з одержанням сполуки формули (P3).

Сполука формули (P3) піддається реакції з металоорганічними реагентами, такими як реагент Гріньяра, діалкілцинк, алкіллітієві сполуки та ін.; силановими реагентами, такими як трифторметилтриметилсилан та ін.; в етерних розчинниках, таких як THF, MTBE тощо, з одержанням сполук формули (P4).

Сполука формули (P4) піддається O-алкілуванню з використанням алкілгалогенідів у присутності основ, таких як гідрид натрію, алкоксид калію/натрію, K_2CO_3, Na_2CO_3, Cs_2CO_3, NaH та ін.; органічних основ, таких як діізопропілетиламін, DBU, DABCO тощо; у полярних апротонних розчинниках, таких як DMF, DMSO, ацетон тощо, етерних розчинниках, таких як THF, 1,4-діоксан тощо, за кімнатної температури або підвищених температур із одержанням сполуки формули (P5).

Сполуку формули (P5) піддавали перетворенню на сполуку формули (P6) у присутності гідроксидів лужних металів, таких як NaOH, LiOH та ін., у розчинниках, таких як метанол, етанол та ін., або з використанням розчинників, таких як THF, 1,4-діоксан та ін.

Сполука формули (P6) під час введення в реакцію з ацетамідином, формамідином тощо у полярних апротонних розчинниках, таких як DMF, DMSO, та з металами, такими як мідь та ін., за температури, що являє собою підвищену температуру, забезпечувала одержання сполуки формули (P7).

Як альтернатива забезпечували здійснення реакції сполуки формули (P5) із трет-бутилкарбаматом у присутності каталізатора, такого як трис(дибензиліденацетон)дипаладій(0), ацетат паладію(II), біс(дибензиліденацетон)2Pd(0), рацемічний 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил, 2,5-біс(три-трет-бутилфосфін)паладій(0) тощо; у присутності лігандів, таких як RuPhos, Xanthphos, Davephos, BINAP тощо; із використанням придатної основи, такої як карбонат натрію, карбонат цезію, трет-бутоксид натрію, трет-бутоксид калію, DIPEA, трифосфат калію та ін.; у придатному розчиннику, вибраному з THF, 1,4-діоксану, диметоксиетану, DMF, DMA, толуолу тощо, з одержанням сполуки формули (P9).

Сполука формули (P9) піддається видаленню захисної групи з використанням кислот, таких як органічні кислоти, такі як трифторацтова кислота, метансульфонова кислота тощо, мінеральні кислоти, такі як хлористоводнева кислота, оцтова кислота (водна або в етерних розчинниках), сірчана кислота тощо; з використанням розчинників, таких як дихлорметан, дихлоретан, THF, 1,4-діоксан тощо, з одержанням сполуки формули (P10).

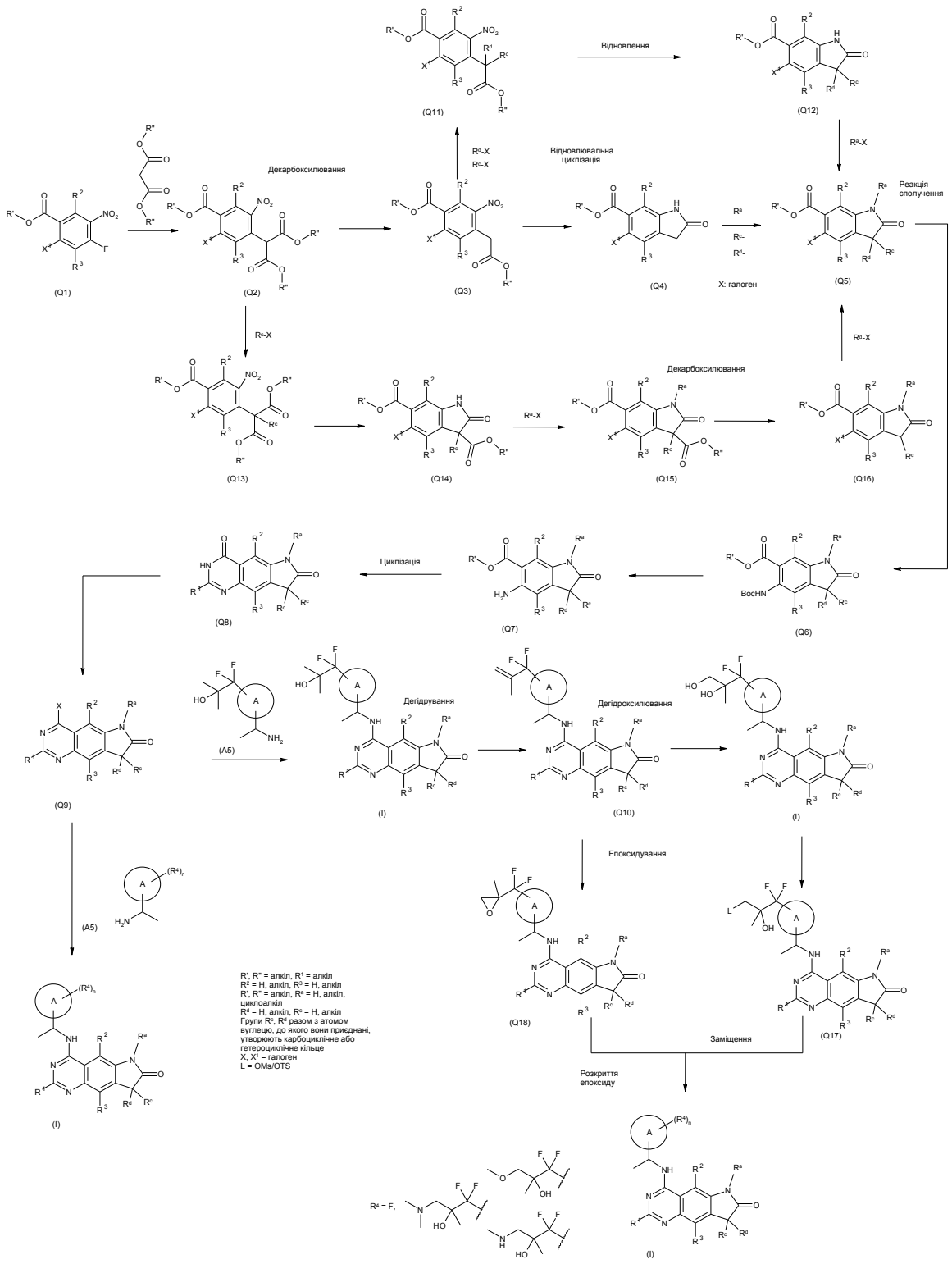
Забезпечували здійснення реакції сполуки формули (P10) з алкілнітрилом у присутності кислотних реагентів, таких як метансульфонова кислота, сірчана кислота, хлористоводнева кислота тощо, з одержанням сполуки формули (P7). Таке ж перетворення можна проводити з використанням триалкілортоацетату в присутності ацетату амонію у відповідних полярних протонних розчинниках, таких як етанол, метанол та ін.

Як альтернатива сполука формули (P9) під час введення в реакцію з алкілнітрилом у присутності кислотних реагентів, таких як метансульфонова кислота, сірчана кислота, хлористоводнева кислота тощо, може забезпечувати безпосереднє одержання сполуки формули (P7).

Забезпечували здійснення реакції сполуки формули (P7) із фосфорилгалогенідами, такими як $POCl_3$ або $POBr_3$, необов'язково в розчинниках, таких як толуол, ксилол, хлорбензол тощо або їх суміші, необов'язково з використанням органічної основи, такої як триетиламін, діізопропілетиламін тощо, з одержанням сполуки формули (P8).

Забезпечували здійснення реакції сполуки формули (P8) зі сполукою формули (A5) у присутності придатного реагенту для реакції сполучення з одержанням сполуки формули (I). Реакцію можна проводити в присутності органічної основи, такої як діізопропілетиламін, триетиламін, DBU тощо, або з використанням реагентів для реакції сполучення, таких як DCC, EDC, BOP, pyBOP, HBTU тощо; в етерних розчинниках, таких як THF, 1,4-діоксан тощо, або полярних апротонних розчинниках, таких як DMF, DMA, DMSO та ін.

Сполуки формули (I) одержували шляхом наступних послідовних перетворень, як зображено та описано на схемі Q у даному документі нижче.



Реакція між сполукою формули (Q1) та заміщеними діалкілдикарбоксилатами у присутності основи забезпечувала одержання сполуки формули (Q2). Цей тип перетворень можна проводити за придатної температури з використанням основ лужних металів, таких як NaOH, KOH тощо; карбонатів, таких як карбонат калію, карбонат цезію тощо; або органічних основ, таких як триетиламін, діізопропілетиламін тощо; в амідних розчинниках, таких як DMF, DMA тощо; етерних розчинниках, таких як 1,4-діоксан, THF та їх суміші.

Сполука формули (Q2) піддається реакції декарбоксилювання з одержанням сполуки формули (Q3). Це перетворення проводили в полярних розчинниках, таких як DMSO, DMF тощо, із використанням хлориду натрію, хлориду літію тощо. Подібне перетворення може бути виконане з

використанням кислот, таких як сірчана кислота, трифтороцтова кислота тощо, за придатної температури.

Відновлювальна циклізація сполуки формули (Q3) забезпечує одержання сполуки формули (Q4). Відновлення нітрогрупи проводили з використанням різних реагентів; без обмеження такі відновники передбачають гідрогенізацію за допомогою паладію на вугіллі, процедури відновлення за допомогою металу, такого як залізо, олово або хлорид олова тощо. Такі реакції проводять в одному або більше розчинниках, наприклад етерах, таких як THF, 1,4-діоксан тощо; спирті, такому як метанол, етанол тощо; у кислотних умовах, що передбачають хлорид амонію, оцтову кислоту, хлористоводневу кислоту та подібні їх суміші.

Сполука формули (Q4) піддається реакції алкілування шляхом здійснення реакції з відповідним алкілгалогенідом у присутності основ, таких як гідрид натрію, трет-бутоксид калію, K_2CO_3, Na_2CO_3, Cs_2CO_3; органічних основ, таких як діізопропілетиламін, DBU, DABCO тощо; у полярних апротонних розчинниках, таких як DMF, DMSO, ацетон тощо, етерних розчинниках, таких як THF, 1,4-діоксан тощо, за придатної температури з одержанням сполуки формули (Q5).

Як альтернатива сполука формули (Q3) піддається реакції С-алкілування шляхом здійснення реакції з відповідним алкілгалогенідом у присутності основ, таких як гідрид натрію, трет-бутоксид калію тощо; в полярних апротонних розчинниках, таких як DMF, DMSO, ацетон тощо, етерних розчинниках, таких як THF, 1,4-діоксан тощо, з одержанням сполуки формули (Q11). Сполука формули (Q11) піддається відновлювальній циклізації, подібній до перетворення сполуки формули (Q3) на сполуку формули (Q4), з одержанням сполуки формули (Q12). Сполука формули (Q12) піддається реакції N-алкілування за допомогою алкілгалогенідів у присутності основ, таких як NaH, алкоксиди калію/натрію, K_2CO_3, Na_2CO_3, Cs_2CO_3, органічних основ, таких як діізопропілетиламін, DBU, DABCO тощо; у полярних апротонних розчинниках, таких як DMF, DMSO, ацетон тощо, етерних розчинниках, таких як THF, 1,4-діоксан тощо, за кімнатної температури або підвищених температур з одержанням сполуки формули (Q5).

Як альтернатива сполука формули (Q2) піддається С-алкілуванню з використанням відповідного алкілгалогеніду в присутності основ, таких як гідрид натрію, трет-бутоксид калію, K_2CO_3, Na_2CO_3, Cs_2CO_3 тощо; в полярних апротонних розчинниках, таких як DMF, DMSO, ацетон тощо, етерних розчинниках, таких як THF, 1,4-діоксан тощо, з одержанням сполуки формули (Q13).

Сполуку формули (Q13) перетворювали на сполуку формули (Q15) за дві стадії, а саме завдяки відновлювальній циклізації та N-алкілуванню згідно з реакціями, подібними використовуваним для перетворення сполуки формули (Q3) на сполуку формули (Q5).

Сполука формули (Q15) піддається реакції декарбоксилювання з одержанням сполуки формули (Q16). Це перетворення проводили в полярних розчинниках, таких як DMSO, DMF тощо, із використанням хлориду натрію, хлориду літію тощо. Подібне перетворення може бути виконане з використанням кислот, таких як сірчана кислота, трифтороцтова кислота тощо, за підвищених температур.

Сполука формули (Q16) піддається С-алкілуванню з використанням відповідного алкілгалогеніду в присутності основ, таких як гідрид натрію, трет-бутоксид калію, K_2CO_3, Na_2CO_3, Cs_2CO_3 тощо; у полярних апротонних розчинниках, таких як DMF, DMSO, ацетон тощо, етерних розчинниках, таких як THF, 1,4-діоксан тощо, з одержанням сполуки формули (Q5).

Забезпечували здійснення реакції сполуки формули (Q5) із трет-бутилкарбаматом у присутності каталізатора, такого як трис(дибензиліденацетон)дипаладій(0), ацетат паладію(II), біс(дибензиліденацетон)2Pd(0), рац-2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил, 2,5-біс(три-трет-бутилфосфін)паладій(0) тощо; у присутності лігандів, таких як RuPhos, Xanthphos, Davephos, BINAP тощо; із використанням придатної основи, такої як карбонат натрію, карбонат цезію, трет-бутоксид натрію, трет-бутоксид калію, DIPEA, трифосфат калію та ін.; у придатному розчиннику, вибраному з THF, 1,4-діоксану, диметоксиетану, DMF, DMA, толуолу тощо, з одержанням сполуки формули (Q6).

Сполука формули (Q6) піддається видаленню захисної групи з використанням кислот, таких як органічні кислоти, такі як трифтороцтова кислота, метансульфонова кислота тощо, мінеральні кислоти, такі як хлористоводнева кислота, оцтова кислота (водна або в етерних розчинниках), сірчана кислота тощо; з використанням розчинників, таких як дихлорметан, дихлоретан, THF, 1,4-діоксан тощо, з одержанням сполуки формули (Q7).

Забезпечували здійснення реакції сполуки формули (Q7) з алкілнітрилом у присутності кислотних реагентів, таких як метансульфонова кислота, сірчана кислота, хлористоводнева кислота тощо, з одержанням сполуки формули (Q8). Таке ж перетворення можна проводити з використанням триалкілортоацетату в присутності ацетату амонію у відповідних полярних протонних розчинниках, таких як етанол, метанол та ін.

Як альтернатива сполука формули (Q6) під час введення в реакцію з алкілнітрилом у присутності кислотних реагентів, таких як метансульфонова кислота, сірчана кислота, хлористоводнева кислота тощо, може забезпечувати безпосереднє одержання сполуки формули (Q8).

Забезпечували здійснення реакції сполуки формули (Q8) із фосфорилгалогенідами, такими як $POCl_3$ або $POBr_3$, необов'язково в розчинниках, таких як толуол, ксилол, хлорбензол тощо або їх суміші, необов'язково з використанням органічної основи, такої як триетиламін, діізопропілетиламін тощо, з одержанням сполуки формули (Q9).

Забезпечували здійснення реакції сполуки формули (Q9) зі сполукою формули (A5) у присутності придатного реагенту для реакції сполучення з одержанням сполуки формули (I). Реакцію можна проводити в присутності органічної основи, такої як діізопропілетиламін, триетиламін, DBU тощо, або з використанням реагентів для реакції сполучення, таких як DCC, EDC, BOP, pyBOP, HBTU тощо; в етерних розчинниках, таких як THF, 1,4-діоксан тощо, або полярних апротонних розчинниках, таких як DMF, DMA, DMSO та ін.

Забезпечували здійснення реакції сполуки формули (Q9) з гідрохлоридом 1-(3-(1-аміноетил)-2-фторфеніл)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-олу в присутності придатного реагенту для реакції сполучення з одержанням сполуки формули (I). Реакцію можна проводити в присутності органічної основи, такої як діізопропілетиламін, триетиламін, DBU тощо, або з використанням реагентів для реакції сполучення, таких як DCC, EDC, BOP, pyBOP, HBTU тощо; в етерних розчинниках, таких як THF, 1,4-діоксан тощо, або полярних апротонних розчинниках, таких як DMF, DMA, DMSO та ін.

Забезпечували здійснення реакції сполуки формули (I) з фторуючим реагентом, таким як DAST, сульфуран Мартіна, в розчинниках, таких як DCM, хлороформ, THF, етер, 1,4-діоксан, з одержанням сполуки формули (Q10).

Забезпечували здійснення реакції сполуки формули (Q10) з тетраоксидом осмію, дигідратом осмату калію (метод асиметричного дигідроксилювання за Шарплессом) із використанням хлорату калію, пероксиду водню, фероціаніду калію, N-метилморфоліну N-оксиду, хірального хініну тощо в розчинниках, таких як ацетон, система трет-бутанол-вода, з одержанням сполуки формули (I).

Сполука формули (I) піддається реакціям мезилювання, тозилювання та ін. у присутності органічних основ, таких як TEA, DIPEA, піридин тощо, у розчинниках, таких як THF, DCM та їх суміші, з одержанням сполуки формули (Q17).

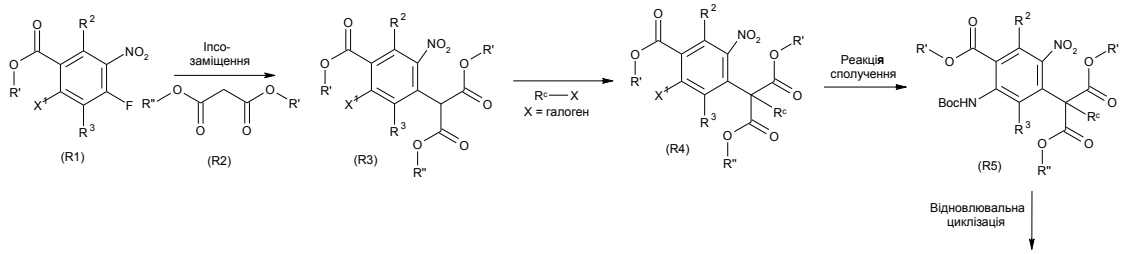
Сполука формули (Q17) піддається реакції заміщення з первинним або вторинним амінами у присутності спиртових розчинників, таких як етанол, IPA та їх суміші, з одержанням сполуки формули (I).

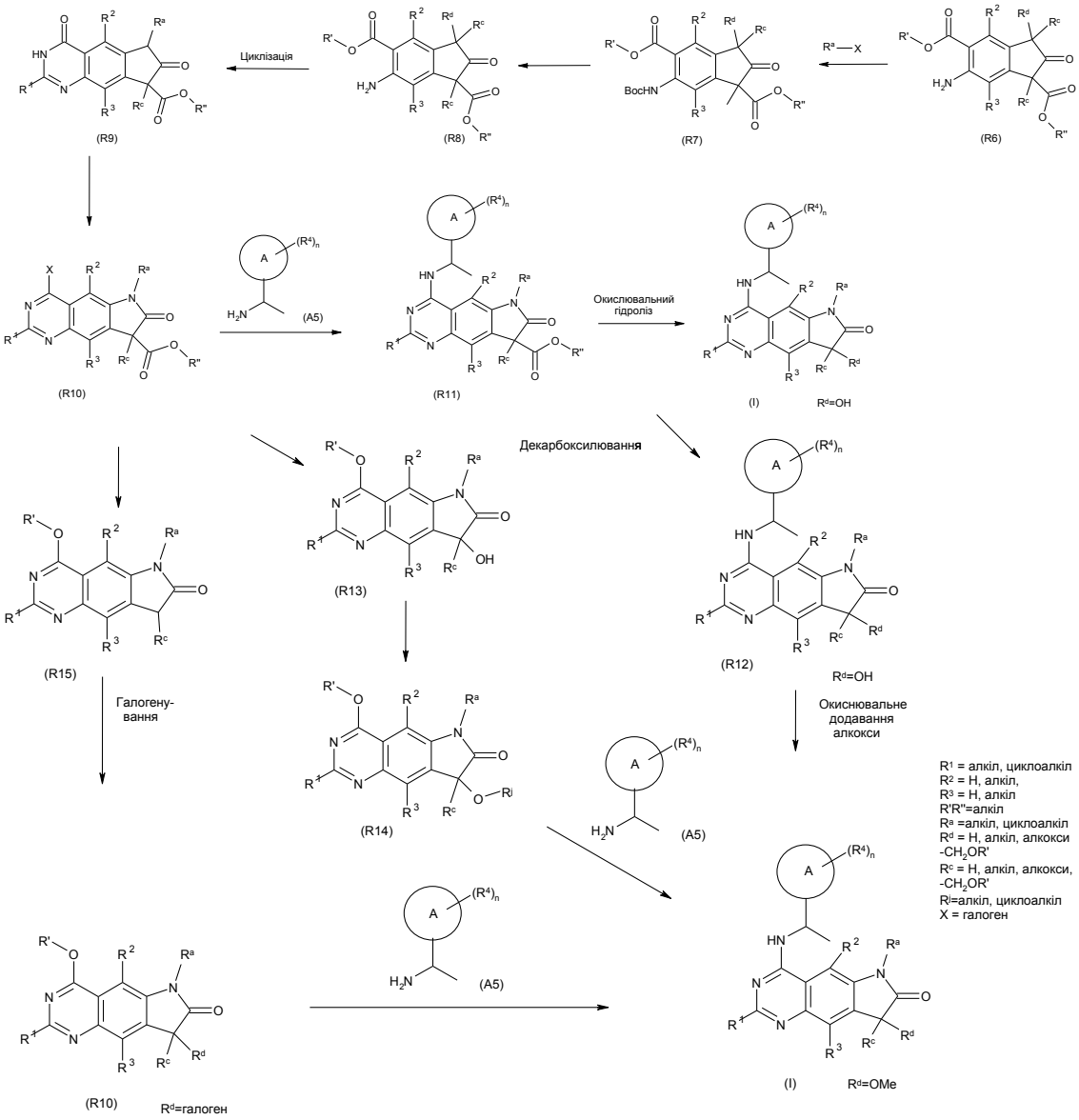
Сполука формули (Q10) піддається реакції епоксидування з одержанням сполуки формули (Q18). Ця реакція проводиться за допомогою пероксиду водню в присутності кислотного середовища з використанням органічних кислот, таких як мурашина кислота тощо.

Сполука формули (Q18) під час розкриття епоксиду за допомогою нуклеофільного реагенту забезпечує одержання сполуки формули (I). Такі перетворення можна проводити шляхом здійснення реакції епоксидної сполуки з різними нуклеофільними реагентами, такими як алкоксиди натрію, первинні або вторинні аміни, у спиртових розчинниках, таких як етанол, метанол тощо, та за кімнатної температури або підвищеної температури.

Сполуки формули (I) одержували шляхом наступних послідовних перетворень, як зображено та описано на схемі R у даному документі нижче.

Схема R





Реакція між сполукою формули (R1) та заміщеними діалкілдикарбоксилатами (сполукою формули (R2)) у присутності основи забезпечувала одержання сполуки формули (R3). Цей тип перетворень можна проводити або за кімнатної температури, або за підвищених температур із використанням основ лужних металів, таких як NaOH, KOH тощо; карбонатів, таких як карбонат калію, карбонат цезію тощо; або органічних основ, таких як триетиламін, діізопропілетиламін та ін.; в амідних розчинниках, таких як DMF, DMA тощо; етерних розчинниках, таких як діоксан, THF та ін.

Сполука формули (R3) піддається алкілуванню з використанням алкілгалогенідів у присутності основ, таких як гідрид натрію, алкоксид калію/натрію, основ, таких як K_2CO_3, Na_2CO_3, Cs_2CO_3; органічних основ, таких як діізопропілетиламін, DBU, DABCO тощо; у полярних апротонних розчинниках, таких як DMF, DMSO тощо, за кімнатної температури або підвищених температур з одержанням сполуки формули (R4).

Забезпечували здійснення реакції сполуки формули (R4) із трет-бутилкарбаматом у присутності каталізатора, такого як трис(дибензиліденацетон)дипаладій(0), ацетат паладію(II), біс(дибензиліденацетон)2Pd(0), рац-2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил, 2,5-біс(три-трет-бутилфосфін)паладій(0) тощо; у присутності лігандів, таких як RuPhos, Xanthphos, Davephos, BINAP тощо; із використанням придатної основи, такої як карбонат натрію, карбонат цезію, трет-бутоксид натрію, трет-бутоксид калію, DIPEA, трифосфат калію та ін.; у придатному розчиннику, вибраному з THF, 1,4-діоксану, диметоксиетану, DMF, DMA, толуолу тощо, з одержанням сполуки формули (R5).

Сполука формули (R5) піддається відновлювальній циклізації з одержанням сполуки формули (R6). Це відновлення нітрогрупи може бути досягнуте за допомогою відновників, які передбачають гідрогенізацію за допомогою паладію на вугіллі, процедури відновлення за допомогою металу, такого як залізо, олово або хлорид олова тощо. Такі реакції проводять в одному або більше розчинниках, наприклад етерах, таких як THF, 1,4-діоксан тощо; спирті, такому як метанол, етанол тощо; у кислотних умовах, що передбачають хлорид амонію, оцтову кислоту, хлористоводневу кислоту та подібні їх суміші.

Сполука формули (R6) піддається N-алкілуванню з використанням алкілгалогенідів у присутності основ, таких як гідрид натрію, алкоксид калію/натрію, основ, таких як K_2CO_3, Na_2CO_3, Cs_2CO_3; органічних основ, таких як діізопропілетиламін, DBU, DABCO тощо; у полярних апротонних розчинниках, таких як DMF, DMSO тощо, за кімнатної температури або підвищених температур з одержанням сполуки формули (R7).

Сполука формули (R7) може бути перетворена на сполуку формули (R11) шляхом використання 4-стадійного протоколу, указаного стосовно перетворення сполуки формули (N8) на сполуку формули (N12)

Сполука формули (R11) піддається реакції декарбоксилювання з одержанням сполуки формули (R12). Це перетворення можна проводити за допомогою кислотних реагентів, таких як мінеральні кислоти, такі як сірчана кислота, органічні кислоти, такі як трифтороцтова кислота та ін.; подібне перетворення може бути досягнуте з використанням хлориду натрію, хлориду літію та ін. в розчинниках, таких як диметилсульфоксид тощо; за підвищених температур. Сполуку формули (R12) піддавали перетворенню на сполуку формули (I) з використанням нітрату церію амонію, нітрату талію та ін. у присутності спиртових розчинників, таких як метанол, етанол та ін.

Крім того, сполука формули (R11) під час введення в реакцію із лужними металами, такими як NaOH, LiOH тощо, у спиртових розчинниках, таких як метанол, етанол та ін., забезпечує одержання сполуки формули (I), де (R^d = -OH).

Сполука формули (R10) піддається нуклеофільному заміщенню разом з окисненням на повітрі у присутності основ, таких як LiOH тощо, у спиртовому розчиннику, такому як метанол, у присутності повітря з одержанням сполуки формули (R13).

Сполука формули (R13) після O-алкілування з використанням відповідного алкілгалогеніду в присутності основ, таких як гідрид натрію, трет-бутоксид калію, K_2CO_3, Na_2CO_3, Cs_2CO_3 тощо; в полярних апротонних розчинниках, таких як DMF, DMSO, ацетон тощо, етерних розчинниках, таких як THF, 1,4-діоксан тощо, забезпечує одержання сполуки формули (R14). Ця реакція забезпечувала вихід продукту декарбоксилювання, а саме сполуки формули (R15).

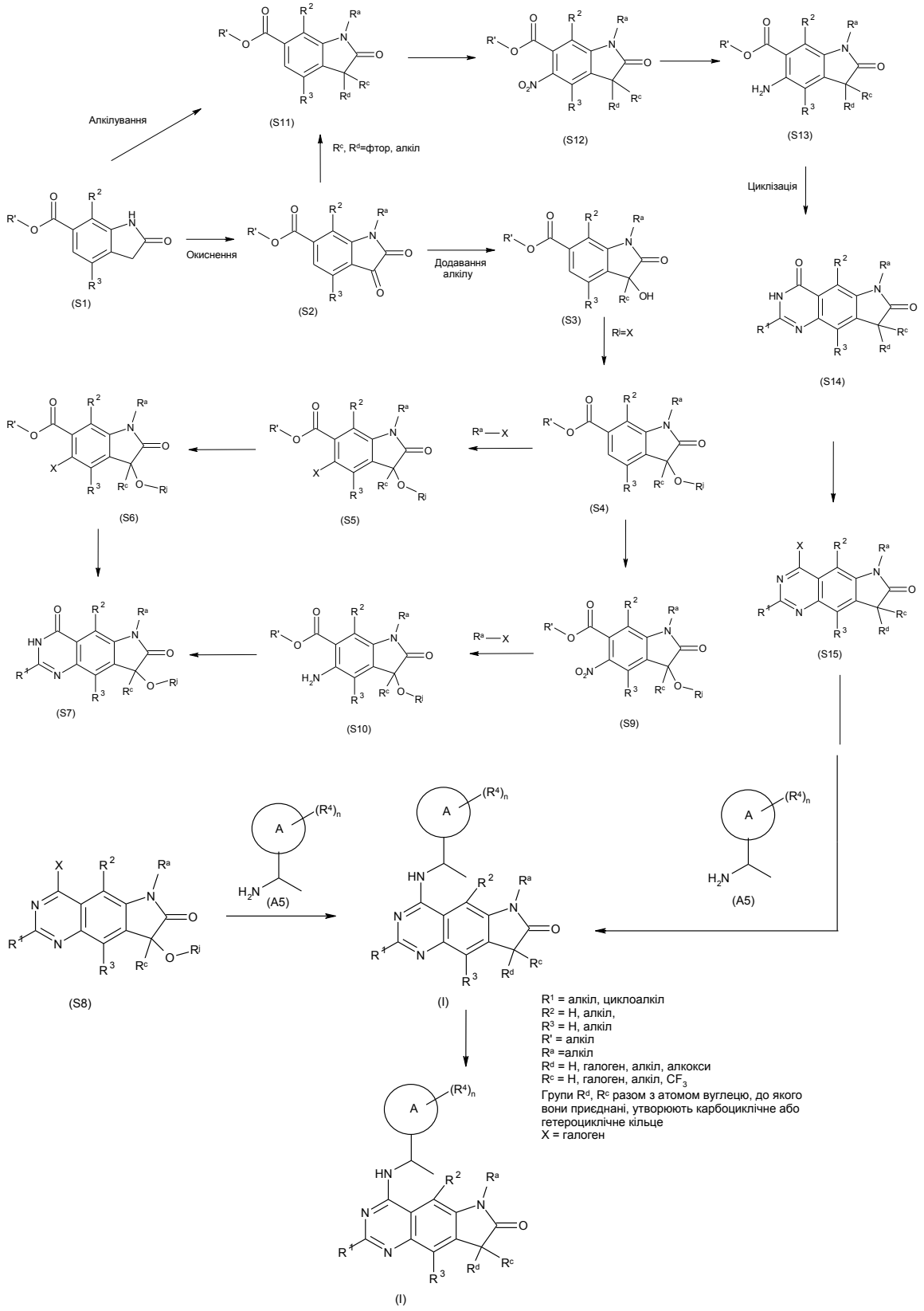
Сполука формули (R14) піддається реакції сполучення зі сполукою формули (A5) з одержанням сполуки формули (I). Реакцію можна проводити в присутності органічної основи, такої як діізопропілетиламін, триетиламін, DBU тощо, або з використанням реагентів для реакції сполучення, таких як DCC, EDC, BOP, pyBOP, HBTU тощо; або з реакційною сумішшю у чистому вигляді в основі, або в етерних розчинниках, таких як THF, 1,4-діоксан тощо, або полярних апротонних розчинниках, таких як DMF, DMA, DMSO та ін.

Сполука формули (R15) піддається реакції фторування за допомогою фторуючих реагентів, таких як DAST, Selectfluor та ін., або реакції C-алкілування за допомогою різних алкілгалогенідів у присутності основ, таких як гідрид натрію, трет-бутоксид калію, K_2CO_3, Na_2CO_3, Cs_2CO_3 тощо; у полярних апротонних розчинниках, таких як DMF, DMSO, ацетон тощо, етерних розчинниках, таких як THF, 1,4-діоксан тощо, з одержанням сполуки формули (R16).

Сполука формули (R16) може бути перетворена на сполуку формули (I) за допомогою протоколу, аналогічного вказаному вище для перетворення (R14) на сполуку формули (I).

Сполуки формули (I) одержували за допомогою наступних послідовних перетворень, як зображено та описано на схемі S.

Схема S



Сполуку формули (S2) одержували зі сполуки формули (S1) шляхом здійснення реакції окиснення з наступною реакцією N-алкілування. Це окиснення проводилося за допомогою реагентів, таких як третинний бутилгідропероксид, діоксид селену, діоксид марганцю тощо; у присутності каталітичних реагентів CuI, Cu(I) та ін. Проводили додаткове N-алкілування шляхом використання алкілгалогенідів у присутності основ, таких як гідрид натрію, алкоксид

калію/натрію, основ, таких як K_2CO_3, Na_2CO_3, Cs_2CO_3; органічних основ, таких як діізопропілетиламін, DBU, DABCO тощо; у полярних апротонних розчинниках, таких як DMF, DMSO, ацетон тощо, етерних розчинниках, таких як THF, 1,4-діоксан тощо, за кімнатної температури або підвищених температур з одержанням сполуки формули (S2).

Сполука формули (S2) піддається реакції з металоорганічними реагентами, такими як реагент Гріньяра, діалкілцинк, алкіллітій та ін.; силановими реагентами, такими як трифторметилтриметилсилан та ін.; в етерних розчинниках, таких як THF, MTBE тощо, з одержанням сполук формули (S3).

Сполука формули (S3) піддається O-алкілуванню з одержанням сполуки формули (S4). Це перетворення можна проводити шляхом використання алкілгалогенідів у присутності основ, таких як гідрид натрію, алкоксид калію/натрію, K_2CO_3, Na_2CO_3, Cs_2CO_3, гідрид натрію; органічних основ, таких як діізопропілетиламін, DBU, DABCO тощо; у полярних апротонних розчинниках, таких як DMF, DMSO, ацетон тощо, етерних розчинниках, таких як THF, 1,4-діоксан тощо, за кімнатної температури або підвищених температур.

Сполуку формули (S5) можна одержувати зі сполуки формули (S4) шляхом використання реакції галогенування. Такі реакції можна проводити в присутності галогенувальних реагентів, таких як N-галогенсукцинамід, галогеноводнева кислота тощо; у розчинниках, таких як DMF, оцтова кислота та ін.; необов'язково у присутності добавок, таких як трифтороцтова кислота тощо, у каталітичних або молярних пропорціях і за кімнатної температури або за підвищених температур.

Сполука формули (S5) піддається гідролізу естерної групи з одержанням сполуки формули (S6). Це перетворення можна проводити у присутності гідроксидів лужних металів, таких як NaOH, LiOH та ін., у розчинниках, таких як метанол, етанол та ін., або з використанням розчинників, таких як THF, 1,4-діоксан та ін.

Сполука формули (S6) під час введення в реакцію з ацетамідином, формамідином тощо в полярних апротонних розчинниках, таких як DMF, DMSO, та металами, міддю тощо; необов'язково у присутності добавок, таких як пролін та ін., за кімнатної температури або підвищених температур забезпечує одержання сполуки формули (S7).

Як альтернатива сполуку формули (S7) можна одержувати за три стадії. Сполука формули (S4) піддається реакції нітрування з одержанням сполуки формули (S9). Цю реакцію проводили в присутності нітрувальних реагентів, таких як нітрат калію, нітрат натрію, азотна кислота тощо; в кислотних розчинниках, таких як сірчана кислота та ін.

Сполука формули (S9) піддається реакції відновлення з одержанням сполуки формули (S10). Такі перетворення можна проводити з використанням відновників, що передбачають гідрогенізацію за допомогою паладію на вугіллі, процедури відновлення за допомогою металу, такого як залізо, олово або хлорид олова тощо. Такі реакції проводять в одному або більше розчинниках, наприклад етерах, таких як THF, 1,4-діоксан тощо; спирті, такому як метанол, етанол тощо; у кислотних умовах, що передбачають хлорид амонію, оцтову кислоту, хлористоводневу кислоту та подібні їх суміші.

Забезпечували здійснення реакції сполуки формули (S10) з алкілнітрилом у присутності кислотних реагентів, таких як метансульфонова кислота, сірчана кислота, хлористоводнева кислота тощо, з одержанням сполуки формули (S7). Таке ж перетворення можна проводити з використанням триалкілортоацетату в присутності ацетату амонію у відповідних полярних протонних розчинниках, таких як етанол, метанол та ін.

Забезпечували здійснення реакції сполуки формули (S7) із фосфорилгалогенідами, такими як $POCl_3$ або $POBr_3$, необов'язково в розчинниках, таких як толуол, ксилол, хлорбензол тощо або їх суміші, необов'язково з використанням органічної основи, такої як триетиламін, діізопропілетиламін тощо, з одержанням сполуки формули (S8).

Забезпечували здійснення реакції сполуки формули (S8) зі сполукою формули (A5) у присутності придатного реагенту для реакції сполучення з одержанням сполуки формули (I). Реакцію можна проводити в присутності органічної основи, такої як діізопропілетиламін, триетиламін, DBU тощо, або з використанням реагентів для реакції сполучення, таких як DCC, EDC, BOP, pyBOP, HBTU тощо; або у чистому вигляді, або в етерних розчинниках, таких як THF, 1,4-діоксан тощо, або полярних апротонних розчинниках, таких як DMF, DMA, DMSO та ін.

Крім того, сполука формули (S2) піддається реакції дифторування за допомогою реагентів, таких як DAST, Selectfluor тощо, у хлорованому розчиннику, такому як дихлорметан тощо; з одержанням сполуки формули (S11) (R^c, R^d=F).

Також сполука формули (S1) піддається C-алкілуванню та N-алкілуванню одночасно в присутності алкілгалогенідів та у присутності основ, таких як гідрид натрію, алкоксид калію/натрію, K_2CO_3, Na_2CO_3, Cs_2CO_3; органічних основ, таких як діізопропілетиламін, DBU,

DABCO тощо; в полярних апротонних розчинниках, таких як DMF, DMSO, ацетон тощо, етерних розчинниках, таких як THF, 1,4-діоксан тощо, за кімнатної температури або підвищених температур з одержанням сполуки формули (S11) (R^c, R^d = алкіл).

Сполука формули (S11) може бути перетворена на сполуку формули (I) шляхом використання п'ятистадійного протоколу, аналогічного вказаному вище для перетворення сполуки формули (S4) на сполуку формули (I).

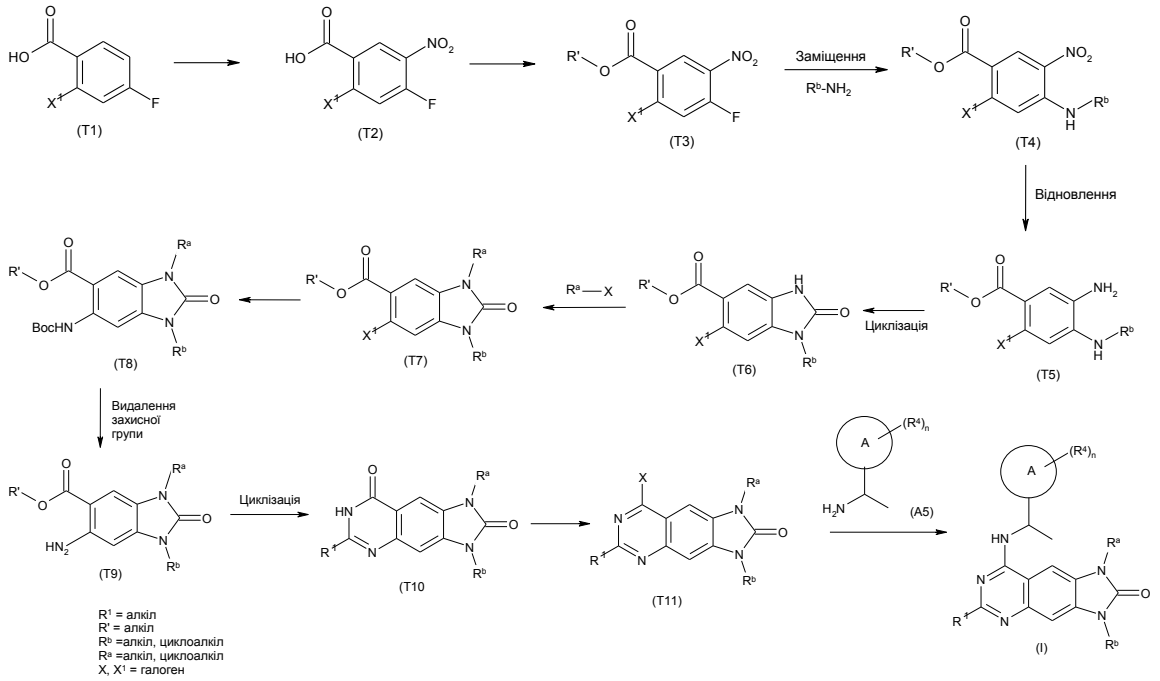
Крім того, сполука формули (S11) може бути перетворена на сполуку формули (S14) шляхом використання тристадійного протоколу, аналогічного вказаному вище для перетворення сполуки формули (S4) на сполуку формули (S7) за допомогою одержання сполуки формули (S5) із наступним одержанням сполуки формули (S6).

Сполука формули (S14) може бути перетворена на сполуку формули (I) шляхом використання двостадійного протоколу, аналогічного вказаному вище для перетворення сполуки формули (S7) на сполуку формули (I).

Сполука формули (I) додатково під час введення в реакцію з різними металоорганічними реагентами, такими як $LiAlH_4$, BH_3-DMS тощо, забезпечує одержання сполуки формули (I). Такі реакції проводять в одному або більше розчинниках, наприклад етерах, таких як THF, 1,4-діоксан тощо.

Сполуки формули (I) одержували за допомогою наступних послідовних перетворень, як зображено та описано на схемі T.

Схема T



Нітрування сполуки формули (T1) за допомогою нітрувальних реагентів, таких як без обмеження димуча азотна кислота, нітрат калію тощо, у кислотах, таких як без обмеження хлорид олова(IV), сірчана кислота, трифтороцтова кислота, оцтова кислота тощо, ангідридах, таких як оцтовий ангідрид, трифтороцтовий ангідрид тощо або їх суміш(суміші), забезпечує одержання сполуки формули (T2).

Сполука формули (T2) піддається реакції естерифікації з одержанням відповідної сполуки формули (T3) з використанням розчинників, таких як метанол, етанол, пропанол, трет-бутанол, із використанням кислотних умов, таких як хлористоводнева кислота, сірчана кислота, тіонілхлорид тощо або їх суміш(суміші).

Похідна сполуки формули (T3) піддається реакції N-алкілування з одержанням відповідної сполуки формули (T4) з використанням алкіламіну та розчинників, таких як метанол, етанол, пропанол, трет-бутанол.

Сполука формули (T4) після відновлення нітрогрупи забезпечує відповідну анілінову сполуку формули (T5). Відновлення нітрогрупи проводили з використанням різних реагентів; без обмеження такі відновники передбачають гідрогенізацію за допомогою паладію на вугіллі, процедури відновлення за допомогою металу, такого як залізо, олово або хлорид олова тощо.

Такі реакції проводять в одному або більше розчинниках, наприклад етерах, таких як THF, 1,4-діоксан тощо; спирті, такому як метанол, етанол тощо; у кислотних умовах, що передбачають хлорид амонію, оцтову кислоту, хлористоводневу кислоту та подібні їх суміші.

Циклізація сполуки формули (T5) із використанням CDI в полярних апротонних розчинниках, таких як DMF, DMSO, галогенованих розчинниках, таких як DCM, хлороформ, етерних розчинниках, таких як THF, 1,4-діоксан, за кімнатної температури або підвищених температур забезпечує одержання сполуки формули (T6).

Сполука формули (T6) піддається N-алкілуванню з використанням алкілгалогенідів у присутності основ, таких як гідрид натрію, алкоксид калію/натрію, K_2CO_3, Na_2CO_3, Cs_2CO_3; органічних основ, таких як діізопропілетиламін, DBU, DABCO тощо; у полярних апротонних розчинниках, таких як DMF, DMSO, ацетон тощо, етерних розчинниках, таких як THF, 1,4-діоксан тощо, за кімнатної температури або підвищених температур з одержанням сполуки формули (T7).

Забезпечували здійснення реакції сполуки формули (T7) із трет-бутилкарбаматом у присутності каталізатора, такого як трис(дибензиліденацетон)дипаладій(0), ацетат паладію(II), біс(дибензиліденацетон)2Pd(0), рац-2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил, 2,5-біс(три-трет-бутилфосфін)паладій(0) тощо; у присутності лігандів, таких як RuPhos, Xanthphos, Davephos, BINAP тощо; із використанням придатної основи, такої як карбонат натрію, карбонат цезію, трет-бутоксид натрію, трет-бутоксид калію, DIPEA, трифосфат калію та ін.; у придатному розчиннику, вибраному з THF, 1,4-діоксану, диметоксиетану, DMF, DMA, толуолу тощо, з одержанням сполуки формули (T8).

Сполука формули (T8) піддається видаленню захисної групи з використанням кислот, таких як органічні кислоти, такі як трифторацтова кислота, метансульфонова кислота тощо, мінеральні кислоти, такі як хлористоводнева кислота, оцтова кислота (водна або в етерних розчинниках), сірчана кислота тощо; з використанням розчинників, таких як дихлорметан, дихлоретан, THF, 1,4-діоксан тощо, з одержанням сполуки формули (T9).

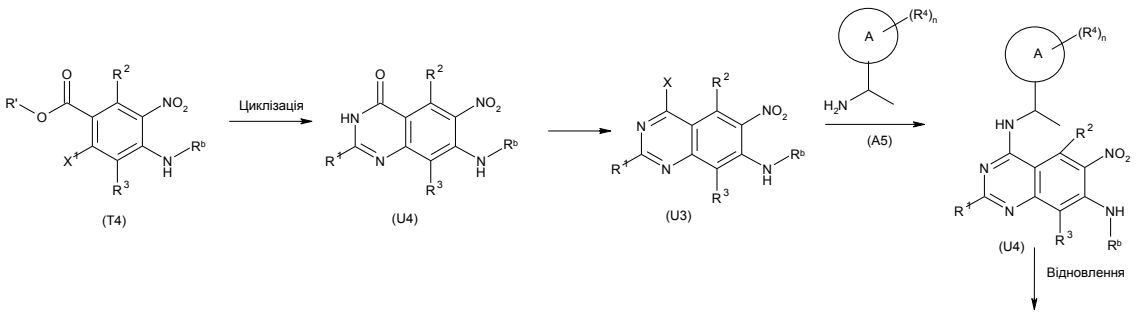
Забезпечували здійснення реакції сполуки формули (T9) з алкілнітрилом у присутності кислотних реагентів, таких як метансульфонова кислота, сірчана кислота, хлористоводнева кислота тощо, з одержанням сполуки формули (T10). Таке ж перетворення можна проводити з використанням триалкілортоацетату в присутності ацетату амонію у відповідних полярних протонних розчинниках, таких як етанол, метанол та ін.

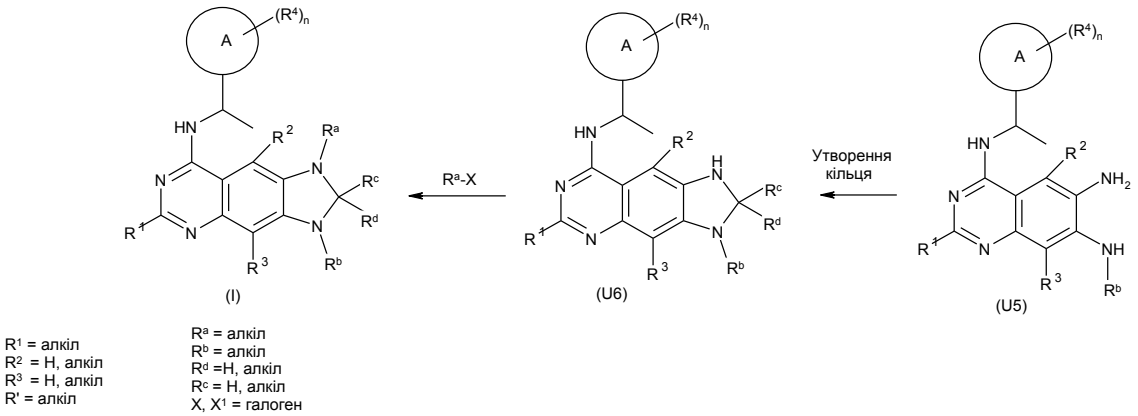
Забезпечували здійснення реакції сполуки формули (T10) із фосфорилгалогенідами, такими як $POCl_3$ або $POBr_3$, необов'язково в розчинниках, таких як толуол, ксилол, хлорбензол тощо або їх суміші, необов'язково з використанням органічної основи, такої як триетиламін, діізопропілетиламін тощо, з одержанням сполуки формули (T11).

Забезпечували здійснення реакції сполуки формули (T11) зі сполукою формули (A5) у присутності придатного реагенту для реакції сполучення з одержанням сполуки формули (I). Реакцію можна проводити в присутності органічної основи, такої як діізопропілетиламін, триетиламін, DBU тощо, або з використанням реагентів для реакції сполучення, таких як DCC, EDC, BOP, pyBOP, HBTU тощо; в етерних розчинниках, таких як THF, 1,4-діоксан тощо, або полярних апротонних розчинниках, таких як DMF, DMA, DMSO та ін.

Сполуки формули (I) одержували за допомогою наступних послідовних перетворень, як зображено та описано на схемі U.

Схема U





Сполука формули (T4) під час введення в реакцію з ацетамідином, формамідином тощо в полярних апротонних розчинниках, таких як DMF, DMSO та ін., за температури, що являє собою підвищену температуру, забезпечувала одержання сполуки формули (U2).

Забезпечували здійснення реакції сполуки формули (U2) із фосфорилгалогенідами, такими як $POCl_3$ або $POBr_3$, необов'язково в розчинниках, таких як толуол, ксилол, хлорбензол тощо або їх суміші, необов'язково з використанням органічної основи, такої як триетиламін, діізопропілетиламін тощо, з одержанням сполуки формули (U3).

Забезпечували здійснення реакції сполуки формули (U3) зі сполукою формули (A5) у присутності придатного реагенту для реакції сполучення з одержанням сполуки формули (U4). Реакцію можна проводити в присутності органічної основи, такої як діізопропілетиламін, триетиламін, DBU тощо, або з використанням реагентів для реакції сполучення, таких як DCC, EDC, BOP, pyBOP, HBTU тощо; в етерних розчинниках, таких як THF, 1,4-діоксан тощо, або полярних апротонних розчинниках, таких як DMF, DMA, DMSO та ін.

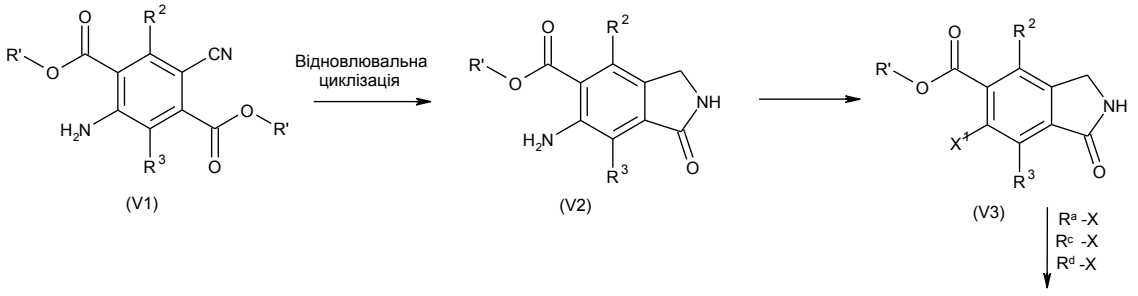
Відновлення сполуки формули (U4) забезпечує одержання сполуки формули (U5). Відновлення нітрогрупи проводили з використанням різних реагентів; без обмеження такі відновники передбачають гідрогенізацію за допомогою паладію на вугіллі, процедури відновлення за допомогою металу, такого як залізо, олово або хлорид олова тощо. Такі реакції проводять в одному або більше розчинниках, наприклад етерах, таких як THF, 1,4-діоксан тощо; спирті, такому як метанол, етанол тощо; у кислотних умовах, що передбачають хлорид амонію, оцтову кислоту, хлористоводневу кислоту та подібні їх суміші.

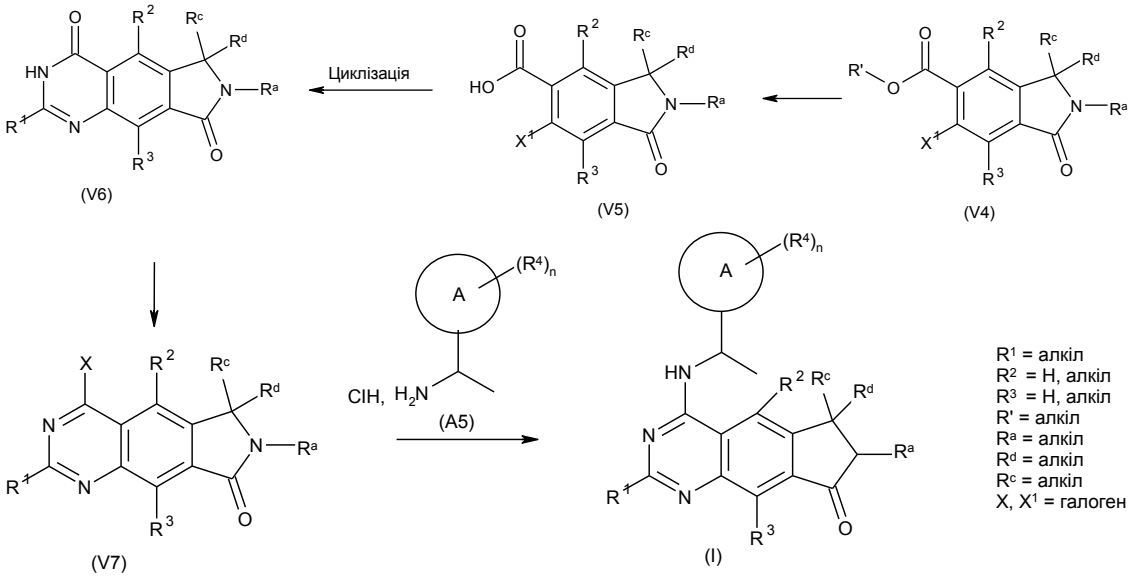
Циклізація сполуки формули (U5) з використанням відповідного кетону в кислотному каталізаторі, такому як pTsOH, бензолсульфонова кислота, сірчана кислота та оцтова кислота, за кімнатної температури або підвищених температур забезпечує одержання сполуки формули (U6).

Сполука формули (U6) піддається N-алкілуванню з використанням алкілгалогенідів у присутності основ, таких як гідрид натрію, алкоксид калію/натрію, K_2CO_3, Na_2CO_3, Cs_2CO_3; органічних основ, таких як діізопропілетиламін, DBU, DABCO тощо; у полярних апротонних розчинниках, таких як DMF, DMSO, ацетон тощо, етерних розчинниках, таких як THF, 1,4-діоксан тощо, за кімнатної температури або підвищених температур з одержанням сполуки формули (I).

Сполуки формули (I) одержували за допомогою наступних послідовних перетворень, як зображено та описано на схемі V.

Схема V





Сполуку формули (V2) можна одержувати зі сполуки формули (V1) шляхом реакції відновлювальної циклізації. Ці перетворення можна проводити з використанням відновлювальних реагентів, наприклад, за допомогою контактної гідрогенізації у присутності нікелю Ренея, Pd/C, Pt/C тощо; в етерних розчинниках, таких як 1,4-діоксан тощо; необов'язково за кімнатної температури або за підвищених температур.

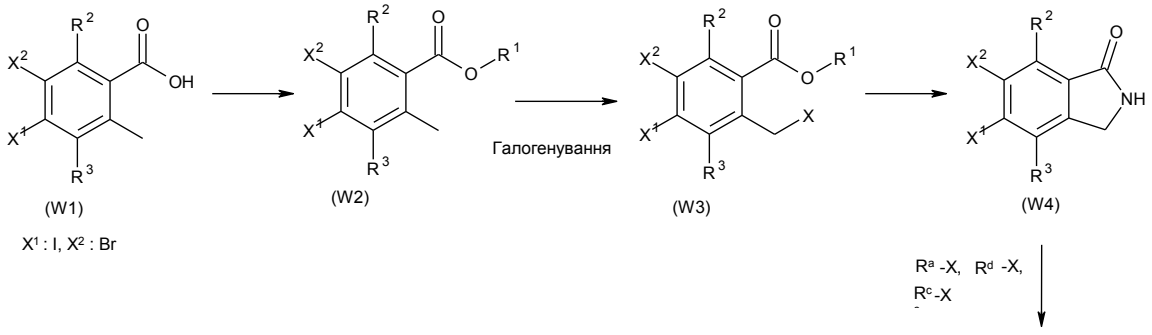
Сполука формули (V2) піддається реакції діазотування з використанням трет-бутилнітриту, ізоамілнітриту, нітриту натрію тощо; із наступною реакцією з галогенідами міді тощо, що може забезпечити одержання сполуки формули (V3)

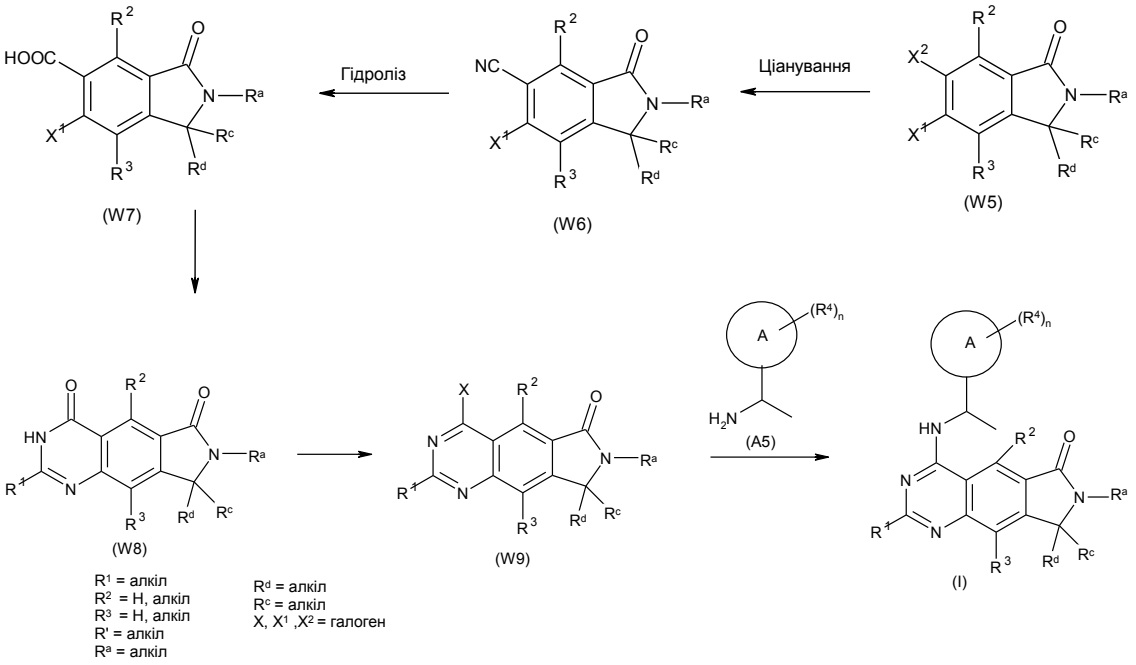
Сполука формули (V3) піддається С-алкілуванню та N-алкілуванню одночасно в присутності алкілгалогенідів та у присутності основ, таких як гідрид натрію, алкоксид калію/натрію, K_2CO_3, Na_2CO_3, Cs_2CO_3; органічних основ, таких як діізопропілетиламін, DBU, DABCO тощо; в полярних апротонних розчинниках, таких як DMF, DMSO, ацетон тощо, етерних розчинниках, таких як THF, 1,4-діоксан тощо, за кімнатної температури або підвищених температур з одержанням сполуки формули (V4).

Сполука формули (V4) може бути перетворена на сполуку формули (I) шляхом використання 3-стадійного протоколу, аналогічного вказаному на схемі P для перетворення сполуки формули (P6) на сполуку формули (I).

Сполуки формули (I) одержували за допомогою наступних послідовних перетворень, як зображено та описано на схемі W.

Схема W





Сполука формули (W1) піддається реакції естерифікації з одержанням сполуки формули (W2). Це перетворення можна проводити шляхом здійснення реакції спиртів, таких як метанол, етанол тощо; у присутності мінеральних кислот, таких як сірчана кислота, органічних кислот, таких як метансульфонова кислота тощо, або у присутності реагентів у вигляді хлоридівх, таких як тіонілхлорид, оксалілхлорид та ін. Це перетворення також може бути проведено за допомогою реакції Міцунобу між кислотою (W1) та відповідними спиртами у присутності триарилфосфінів та азокарбоксилатів, таких як DEAD, DIAD тощо.

Сполука формули (W2) піддається реакції бензилового галогенування з використанням галогенувальних реагентів, таких як N-галогенсукцинімід та ін.; у присутності ініціаторів, таких як бензоїлпероксид, AIBN тощо; у розчинниках, таких як тетрахлорметан та ін.; за підвищеної температури з одержанням сполуки формули (W3).

Сполука формули (W3) під час введення в реакцію з гідроксидом амонію за кімнатної температури або за підвищених температур у спиртових розчинниках, таких як метанол, етанол тощо; піддається реакції циклізації з одержанням сполуки формули (W4).

Сполука формули (W4) піддається C-алкілуванню та N-алкілуванню одночасно в присутності алкілгалогенідів у присутності основ, таких як гідрид натрію, алкоксид калію/натрію, K_2CO_3, Na_2CO_3, Cs_2CO_3; органічних основ, таких як діізопропілетиламін, DBU, DABCO тощо; в полярних апротонних розчинниках, таких як DMF, DMSO, ацетон тощо, етерних розчинниках, таких як THF, 1,4-діоксан тощо, за кімнатної температури або підвищених температур з одержанням сполуки формули (W5).

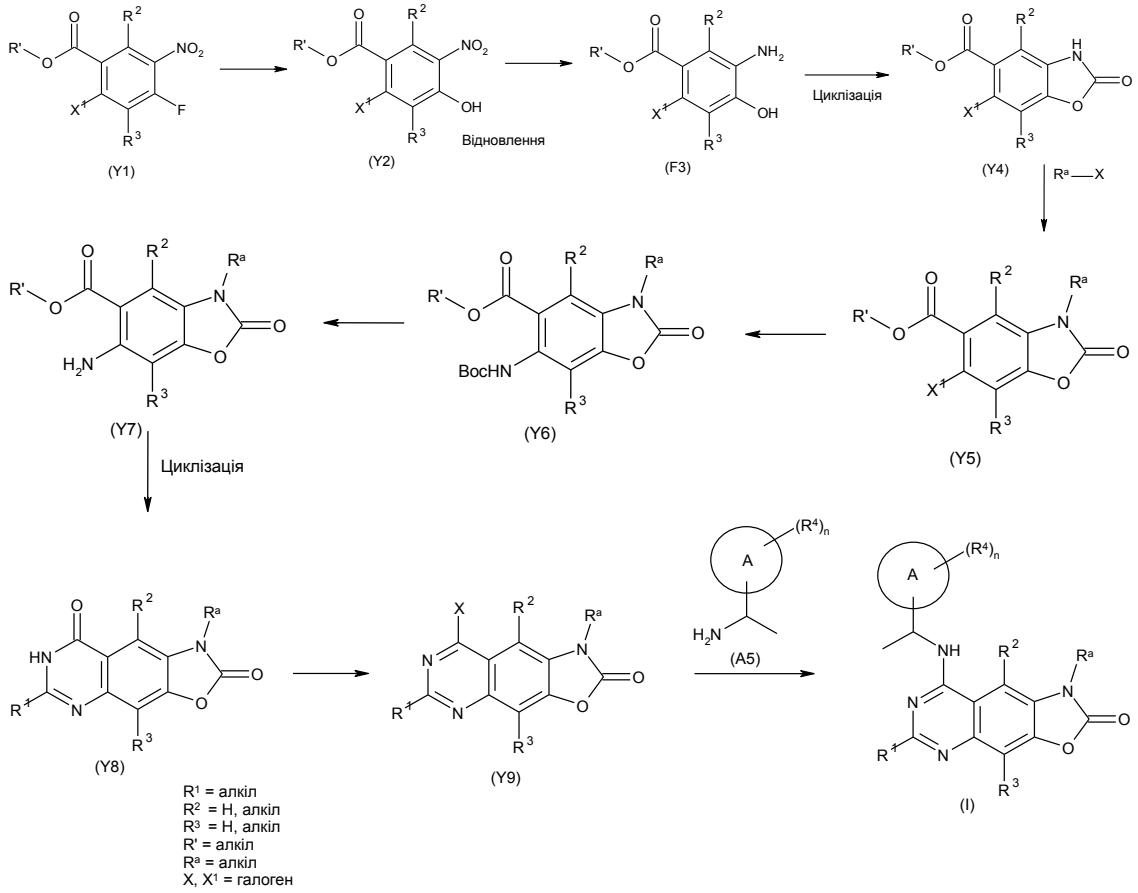
Сполука формули (W5) під час введення в реакцію з ціанідами металів, такими як ціанід міді(I) тощо, у полярному апротонному розчиннику, такому як DMF тощо, за підвищених температур забезпечує одержання сполуки формули (W6).

Сполука формули (W6) піддається реакції гідролізу з одержанням сполуки формули (W7). Це перетворення можна проводити в присутності гідроксидів лужних металів, таких як NaOH, LiOH та ін., у розчинниках, таких як метанол, етанол та ін., або з використанням розчинників, таких як DMF, THF, 1,4-діоксан.

Сполука формули (W7) може бути перетворена на сполуку формули (I) шляхом використання 3-стадійного протоколу, аналогічного вказаному на схемі P для перетворення сполуки формули (P6) на сполуку формули (I).

Сполуки формули (I) одержували шляхом наступних послідовних перетворень, як зображено та описано на схемі Y у даному документі нижче.

Схема Y



Сполука формули (Y1) піддається реакції з основами, такими як K_2CO_3, Na_2CO_3, Cs_2CO_3 тощо; у розчинниках, таких як DMF, DMSO та ін., за підвищених температур з одержанням сполуки формули (Y2).

Сполука формули (Y2) піддається реакції відновлення з одержанням сполуки формули (Y3). Такі реакції відновлення нітрогрупи проводили з використанням різних реагентів; без обмеження такі відновники передбачають гідрогенізацію за допомогою паладію на вугіллі, процедури відновлення за допомогою металу, такого як залізо, олово або хлорид олова тощо. Такі реакції проводять в одному або більше розчинниках, наприклад етерах, таких як THF, 1,4-діоксан тощо; спирті, такому як метанол, етанол тощо; у кислотних умовах, що передбачають хлорид амонію, оцтову кислоту, хлористоводневу кислоту та подібні їх суміші.

Циклізація сполуки формули (Y3) із використанням CDI в полярних апротонних розчинниках, таких як DMF, DMSO, галогенованих розчинниках, таких як DCM, хлороформ, етерних розчинниках, таких як THF, 1,4-діоксан, за кімнатної температури або підвищених температур забезпечує одержання сполуки формули (Y4).

Сполука формули (Y4) піддається N-алкілуванню з використанням алкілгалогенідів у присутності основ, таких як NaH, алкоксиди калію/натрію, K_2CO_3, Na_2CO_3, Cs_2CO_3, органічних основ, таких як діізопропілетиламін, DBU, DABCO тощо; у полярних апротонних розчинниках, таких як DMF, DMSO, ацетон тощо, етерних розчинниках, таких як THF, 1,4-діоксан тощо, за кімнатної температури або підвищених температур з одержанням сполуки формули (Y5).

Забезпечували здійснення реакції сполуки формули (Y5) із трет-бутилкарбаматом у присутності каталізатора, такого як трис(дибензиліденацетон)дипаладій(0), ацетат паладію(II), біс(дибензиліденацетон)2Pd(0), рацемічний 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил, 2,5-біс(три-трет-бутилфосфін)паладій(0) тощо; у присутності лігандів, таких як RuPhos, Xanthphos, Davephos, BINAP тощо; із використанням придатної основи, такої як K_2CO_3, Na_2CO_3, Cs_2CO_3, трет-бутоксид натрію, трет-бутоксид калію, DIPEA, трифосфат калію та ін.; у придатному розчиннику, вибраному з THF, 1,4-діоксану, диметоксиетану, DMF, DMA, толуолу тощо, з одержанням сполуки формули (Y6).

Сполука формули (Y6) піддається видаленню захисної групи в кислотних умовах із застосуванням органічних кислот, таких як трифтороцтова кислота, метансульфонова кислота тощо, мінеральних кислот, таких як хлористоводнева кислота, оцтова кислота (водна або в етерних розчинниках), сірчана кислота тощо; з використанням розчинників, таких як дихлорметан, дихлоретан, THF, 1,4-діоксан тощо, з одержанням сполуки формули (Y7).

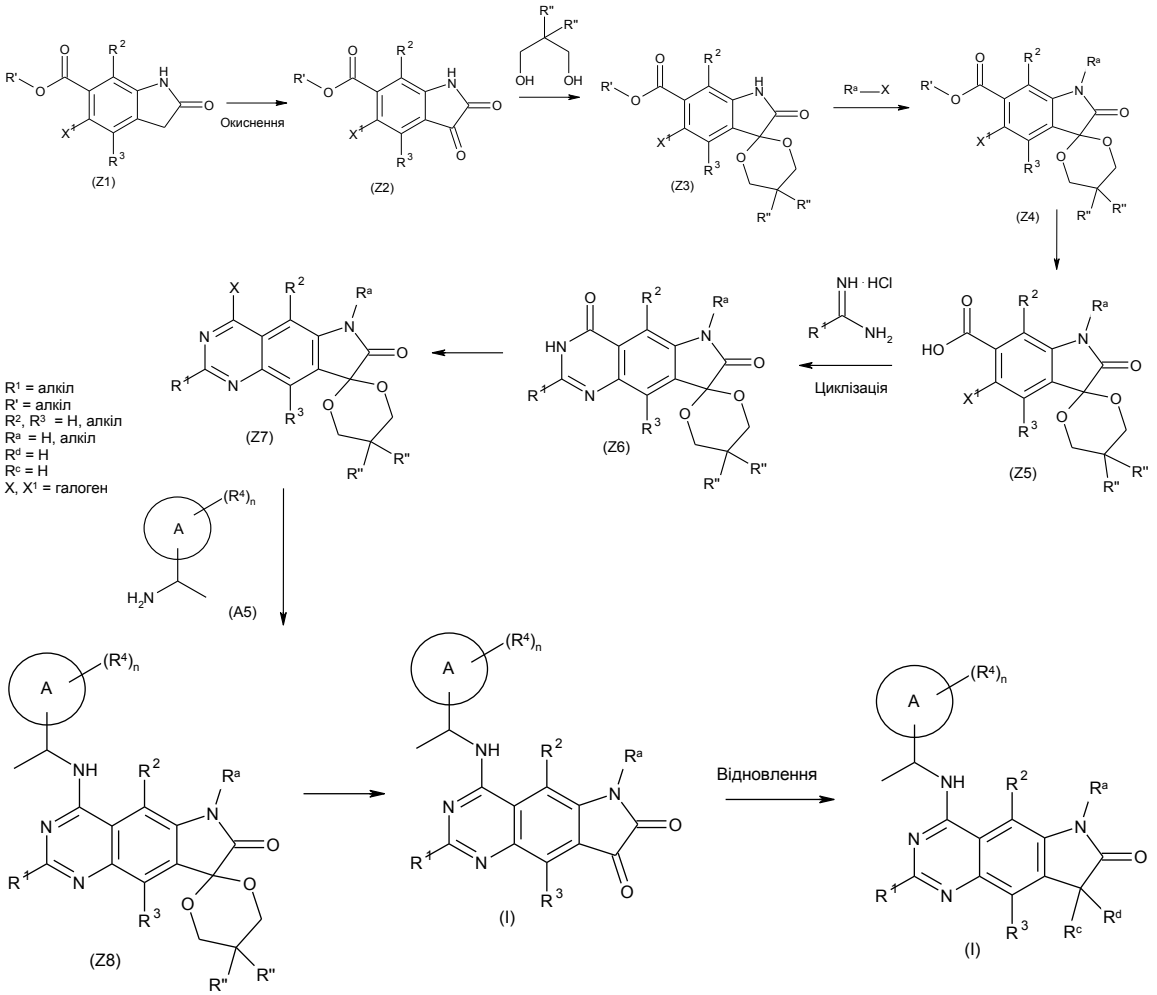
Забезпечували здійснення реакції сполуки формули (Y7) з алкілнітрилом у присутності кислотних реагентів, таких як метансульфонова кислота, сірчана кислота, хлористоводнева кислота тощо, з одержанням сполуки формули (Y8). Таке ж перетворення можна проводити з використанням триалкілортоацетату в присутності ацетату амонію у відповідних полярних протонних розчинниках, таких як етанол, метанол та ін.

Забезпечували здійснення реакції сполуки формули (Y8) із фосфорилгалогенідами, такими як $POCl_3$ або $POBr_3$, необов'язково в розчинниках, таких як толуол, ксилол, хлорбензол тощо або їх суміші, необов'язково з використанням органічної основи, такої як триетиламін, діізопропілетиламін тощо, за кімнатної температури або підвищених температур з одержанням сполуки формули (Y9).

Забезпечували здійснення реакції сполуки формули (Y9) зі сполукою формули (A5) у присутності придатного реагенту для реакції сполучення з одержанням сполуки формули (I). Реакцію можна проводити в присутності органічної основи, такої як діізопропілетиламін, триетиламін, DBU тощо, або з використанням реагентів для реакції сполучення, таких як DCC, EDC, BOP, pyBOP, HBTU тощо; в етерних розчинниках, таких як THF, 1,4-діоксан тощо, або полярних апротонних розчинниках, таких як DMF, DMA, DMSO тощо, за підвищених температур.

Сполуки формули (I) одержували шляхом наступних послідовних перетворень, як зображено та описано на схемі Z у даному документі нижче.

Схема Z



Сполука формули (Z1) піддається реакції окиснення з використанням окислювальних реагентів, таких як третинний бутилгідропероксид, діоксид селену, діоксид марганцю тощо; у присутності каталітичних реагентів CuI, Cu(I) та ін. з одержанням сполуки формули (Z2).

Сполуку формули (Z3) можна одержувати зі сполуки формули (Z2) шляхом використання реакції введення карбонільної захисної групи з використанням діолів, таких як 2,2-диметилпропан-1,3-діол тощо; у присутності слабокислотних реагентів, таких як PTSA та ін.; з використанням вуглеводневих розчинників, таких як циклогексан тощо.

Сполука формули (Z3) після N-алкілування з використанням алкілгалогенідів та основ, таких як K_2CO_3, Na_2CO_3, Cs_2CO_3; органічних основ, таких як діізопропілетиламін, DBU, DABCO тощо; у полярних апротонних розчинниках, таких як DMF, DMSO, ацетон тощо, етерних розчинниках, таких як THF, 1,4-діоксан тощо, за кімнатної температури або підвищених температур забезпечує одержання сполуки формули (Z4).

Сполука формули (Z4) піддається гідролізу естерної групи в присутності гідроксидів лужних металів, таких як NaOH, LiOH та ін., із використанням розчинників, таких як метанол, етанол та ін., або з використанням розчинників, таких як THF, 1,4-діоксан та ін.; з одержанням сполуки формули (Z5).

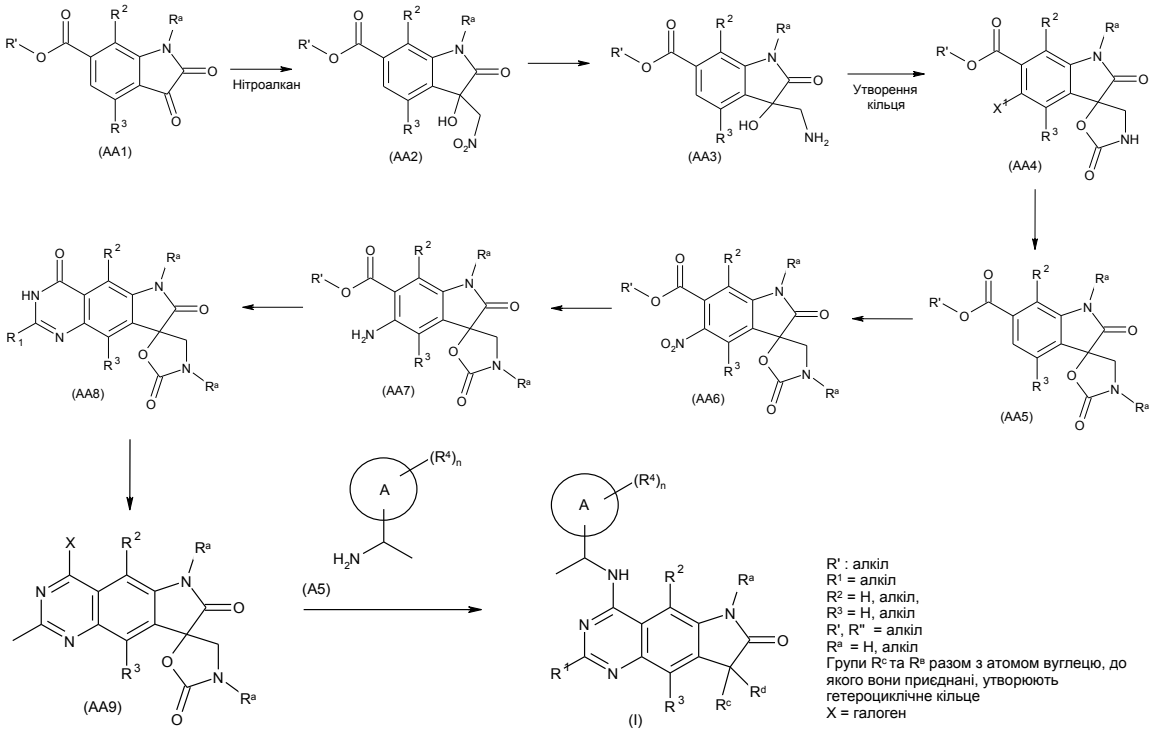
Сполука формули (Z5) може бути перетворена на сполуку формули (Z8) шляхом використання 3-стадійного протоколу, аналогічного вказаному на схемі P для перетворення сполуки формули (P6) на сполуку формули (I).

Сполука формули (Z8) під час видалення захисної групи кеталю в кислотному середовищі забезпечує одержання сполуки формули (I). Це перетворення виконували шляхом використання мінеральних кислот, таких як HCl, H_2SO_4 тощо; шляхом використання розчинників, таких як 1,4-діоксан, THF, оцтова кислота тощо.

Крім того, сполука формули (I) може бути перетворена на сполуку формули (I) за допомогою відновлення за Кіжнером-Вольфом із використанням відновлення за допомогою гідрохлориду гідроксиламіну в лужному середовищі. Таке перетворення також може бути проведене шляхом використання реакції відновлення за Клемменсеном у кислотному середовищі.

Сполуки формули (I) одержували шляхом наступних послідовних перетворень, як зображено та описано на схемі AA у даному документі нижче.

Схема AA



Сполука формули (AA1) після здійснення реакції Генрі з нітроалканом в основному середовищі забезпечувала одержання сполуки формули (AA2). Такі перетворення можна проводити в присутності органічних основ, таких як DIPEA, DABCO та DBU тощо, із використанням нітроалканів як розчинників.

Сполука формули (AA2) після відновлення нітрогрупи забезпечувала одержання сполуки формули (AA3). Відновлення нітрогрупи проводили з використанням різних реагентів; без обмеження такі відновники передбачають гідрогенізацію за допомогою паладію на вугіллі, процедури відновлення за допомогою металу, такого як залізо, олово або хлорид олова тощо. Такі реакції проводять в одному або більше розчинниках, наприклад етерах, таких як THF, 1,4-діоксан тощо; спирті, такому як метанол, етанол тощо; у кислотних умовах, що передбачають хлорид амонію, оцтову кислоту, хлористоводневу кислоту та їх суміші.

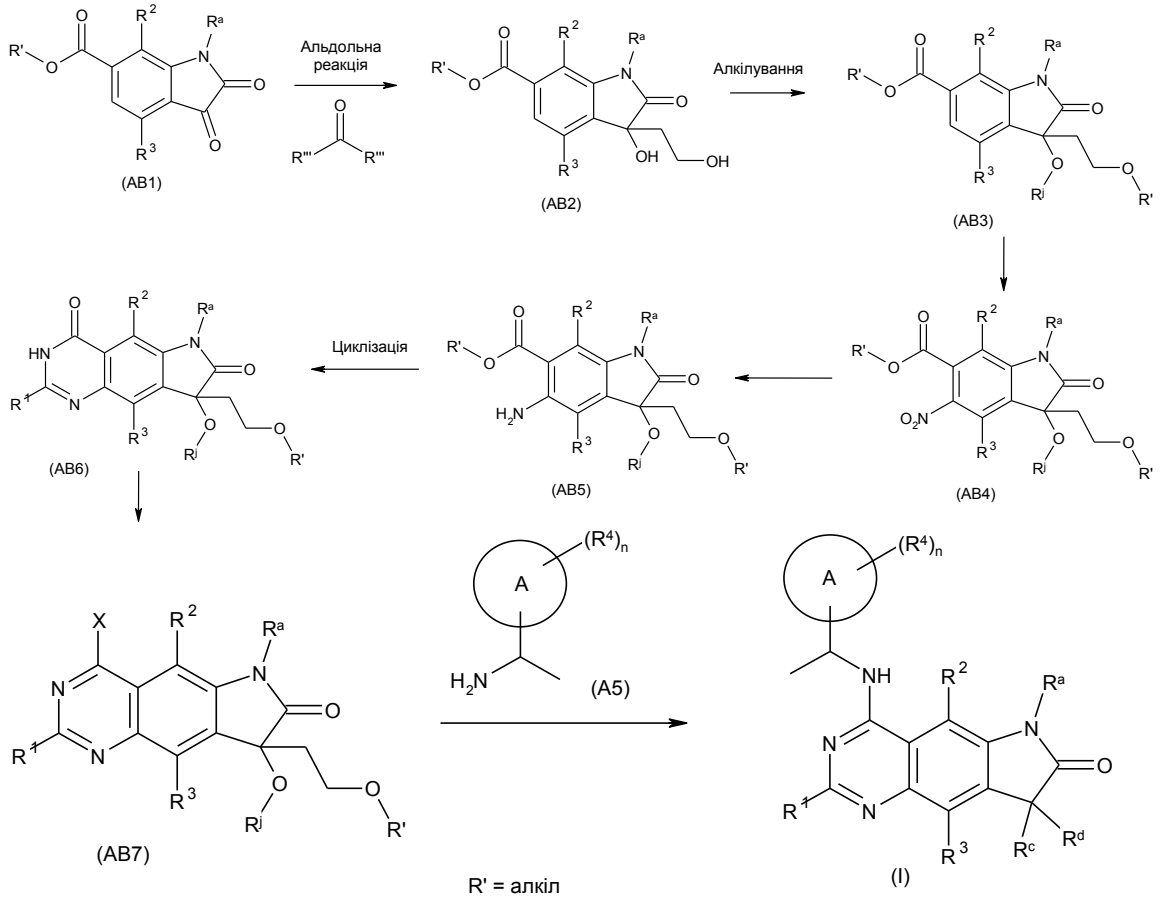
Сполука формули (AA3) піддається реакції утворення карбамату, опосередкованій реагентами, як, наприклад, із використанням CDI в полярних апротонних розчинниках, таких як DMF, DMSO, галогенованих розчинниках, таких як DCM, хлороформ, етерних розчинниках, таких як THF, 1,4-діоксан, за кімнатної температури або підвищених температур з одержанням сполуки формули (AA4).

Сполука формули (AA4) піддається N-алкілуванню з використанням алкілгалогенідів та основ, таких як K_2CO_3, Na_2CO_3, Cs_2CO_3; органічних основ, таких як діізопропілетиламін, DBU, DABCO тощо; у полярних апротонних розчинниках, таких як DMF, DMSO, ацетон тощо, етерних розчинниках, таких як THF, 1,4-діоксан тощо, за кімнатної температури або підвищених температур з одержанням сполуки формули (AA5).

Сполука формули (AA5) може бути перетворена на сполуку формули (I) за п'ять стадій, аналогічно протоколу, указаному на схемі S для перетворення сполуки формули (S4) на сполуку формули (I).

Сполуки формули (I) одержували шляхом наступних послідовних перетворень, як зображено та описано на схемі AB у даному документі нижче.

Схема AB



R' = алкіл
R'' = алкіл
R''' = H, алкіл
R^1 = алкіл
R^2 = H, алкіл,
R^3 = H, алкіл
R^a = H, алкіл
Rj = алкіл
R^c, R^d : алкокси, $-(CH_2)_n-OR'$
X = галоген

Сполука формули (АВ1) піддається реакції альдольного типу з альдегідами та кетонами, наприклад ацетальдегідом, у присутності вторинних амінів, таких як діетиламін, піролідин тощо, з одержанням альдольної проміжної сполуки, яка додатково під час відновлення карбонілу з використанням $NaBH_4$ тощо в спиртових розчинниках, таких як метанол, етанол та їх суміші, забезпечує одержання діольної сполуки формули (АВ2).

Сполука формули (АВ2) піддається реакції О-алкілування за допомогою алкілгалогенідів у присутності основ, таких як NaH, алкоксиди натрію/калію, K_2CO_3, Na_2CO_3, Cs_2CO_3; органічних основ, таких як діізопропілетиламін, DBU, DABCO тощо; у полярних апротонних розчинниках, таких як DMF, DMSO, ацетон тощо, етерних розчинниках, таких як THF, 1,4-діоксан тощо, за кімнатної температури або підвищених температур з одержанням сполуки формули (АВ3).

Сполука формули (АВ3) піддається реакції нітрування з одержанням сполуки формули (АВ4). Цю реакцію проводили в присутності нітрувальних реагентів, таких як нітрат калію, нітрат натрію, азотна кислота тощо; в кислотних розчинниках, таких як сірчана кислота та ін.

Сполука формули (АВ4) піддається реакції відновлення з одержанням сполуки формули (АВ5). Такі перетворення можна проводити з використанням відновників, що передбачають гідрогенізацію за допомогою паладію на вугіллі, процедури відновлення за допомогою металу, такого як залізо, олово або хлорид олова тощо. Такі реакції проводять в одному або більше розчинниках, наприклад етерах, таких як THF, 1,4-діоксан тощо; спирті, такому як метанол, етанол тощо; у кислотних умовах, що передбачають хлорид амонію, оцтову кислоту, хлористоводневу кислоту та подібні їх суміші.

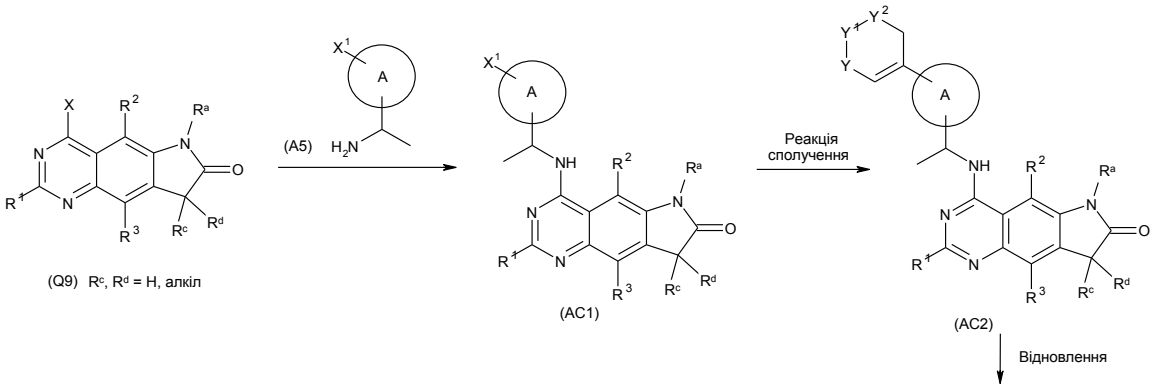
Забезпечували здійснення реакції сполуки формули (АВ5) з алкілнітрилом у присутності кислотних реагентів, таких як метансульфонова кислота, сірчана кислота, хлористоводнева кислота тощо, з одержанням сполуки формули (АВ6). Таке ж перетворення можна проводити з використанням триалкілортоацетату в присутності ацетату амонію у відповідних полярних протонних розчинниках, таких як етанол, метанол та ін.

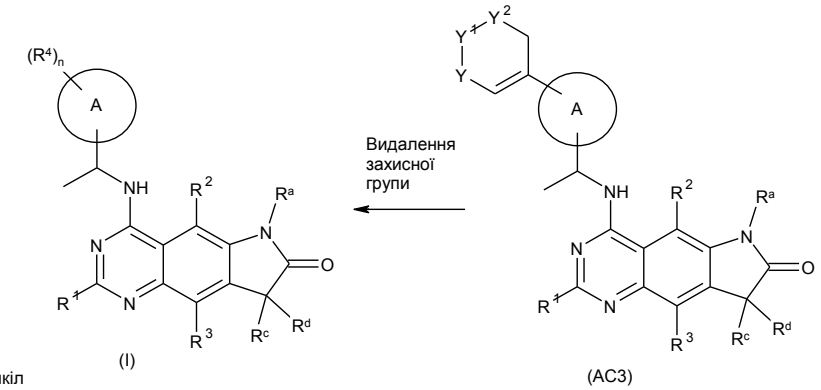
Забезпечували здійснення реакції сполуки формули (АВ6) із фосфорилгалогенідами, такими як $POCl_3$ або $POBr_3$, необов'язково в розчинниках, таких як толуол, ксилол, хлорбензол тощо або їх суміші, необов'язково з використанням органічної основи, такої як триетиламін, діізопропілетиламін тощо, з одержанням сполуки формули (АВ7).

Забезпечували здійснення реакції сполуки формули (АВ7) зі сполукою формули (А5) у присутності придатного реагенту для реакції сполучення з одержанням сполуки формули (I). Реакцію можна проводити в присутності органічної основи, такої як діізопропілетиламін, триетиламін, DBU тощо, або з використанням реагентів для реакції сполучення, таких як DCC, EDC, BOP, pyBOP, HBTU тощо; в етерних розчинниках, таких як THF, 1,4-діоксан тощо, або полярних апротонних розчинниках, таких як DMF, DMA, DMSO та ін.

Сполуки формули (I) одержували шляхом наступних послідовних перетворень, як зображено та описано на схемі АС у даному документі нижче.

Схема АС





(I) (AC3)

R^1 = алкіл
R^2 = H, алкіл,
R^3 = H, алкіл
R^a = H, алкіл
R^c = H, алкіл, алкокси
R^d = H, алкіл, алкокси
R^4 = F, гетероципкл, циклоалкіл
X, X^1 = галоген
Y, Y^1, Y^2 можуть бути незалежно вибрані з C, N та N-Boc, O,S

Сполука формули (Q9) піддається реакції сполучення зі сполукою формули (A5) з одержанням сполуки формули (I). Реакцію можна проводити в присутності органічної основи, такої як діізопропілетиламін, триетиламін, DBU тощо, або з використанням реагентів для реакції сполучення, таких як DCC, EDC, BOP, pyBOP, HBTU тощо; або з реакційною сумішшю у чистому вигляді в основі, або в етерних розчинниках, таких як THF, 1,4-діоксан тощо, або полярних апротонних розчинниках, таких як DMF, DMA, DMSO та ін.

Сполуку формули (AC1) піддавали реакції сполучення з утворенням зв'язку C-C, наприклад реакції сполучення за Сузукі, із відповідними бороновою кислотою або бороновим естером з одержанням сполуки формули (AC2). Ця реакція може бути опосередкована придатним каталізатором, таким як, наприклад, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, Pd_2dba_3, $Pd(PPh_3)_4$, аддукт $PdCl_2(dppf)$.DCM або їх суміші; у присутності придатної основи, переважно неорганічних основ, таких як K_2CO_3, Na_2CO_3, Cs_2CO_3, NaO^tBu, фосфат калію або їх суміш. Такі реакції можна проводити в розчинниках, таких як, наприклад, етери, такі як THF, 1,4-діоксан тощо; вуглеводні, наприклад толуол; аміди, такі як DMF, DMA або їх суміші.

Сполука формули (AC2) піддається реакції гідрогенізації в присутності каталізатора, такого як $Pd(OH)_2$ на вугіллі, паладій на вугіллі тощо; в одному або більше розчинниках, наприклад спирті, такому як метанол, етанол тощо; в кислотних умовах, що передбачають хлорид амонію, оцтову кислоту, хлористоводневу кислоту та їх суміші, необов'язково у присутності води з одержанням сполуки формули (AC3).

Сполука формули (AC3) піддається реакції видалення захисної групи, опосередкованій кислотами, такими як органічні кислоти, наприклад, трифтороцтова кислота, метансульфонова кислота тощо, мінеральні кислоти, наприклад, хлористоводнева кислота, оцтова кислота (водна або в етерних розчинниках), сірчана кислота тощо; з використанням розчинників, таких як дихлорметан, дихлоретан, THF, 1,4-діоксан та їх суміші, з одержанням сполуки формули (I).

Усі проміжні сполуки, застосовувані для одержання сполук за даним винаходом, одержували за допомогою підходів, про які повідомлялося в літературних джерелах, або способів, відомих фахівцям у галузі органічного синтезу. Детальні експериментальні процедури для синтезу проміжних сполук наведені нижче.

Проміжні сполуки та сполуки за даним винаходом можна одержувати в чистій формі будь-яким придатним способом, наприклад шляхом відгонки розчинника у вакуумі та/або повторної кристалізації залишку, одержаного з придатного розчинника, такого як пентан, діетиловий етер, ізопропіловий етер, хлороформ, дихлорметан, етилацетат, ацетон або їх комбінації, або шляхом піддавання його одному зі способів очищення, такому як колонкова хроматографія (наприклад, флеш-хроматографія) на придатному матеріалі-основі, такому як оксид алюмінію або силікагель, із застосуванням елюенту, такого як дихлорметан, етилацетат, гексан, метанол, ацетон та/або їх комбінації. Спосіб препаративної LC-MS також можна застосовувати для очищення молекул, описаних у даному документі.

Якщо не вказано інше, то обробка включає розподіл реакційної суміші між органічною і водною фазами, вказаними в дужках, розділення шарів і висушування органічного шару над сульфатом натрію, фільтрацію і випарювання розчинника. Очищення, якщо не вказано інше, включає очищення за допомогою хроматографічних методик із застосуванням силікагелю, загалом застосовуючи рухому фазу з придатною полярністю, й очищення із застосуванням селективної кристалізації.

Солі сполуки формули (I) можна одержувати шляхом розчинення сполуки в придатному розчиннику, наприклад у хлорованому вуглеводні, такому як метилхлорид або хлороформ, або

низькомолекулярному аліфатичному спирті, наприклад етанолі або ізопропанолі, який потім обробляють потрібною кислотою або основою, як описано в Berge S. M. et al., "Pharmaceutical Salts, a review article in Journal of Pharmaceutical sciences volume 66, page 1-19 (1977)» і в "Handbook of Pharmaceutical Salts – Properties, Selection, and Use" під ред. P. Heinrich Stahland Camille G. Wermuth, Wiley-VCH (2002). Списки придатних солей також можна знайти в Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990, p. 1445, і Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2-19 (1977). Наприклад, сіль може являти собою сіль лужного металу (наприклад, натрію або калію), лужноземельного металу (наприклад, кальцію) або амонію.

Сполуку за даним винаходом або композицію на її основі потенційно можна вводити у вигляді фармацевтично прийнятної солі приєднання кислоти, солі, нейтралізованої основою, або солі приєднання основи, що утворюються за допомогою реакції з неорганічною кислотою, такою як хлороводнева кислота, бромоводнева кислота, перхлоратна кислота, азотна кислота, тіоціанатна кислота, сірчана кислота і фосфорна кислота, та органічними кислотами, такими як мурашина кислота, оцтова кислота, пропіонова кислота, гліколева кислота, молочна кислота, піровиноградна кислота, щавлева кислота, малонова кислота, бурштинова кислота, малеїнова кислота і фумарова кислота, або за допомогою реакції з неорганічною основою, такою як гідроксид натрію або гідроксид калію. Перетворення на сіль здійснюють за допомогою обробки основної сполуки щонайменше стехіометричною кількістю відповідної кислоти. Як правило, вільну основу розчиняють в інертному органічному розчиннику, такому як діетиловий етер, етилацетат, хлороформ, етанол, метанол тощо, а кислоту додають у подібний розчинник. Суміш підтримують за придатної температури (наприклад, від 0 °C до 50 °C). Одержана в результаті сіль самовільно випадає в осад або може бути виділена з розчину за допомогою менш полярного розчинника.

Стереоізомери сполук формули (I) за даним винаходом можна одержувати шляхом стереоспецифічного синтезу або розділення рацемічної суміші сполук із застосуванням оптично активного аміну, кислоти або засобу, що утворює комплекс, і виділення діастереомерної солі/комплексу шляхом фракційної кристалізації або колонкової хроматографії.

Проліки сполук за даним винаходом можна одержувати in situ під час виділення та очищення сполук або здійснення окремої реакції очищеної сполуки з придатним дериватизуючим засобом. Наприклад, гідроксигрупи можна перетворювати на естерні групи шляхом обробки карбоновою кислотою в присутності каталізатора. Приклади фрагментів розщеплюваних до спирту проліків включають фрагменти естеру заміщеного або незаміщеного, розгалуженого або нерозгалуженого нижчого алкілу, наприклад, етилові естери, естери нижчого алкенілу, ди-[нижчий алкіламіно][нижчий алкіл]естери, наприклад, диметиламіноетиловий естер, ациламіно[нижчий алкіл]естери, ацилокси[нижчий алкіл]естери (наприклад, півалоїлоксиметиловий естер), арилові естери, наприклад, феніловий естер, арил-[нижчий алкіл]естери, наприклад, бензиловий естер, необов'язково заміщений, наприклад, з метил-, галогено- або метоксизамісниками, арил- і арил-[нижчий алкіл]естери, аміди, [нижчий алкіл]аміди, ди-[нижчий алкіл]аміди та аміди оксикислот.

Сполуки формули (I) згідно з даним винаходом можуть існувати в таутомерних формах, таких як кето-енольний таутомер. Такі таутомерні форми розглядаються як один з аспектів даного винаходу, і такі таутомери можуть знаходитись у рівновазі або можуть переважати в одній із форм.

Даний винахід також охоплює мічені ізотопами сполуки за даним винаходом, які є ідентичними таким, що перелічені в даному документі, за винятком того, що один або більше атомів замінені атомом, який характеризується атомною масою або масовим числом, відмінним від атомної маси або масового числа, які зазвичай зустрічаються в природі у надлишку. Приклади ізотопів, які можна включати в сполуки за даним винаходом, включають ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, фтору, і хлору, і йоду, такі як ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl і ^{123}I відповідно.

Таким чином, у даному винаході додатково передбачена фармацевтична композиція, яка містить сполуки загальної формули (I), визначені вище, їхню таутомерну форму, їхній стереоізомер, їхній поліморф, їхній сольват, їхні фармацевтично прийнятні солі в комбінації з фармацевтично прийнятними носіями, розріджувачами, допоміжними речовинами тощо.

Фармацевтично прийнятні носій або допоміжна речовина переважно є хімічно інертними щодо сполуки за даним винаходом і не мають шкідливих побічних ефектів або токсичності за умов застосування. Ці фармацевтично прийнятні носії або допоміжні речовини включають фізіологічний розчин (наприклад, 0,9 % фізіологічний розчин), Cremophor EL® (який являє собою похідну рицинової олії та етиленоксиду, що доступна від Sigma Chemical Co., Сент-Луїс, штат

Міссурі) (наприклад, 5 % Cremophor EL/5 % етанолу/90 % фізіологічного розчину, 10 % Cremophor EL/90 % фізіологічного розчину або 50 % Cremophor EL/50 % етанолу), пропіленгліколь (наприклад, 40 % пропіленгліколю/10 % етанолу/50 % води), поліетиленгліколь (наприклад, 40 % PEG 400/60 % фізіологічного розчину) і спирт (наприклад, 40 % етанолу/60 % води). Переважним фармацевтичним носієм є поліетиленгліколь, такий як PEG 400, і зокрема композиція, яка містить 40 % PEG 400 і 60 % води або фізіологічного розчину. Вибір носія буде частково визначатися конкретною вибраною сполукою, а також конкретним способом, що застосовується для введення композиції. Відповідно, існує широкий спектр придатних складів фармацевтичної композиції за даним винаходом.

Для сполуки формули (I), її таутомерної форми, її стереоізомеру, її поліморфу, її сольвату та її фармацевтично прийнятної солі можуть бути розроблені склади для перорального введення, введення у вигляді аерозолю, парентерального, підшкірного, внутрішньовенного, внутрішньоартеріального, внутрішньом'язового, інтратекального, інтраперитонеального, ректального і вагінального введення.

Фармацевтичні композиції можна вводити парентерально, наприклад, внутрішньовенно, внутрішньоартеріально, підшкірно, внутрішньошкірно, інтратекально або внутрішньом'язово. Таким чином, у даному винаході передбачені композиції для парентерального введення, які містять розчин сполуки за даним винаходом, розчиненої або суспендованої у прийнятному носії, що є придатним для парентерального введення, в тому числі водні та неводні ізотонічні стерильні ін'єкційні розчини.

Загалом, вимоги до ефективних фармацевтичних носіїв для композицій для парентерального введення добре відомі фахівцям звичайної кваліфікації у даній галузі техніки. Див. Pharmaceutics and Pharmacy Practice, J.B. Lippincott Company, Philadelphia, PA, Banker and Chalmers, eds., pages 238-250 (1982) та ASHP Handbook on Injectable Drugs, Toissel, 4th ed., pages 622-630 (1986). Такі композиції включають розчини, які містять антиоксиданти, буфери, бактеріостатичні засоби та розчинні речовини, що приводять склад в ізотонічний стан із кров'ю передбачуваного реципієнта, а також водні та неводні стерильні суспензії, які можуть включати суспендувальні засоби, солюбілізатори, загусники, стабілізатори та консерванти. Сполуку можна вводити у фізіологічно прийнятному розріджувачі у фармацевтичному носії, такому як стерильна рідина або суміш рідин, що включають воду, фізіологічний розчин, водні розчини декстрози та споріднених цукрів, спирт, такий як етанол, ізопропанол (наприклад, у разі місцевих застосувань) або гексадециловий спирт, гліколі, такі як пропіленгліколь або поліетиленгліколь, диметилсульфоксид, кеталі гліцерину, такі як 2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-метанол, етери, такі як полі(етиленгліколь) 400, олію, жирну кислоту, естер жирної кислоти, або гліцерид, або ацетильований гліцерид жирної кислоти, з додаванням або без додавання фармацевтично прийнятної поверхнево-активної речовини, такої як мило або детергент, суспендувальний засіб, такий як пектин, карбомери, метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза або карбоксиметилцелюлоза, або емульгувальні засоби та інші фармацевтичні допоміжні речовини.

Олії, застосовувані в складах для парентерального введення, включають нафтові оливи, олії тваринного походження, рослинні олії та синтетичні масла. Конкретні приклади олій, застосовуваних у таких складах, включають арахісову, соєву, кунжутну, бавовняну, кукурудзяну, оливкову олію, вазелінове та мінеральне масло. Придатні для застосування в складах для парентерального введення жирні кислоти включають олеїнову кислоту, стеаринову кислоту та ізостеаринову кислоту. Етилолеат та ізопропілміристат є прикладами придатних естерів жирних кислот.

Придатні мила для застосування в складах для парентерального введення включають солі жирних кислот і лужних металів, амонієві і триетаноламінні солі, і придатні детергенти включають (a) катіонні детергенти, такі як, наприклад, галогеніди диметилдіалкіламонію і галогеніди алкілпіридинію, (b) аніонні детергенти, такі як, наприклад, алкіл-, арил- і олефінсульфонати, алкіл-, олефінсульфати, сульфати етерів, і моногліцеридсульфати, і сульфосукцинати, (c) нейоногенні детергенти, такі як, наприклад, оксиди амінів жирного ряду, алканоламіди жирних кислот і співполімери поліоксиетилену та поліпропілену, (d) амфотерні детергенти, такі як, наприклад, алкіл-β-амінопропіонати та четвертинні амонієві солі 2-алкілімідазоліну, та (e) їхні суміші.

Склади для парентерального введення, як правило, будуть містити від приблизно 0,5 % або менше до приблизно 25 % або більше за вагою сполуки за даним винаходом у розчині. Можна використовувати консерванти і буфери. Для мінімізації або усунення подразнення в місці ін'єкції такі композиції можуть містити одну або більше нейоногенних поверхнево-активних речовин із гідрофільно-ліпофільним балансом (HLB), що становить від приблизно 12 до приблизно 17.

Кількість поверхнево-активної речовини в таких складах буде, як правило, знаходитись у діапазоні від приблизно 5 % до приблизно 15 % за вагою. Придатні поверхнево-активні речовини включають естери поліетиленсорбітану і жирної кислоти, такі як сорбітанмоноолеат і високомолекулярні аддукти етиленоксиду і гідрофобної основи, утворені шляхом конденсації пропіленоксиду з пропіленгліколем. Склади для парентерального введення можуть бути представлені в однодозових або багатодозових герметизованих контейнерах, таких як ампули і флакони, і можуть зберігатись у сублімованому (ліофілізованому) стані, що потребує лише додавання стерильної рідкої допоміжної речовини, наприклад води для ін'єкцій, безпосередньо перед застосуванням. Приготовані для негайного введення ін'єкційні розчини і суспензії можна одержувати зі стерильних порошків, гранул і таблеток.

Склади для місцевого застосування, у тому числі такі, що застосовні для трансдермального вивільнення лікарського засобу, добре відомі фахівцям у даній галузі техніки, і в контексті даного винаходу є придатними для нанесення на шкіру.

Придатні для перорального введення склади можуть складатись із (a) рідких розчинів, як, наприклад, таких, що містять ефективну кількість сполуки за даним винаходом, розчиненої у розріджувачах, таких як вода, фізіологічний розчин або апельсиновий сік; (b) капсул, саше, таблеток, льодяників і троше, при цьому в кожному міститься попередньо визначена кількість сполуки за даним винаходом у вигляді твердих речовин або гранул; (c) порошків; (d) суспензій у відповідній рідині та (e) придатних емульсій. Рідкі склади можуть включати розріджувачі, такі як вода і спирти, наприклад, етанол, бензиловий спирт і поліетиленові спирти, з додаванням чи без додавання фармацевтично прийнятної поверхнево-активної речовини, суспендувального засобу або емульгувального засобу. Форми у вигляді капсул можуть знаходитись у стандартній желатиновій оболонці твердого або м'якого типу і при цьому містити, наприклад, поверхнево-активні речовини, змащувальні речовини та інертні наповнювачі, такі як лактоза, сахароза, фосфат кальцію і кукурудзяний крохмаль. Таблетовані форми можуть включати одне або більше з лактози, сахарози, маніту, кукурудзяного крохмалю, картопляного крохмалю, альгінової кислоти, мікрокристалічної целюлози, гуміарабіку, желатину, гуарової камеді, колоїдного діоксиду кремнію, кроскармелози натрію, тальку, стеарату магнію, стеарату кальцію, стеарату цинку, стеаринової кислоти та інших допоміжних речовин, барвників, розріджувачів, буферних засобів, розпушувачів, зволожувальних засобів, консервантів, ароматизуючих засобів і фармакологічно сумісних допоміжних речовин. Форми у вигляді льодяників можуть містити інгредієнт, який являє собою сполуку, що надає смаку, як правило сахарозу і гуміарабік або трагакант, а також пастилки, що містять сполуку за даним винаходом в інертній основі, такій як желатин і гліцерин або сахароза і гуміарабік, емульсії, гелі тощо, які містять окрім сполуки за даним винаходом допоміжні речовини, відомі з рівня техніки.

Сполука за даним винаходом окремо або в комбінації з іншими придатними компонентами може бути складена в аерозольні склади, що підлягають уведенню шляхом інгаляції. Сполука за даним винаходом переважно постачається у тонкодисперсній формі разом із поверхнево-активною речовиною і пропелентом. Типові значення відсоткового вмісту сполук за даним винаходом можуть становити від приблизно 0,01 % до приблизно 20 % за вагою, переважно від приблизно 1 % до приблизно 10 % за вагою. Очевидно, що поверхнево-активна речовина повинна бути нетоксичною і переважно розчинною у пропеленті. Прикладами цих поверхнево-активних речовин є естери або неповні естери жирних кислот, що містять від 6 до 22 атомів вуглецю, таких як капронова, октанова, лауринова, пальмітинова, стеаринова, лінолева, ліноленова, олестеринова і олеїнова кислоти, з аліфатичним багатоатомним спиртом або його циклічним ангідридом. Можна використовувати змішані естери, такі як змішані або природні гліцериди. Поверхнево-активна речовина може становити від приблизно 0,1 % до приблизно 20 % за вагою композиції, переважно від приблизно 0,25 % до приблизно 5 %. Решту композиції становить стандартний пропелент. За необхідності для інтраназальної доставки можна також включати носій, наприклад лецитин. Ці аерозольні склади можна помістити у прийнятні пропеленти, що знаходяться під тиском, такі як дихлордифторметан, пропан, азот тощо. Вони також можуть бути складені у вигляді фармацевтичних препаратів, які не знаходяться під тиском, як, наприклад, у небулайзері або розпилювачі. Такі склади для розпилювання можна використовувати для розпилення на слизову оболонку.

Крім того, сполука за даним винаходом може бути складена в супозиторії шляхом змішування з рядом основ, таких як емульгувальні основи або водорозчинні основи. Склади, які є придатними для вагінального введення, можуть бути представлені у вигляді песаріїв, тампонів, кремів, гелів, паст, пінок або складів для розпилення, що містять окрім інгредієнта-сполуки відповідні носії, відомі з рівня техніки.

Концентрація сполуки у фармацевтичних складах може знаходитись у діапазоні, наприклад, від менше ніж приблизно 1 % до приблизно 10 %, від не менше ніж приблизно 20 % до приблизно 50 % або більше за вагою і може бути переважно вибрана залежно від об'ємів рідин та їхніх значень в'язкості відповідно до вибраного конкретного шляху введення.

Наприклад, типова фармацевтична композиція для внутрішньовенної інфузії може бути складена таким чином, щоб містити 250 мл стерильного розчину Рінгера і 100 мг щонайменше однієї сполуки за даним винаходом. Сучасні способи одержання сполук для парентерального введення за даним винаходом будуть відомі або очевидні для фахівців у даній галузі та докладно описані, наприклад, у Remington's Pharmaceutical Science (17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985).

Фахівцю звичайної кваліфікації у даній галузі буде зрозуміло, що крім вищеописаних фармацевтичних композицій сполука за даним винаходом може бути складена у вигляді комплексів включення, таких як комплекси включення на основі циклодекстрину, або у вигляді ліпосом. Ліпосоми можуть призначатися для цілеспрямованої дії сполуки за даним винаходом на конкретну тканину, таку як лімфоїдна тканина або ракові клітини печінки. Також ліпосоми можна використовувати для збільшення періоду напіввиведення сполуки за даним винаходом. Доступні багато способів одержання ліпосом, як описано, наприклад, у Szoka et al., Ann. Rev. Biophys. Bioeng., 9, 467 (1980) та патентах США №№ 4235871, 4501728, 4837028 та 5019369.

Сполуки за даним винаходом можна вводити у дозі, що є достатньою для лікування захворювання, стану або порушення. Такі дози відомі з рівня техніки (див., наприклад, Physicians" Desk Reference (2004)). Сполуки можна вводити із застосуванням методик, таких як ті, що описані наприклад, у Wasserman et al., Cancer, 36, pp. 1258-1268 (1975) і Physicians" Desk Reference, 58th ed., Thomson PDR (2004).

Придатні дози та схеми дозування можна визначити за допомогою загальноприйнятих методик визначення діапазону доз, відомих фахівцю звичайної кваліфікації у даній галузі техніки. Як правило, лікування починають із менших дозувань, які менші від оптимальної дози сполуки за даним винаходом. Потім дозування підвищують шляхом невеликих прирощувань, поки не буде досягнутий оптимальний ефект за даних обставин. У способі за даним винаходом може передбачатися введення від приблизно 0,1 мкг до приблизно 50 мг щонайменше однієї сполуки за даним винаходом на кг маси тіла індивідууму. Для пацієнта вагою 70 кг зазвичай будуть використовуватися дозування від приблизно 10 мкг до приблизно 200 мг сполуки за даним винаходом залежно від фізіологічної реакції пацієнта.

Як приклад і без обмеження даного винаходу доза фармацевтично активного(активних) засобу(засобів), описаного(описаних) у даному документі для способів лікування захворювання або стану, які описані вище, може становити від приблизно 0,001 до приблизно 1 мг/кг маси тіла суб'єкта на добу, наприклад, приблизно 0,001 мг, 0,002 мг, 0,005 мг, 0,010 мг, 0,015 мг, 0,020 мг, 0,025 мг, 0,050 мг, 0,075 мг, 0,1 мг, 0,15 мг, 0,2 мг, 0,25 мг, 0,5 мг, 0,75 мг або 1 мг/кг маси тіла на добу. Доза фармацевтично активного(активних) засобу(засобів), описаного(описаних) у даному документі для описаних способів, може становити від приблизно 1 до приблизно 1000 мг/кг маси тіла суб'єкта, який підлягає лікуванню, на добу, наприклад приблизно 1 мг, 2 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 50 мг, 75 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 250 мг, 500 мг, 750 мг або 1000 мг/кг маси тіла на добу.

Терміни "лікувати", "зменшувати інтенсивність" та "пригнічувати", а також споріднені з ними слова, застосовувані в даному документі, необов'язково означають 100 % або повне виліковування, зменшення інтенсивності або пригнічення. Точніше, існують різні ступені лікування, зменшення інтенсивності та пригнічення, які є відомими будь-якому фахівцю звичайної кваліфікації у даній галузі техніки як такі, що характеризуються потенційною користю або терапевтичним ефектом. У зв'язку з цим розкриті способи можуть забезпечувати будь-який ступінь будь-якого рівня лікування, зменшення інтенсивності або пригнічення порушення у ссавця. Наприклад, інтенсивність порушення, включаючи його симптоми або стани, можна зменшити, наприклад, на 100 %, 90 %, 80 %, 70 %, 60 %, 50 %, 40 %, 30 %, 20 % або 10 %. Крім того, лікування, зменшення інтенсивності або пригнічення, які забезпечуються способом за даним винаходом, можуть включати лікування, зменшення інтенсивності або пригнічення одного або більше станів або симптомів порушення, наприклад раку. Також для цілей, передбачених у даному документі, "лікування", "зменшення інтенсивності" або "пригнічення" можуть охоплювати затримку прояву порушення або його симптому або стану.

Згідно з даним винаходом термін "суб'єкт" включає "тварину", що, зі свого боку, передбачає ссавця, наприклад без обмеження з ряду Rodentia, як, наприклад, миші, і з ряду Lagomorpha, як, наприклад, кролики. В одному аспекті ссавці належать до ряду Carnivora, у тому числі до Felines (кішки) і до Canines (собаки). В іншому аспекті ссавці належать до ряду Artiodactyla, у тому числі

до Bovines (корови) і до Swine (свині), або до ряду Perssodactyla, у тому числі до Equines (коні). У додатковому аспекті ссавці належать до ряду Primates, Ceboids або Simoids (мавпи) або до ряду Anthropoids (люди і людиноподібні мавпи). У ще одному аспекті ссавець являє собою людину.

У даному винаході передбачена фармацевтична композиція, яка містить сполуку загальної формули (I), визначену в даному документі, її таутомерну форму та її стереоізомер, її поліморф, її сольват або її фармацевтично прийнятну сіль у комбінації зі звичайними фармацевтично використовуваними носіями, розріджувачами тощо, використовувана для лікування захворювання або порушення, опосередкованих SOS1.

У даному винаході передбачена фармацевтична композиція, яка містить сполуку загальної формули (I), визначену в даному документі, її таутомерну форму, її стереоізомер, її поліморф, її сольват або її фармацевтично прийнятну сіль у комбінації зі звичайними фармацевтично використовуваними носіями, розріджувачами тощо, використовувана для лікування захворювання або порушення, такого як рак, інфекційне захворювання або порушення або захворювання або порушення, що являє собою RAS-патію.

У даному винаході передбачені сполука формули I, її таутомерна форма, її стереоізомер, її фармацевтично прийнятна сіль, її поліморф, її сольват, її комбінація з придатним лікарським препаратом або фармацевтична композиція на її основі для лікування захворювання, що характеризується надлишковою або аномальною проліферацією клітин, такого як рак.

У даному винаході передбачені сполука формули I, її таутомерна форма, її стереоізомер, її фармацевтично прийнятна сіль, її поліморф, її сольват, її комбінація з придатним лікарським препаратом або фармацевтична композиція на її основі для лікування захворювань, таких як рак підшлункової залози, рак легені, колоректальний рак, види раку з мутантним BRAF класу 3, гематологічний рак, холангіокарцинома, множинна мієлома, меланома, рак матки, рак ендометрію, рак щитоподібної залози, гострий мієлоїдний лейкоз, рак сечового міхура, уротеліальний рак, рак шлунка, рак шийки матки, плоскоклітинна карцинома голови та шиї, дифузна В-великоклітинна лімфома, рак стравоходу, хронічний лімфоцитарний лейкоз, гепатоцелюлярний рак, рак молочної залози, рак яєчника, рак передміхурової залози, гліобластома, рак нирки, синдром справжньої невроми слизової оболонки, фіброзний епуліс та види саркоми.

Сполуки згідно з даним винаходом можна застосовувати для лікування різних видів раку, указаних нижче, за яких наявні гіперактивні або аберантно активовані шляхи передачі сигналу, в які залучені білки SOS1.

Сполуки згідно з даним винаходом можна застосовувати для лікування різних видів раку, вказаних нижче, за яких наявні гіперактивні або аберантно активовані шляхи передачі сигналу, в які залучені білки RAS та/або SOS1.

Сполуки, їхня таутомерна форма, їхній стереоізомер, їхня фармацевтично прийнятна сіль, їхній поліморф або їхній сольват, їхня комбінація з придатним лікарським препаратом, фармацевтична композиція на їхній основі, описані в даному документі нижче, можуть бути придатними для лікування захворювань, які характеризуються надлишковою або аномальною проліферацією клітин, таких як рак.

Рак, пухлина та інші проліферативні захворювання, які можна лікувати сполуками за даним винаходом, без обмеження являють собою наступне:

1) види раку голови та шиї, наприклад, види раку носової порожнини, навколоносових пазух, носоглотки, ротової порожнини (у тому числі губи, ясен, альвеолярної дуги, ретромолярного трикутника, дна ротової порожнини, язика, твердого піднебіння, слизової оболонки щоки), ротоглотки (у тому числі кореня язика, піднебінної мигдалини, піднебінної дужки, м'якого піднебіння, мигдаликової пазухи, стінки глотки), середнього вуха, гортані (у тому числі переддвер'я гортані, голосової щілини, підголосової порожнини, голосових зв'язок, гортаноглотки, слинних залоз (у тому числі малих слинних залоз);

2) види раку легені, наприклад, недрібноклітинний рак легені (NSCLC) (плоскоклітинну карциному, веретеноклітинну карциному, аденокарциному, великоклітинну карциному, світлоклітинну карциному, бронхоальвеолярний рак), дрібноклітинний рак легені (SCLC) (вівсяноклітинний рак, проміжноклітинний рак, комбінований вівсяноклітинний рак), рак легені з мутантним BRAF класу 3;

3) новоутворення середостіння, наприклад, нейрогенні пухлини (у тому числі неврофіброму, неврилемому, злоякісну шваному, нейросаркому, гангліонейробластому, гангліоневрому, нейробластому, феохромоцитому, параганглію), пухлини зі статевих клітин (у тому числі семіному, тератому, пухлину зі статевих клітин, відмінну від семіноми), пухлини тимуса (у тому числі тимому, тимоліпому, карциному тимуса, карциноїд тимуса), мезенхімальні пухлини (у тому

числі фіброму, фібросаркому, ліпому, ліпосаркому, міксому, мезотеліому, лейоміому, лейоміосаркому, рабдоміосаркому, ксантогранульому, мезенхімому, гемангіому, гемангіоендотеліому, гемангіоперицитому, лімфангіому, лімфангіоперицитому, лімфангіоміому);

4) види раку шлунково-кишкового (GI) тракту, наприклад, види раку стравоходу, шлунка (рак шлунка), стравохідно-шлункову аденокарциному підшлункової залози, печінки та жовчних проток (у тому числі гепатоцелюлярну карциному (HCC), наприклад, HCC у дітей, фіброламелярну HCC, комбіновану HCC, веретеноклітинну HCC, світлоклітинну HCC, гігантоклітинну HCC, карциносаркому HCC, склерозивну HCC; гепатобластому; холангіокарциному,

5) холангіоклітинну карциному; цистаденокарциному печінки; ангіосаркому, гемангіоендотеліому, лейоміосаркому, злоякісну шваному, фібросаркому, пухлину Клацкіна), жовчного міхура, позапечінкових жовчних проток, тонкого кишечника (у тому числі дванадцятипалої кишки, тонкої кишки, клубової кишки), товстого кишечника (у тому числі сліпої кишки, товстої кишки, прямої кишки, анального отвору; колоректальний рак, шлунково-кишкову стромальну пухлину (GIST)), сечостатевої системи (у тому числі нирки, наприклад ниркової миски, нирковоклітинну карциному (RCC), нефробластому (пухлину Вільмса), гіпернефрому, пухлину Гравітца; сечоводу; сечового міхура, наприклад, рак сечової протоки, уротеліальний рак; уретри, наприклад, дистальний, бульбомембранний, простатичний; простати (андроген-залежний, андроген-незалежний, кастраційно-резистентний, гормон-незалежний, гормон-рефракторний), статевого члена);

6) види раку яєчка, наприклад семіному, рак, відмінний від семіноми;

7) види гінекологічного раку, наприклад, види раку яєчника, фаллопієвої труби, черевної порожнини, шийки матки, вульви, піхви, тіла матки (у тому числі ендометрію, дна матки);

8) види раку молочної залози, наприклад мамарну карциному (інфільтративну протокову, колоїдну, долькову інвазивну, тубулярну, аденокістозну, папілярну, медулярну, муцинозну), позитивний щодо гормональних рецепторів рак молочної залози (позитивний щодо естрогенових рецепторів рак молочної залози, позитивний щодо прогестеронових рецепторів рак молочної залози), Her2-позитивний рак молочної залози, тричі негативний рак молочної залози, хворобу Паджета молочної залози;

9) види раку ендокринної системи, наприклад, види раку ендокринних залоз, щитоподібної залози (карциноми/пухлини щитоподібної залози; папілярний, фолікулярний, анапластичний, медулярний), паращитоподібної залози (карциному/пухлину паращитоподібної залози), кори надниркової залози (карциному/пухлини кори надниркової залози), гіпофіза (у тому числі пролактиному, краніофарингіому), тимуса, надниркових залоз, шишкоподібної залози, каротидної залози, пухлини з острівцевих клітин, параганглій, ендокринні пухлини підшлункової залози (PET; нефункціональну PET, ППому, гастриному, інсуліному, ВІПому, глюкагоному, соматостатиному, СРГому, АКТГому), карциноїдні пухлини;

10) саркоми м'яких тканин, наприклад, фібросаркому, фіброзну гістіоцитому, ліпосаркому, лейоміосаркому, рабдоміосаркому, ангіосаркому, лімфангіосаркому, саркому Капоші, пухлину параганглію, гемангіоперицитому, синовіальну саркому, гігантоклітинну пухлину сухожильної піхви, солітарну фіброзну пухлину плеври та черевної порожнини, дифузну мезотеліому, злоякісну пухлину оболонки периферичного нерва (MPNST), зернистоклітинну пухлину, світлоклітинну саркому, меланоцитарну шваному, плексосаркому, нейробластому, гангліонейробластому, невроепітеліому, позаскелетну саркому Юїнга, парагангліому, позаскелетну хондросаркому, позаскелетну остеосаркому, мезенхімому, альвеолярну саркому м'яких тканин, епітеліоїдну саркому, позаниркову рабдоїдну пухлину, десмопластичну дрібноклітинну пухлину;

11) саркоми кістки, наприклад, мієлому, ретикулоклітинну саркому, хондросаркому (у тому числі центральну, периферичну, світлоклітинну, мезенхімальну хондросаркому), остеосаркому (у тому числі остеосаркому м'яких тканин, що належать до окістя, окістя, високодиференційованої поверхні, дрібноклітинну, індуковану випроміненням остеосаркому, саркому Педжета), пухлину Юїнга, злоякісну гігантоклітинну пухлину, адамантиному, (фіброзну) гістіоцитому, фібросаркому, хордому, дрібнокруглоклітинну саркому, гемангіоендотеліому, гемангіоперицитому, остеохондрому, остеоїдну остеому, остеобластому, еозинофільну гранульому, хондробластому;

12) мезотеліому, наприклад, плевральну мезотеліому, очеревинну мезотеліому;

13) види раку шкіри, наприклад, базальноклітинну карциному, плоскоклітинну карциному, карциному із клітин Меркеля, меланому (у тому числі шкірну, поверхневопоширювану меланому, злоякісну лентиго-меланому, периферичну лентиго-меланому, вузлову,

внутрішньоочну меланому), актинічний кератоз, рак повіки, меланому з мутантним BRAF класу 3;

14) новоутворення центральної нервової системи та головного мозку, наприклад, астроцитому (церебральну, церебелярну, дифузну, фібрилярну, анапластичну, пілоцитозну, протоплазматичну, гемістоцитарну), гліобластому, види гліоми, види олігодендрогліоми, види олігоастроцитоми, види епендимоми, види епендимобластоми, пухлини судинного сплетіння, види медулобластоми, види менінгіоми, види шваноми, види гемангіобластоми, види гемангіоми, види гемангіоперицитоми, види невроми, види гангліоневроми, види нейробластоми, види ретинобластоми, види невриноми (наприклад, слухового нерва), пухлини осі хребта;

15) види лімфоми та лейкозу, наприклад, види В-клітинної неходжкінської лімфоми (NHL) (у тому числі дрібноклітинну лімфоцитарну лімфому (SLL), лімфоплазмацитоїдну лімфому (LPL), лімфому з клітин мантійної зони (MCL), фолікулярну лімфому (FL), дифузну великоклітинну лімфому (DLCL), лімфому Беркітта (BL)), види Т-клітинної неходжкінської лімфоми (у тому числі анапластичну великоклітинну лімфому (ALCL), Т-клітинні лейкоз/лімфому в дорослих (ATLL), шкірну Т-клітинну лімфому (CTCL), периферичну Т-клітинну лімфому (PTCL)), лімфобластну Т-клітинну лімфому (T-LBL), Т-клітинну лімфому в дорослих, лімфобластну В-клітинну лімфому (B-LBL), імуноцитому, хронічний В-клітинний лімфоцитарний лейкоз (B-CLL), хронічний Т-клітинний лімфоцитарний лейкоз (T-CLL), В-дрібноклітинну лімфоцитарну лімфому (B-SLL), шкірну Т-клітинну лімфому (CTLC), первинну лімфому центральної нервової системи (PCNSL), імунобластому, хворобу Ходжкіна (HD) (у тому числі нодулярну з лімфоїдним переважанням HD (NLPHD), HD з нодулярним склерозом (NSHD), змішано-клітинну HD (MCHD), класичну HD, багату на лімфоцити, HD із виснаженням за лімфоцитами (LDHD)), лейкоз із великих зернистих лімфоцитів (LGL), хронічний мієлогенний лейкоз (CML), гострий мієлогенний/мієлоїдний лейкоз (AML), гострий лімфатичний/лімфобластний лейкоз (ALL), гострий промієлоцитарний лейкоз (APL), хронічний лімфоцитарний/лімфатичний лейкоз (CLL), пролімфоцитарний лейкоз (PLL), волосатоклітинний лейкоз, хронічний мієлогенний/мієлоїдний лейкоз (CML), мієлому, плазмоцитому, множинну мієлому (MM), плазмоцитому, мієлодисплатичні синдроми (MDS), хронічний мієломоноцитарний лейкоз (CMML);

16) види раку з невідомою первинною локалізацією (CUP);

17) види епітеліального раку, наприклад, плоскоклітинну карциному (SCC) (карциному in situ, поверхнево інвазивну, верукозну карциному, псевдосаркому, анапластичну, перехідноклітинну, лімфоепітеліальну), аденокарциному (AC) (високодиференційовану, муцинозну, папілярну, плеоморфно-гігантоклітинну, протокову, дрібноклітинну, перснеподібноклітинну, веретеноклітинну, світлоклітинну, вівсяноклітинну, колоїдну, залізисто-плоскоклітинну, мукоепідермоїдну, аденоїдо-кістозну), муцинозну цистаденокарциному, ацинозноклітинну карциному, великоклітинну карциному, дрібноклітинну карциному, нейроендокринні пухлини (дрібноклітинну карциному, парагангліому, карциноїд), онкоцитарну карциному та

18) види відмінного від епітеліального раку, наприклад, види саркоми (фібросаркому, хондросаркому, рабдоміосаркому, лейоміосаркому, гемангіосаркому, гігантоклітинну саркому, лімфосаркому, фіброзну гістіоцитому, ліпосаркому, ангіосаркому, лімфангіосаркому, неврофібросаркому), лімфому, меланому, пухлини зі статевих клітин, гематологічні новоутворення, змішані та недиференційовані карциноми.

Мається на увазі, що всі вказані вище види раку, які характеризуються їхнім конкретним місцем розташування або походженням в організмі, включають як первинні пухлини, так і метастатичні пухлини, які від них походять.

Усі вказані вище види раку можуть бути додатково розрізнені за їхньою гістопатологічною класифікацією.

Сполука формули I, її таутомерна форма, її стереоізомер, її фармацевтично прийнятна сіль, її поліморф, її сольват, її комбінація з придатним лікарським препаратом або фармацевтична композиція на її основі, описані в даному документі вище, можуть бути придатними для лікування захворювань, таких як нейрофіброматоз 1 типу (NF1), синдром Нунан із множинними лентиго (NSML), Нунан-подібний синдром/синдром багатоосередкового гігантоклітинного ураження, спадковий фіброматоз ясен (HGF), синдром капілярної та артеріовенозної мальформації (CM-AVM), синдром Легіуса, гостра інфекція, спричинювана Staphylococcus aureus (пацієнти дитячого віку), синдром справжньої невроми слизової оболонки, фіброзний епуліс, гострий респіраторний дистрес-синдром/гостре пошкодження легенів та сепсис, синдром Костелло (CS) та кардіо-фаціо-шкірний синдром (CFC-синдром).

Сполуку формули I, її таутомерну форму, її стереоізомер, її фармацевтично прийнятну сіль, її поліморф, її сольват, її комбінацію з придатним лікарським препаратом або фармацевтичну композицію на її основі, описані в даному документі вище, можна використовувати в терапевтичних схемах в контексті варіантів лікування першої лінії, другої лінії або будь-яких наступних ліній.

Сполуку формули I, її таутомерну форму, її стереоізомер, її фармацевтично прийнятну сіль, її поліморф, її сольват, її комбінацію з придатним лікарським препаратом або фармацевтичну композицію на її основі, описані в даному документі вище, можна використовувати для попередження, короткострокового або довгострокового лікування вищевказаних захворювань, при цьому також необов'язково в комбінації з променевою терапією та/або хірургічним втручанням.

Сполуку формули I, її таутомерну форму, її стереоізомер, її фармацевтично прийнятну сіль, її поліморф, її сольват згідно з даним винаходом можна об'єднувати з іншими засобами, такими як засоби променевої терапії, хіміотерапії та/або цілеспрямовані засоби, за декількох видів раку та їхніх підтипів, указаних вище. Засоби, які можна застосовувати для комбінованої терапії, включають цілеспрямовані засоби, такі як інгібітори RTK, інгібітори циклін-залежної кінази (CDK), інгібітори Ser-Thr-кінази, інгібітори нерецепторної тирозинкінази, інгібітори епігенетичного механізму, такого як метилтрансферази гістонів (HMT), метилтрансферази ДНК (DNMT), аргінінметилтрансферази білків (PRMT), інгібітори RAS, інгібітори KRAS, інгібітори MEK, інгібітори ERK1/2, інгібітори кінази фокальної адгезії (FAK), інгібітори PI3K, інгібітори AKT та інгібітори mTOR.

Наступні приклади призначені для додаткової ілюстрації даного винаходу й не повинні тлумачитися жодним чином як такі, що обмежують обсяг даного винаходу.

Усі спектри ^{1}H-ЯМР визначали у вказаних розчинниках, і хімічні зсуви наведені у δ одиницях зсуву в бік слабкого поля відносно внутрішнього стандарту тетраметилсилану (TMS), і константи міжпротонної взаємодії наведені у герцах (Гц).

Деякі з ілюстративних прикладів даного винаходу одержували відповідно до однієї або більше схем реакцій, описаних вище.

Далі даний винахід ілюструється наступними прикладами, які представлені лише як ілюстрації даного винаходу та не обмежують обсяг даного винаходу. Приклади, наведені нижче, демонструють процедури синтезу для одержання споріднених сполук. Фахівцям у даній галузі будуть зрозумілі певні модифікації та еквіваленти, які підлягають включенню в обсяг даного винаходу. Указані в описі патенти та заявки на патенти включені в даний документ за допомогою посилання.

Зазначення "або 1", "або 2" та "або 3" у структурних формулах позначає, що було виявлено, що хіральний центр є або R, або S, у цьому випадку абсолютна конфігурація не визначена.

Абревіатури

У даному документі можуть застосовуватися наступні абревіатури.

ACN = ацетонітрил

AcOH = оцтова кислота

AIBN = азобісізобутиронітрил

BINAP=2,2′-біс(дифенілфосфіно)-1,1′-бінафтил

BOP = гексафторфосфат бензотриазол-1-ілокситрис(диметиламіно)фосфонію

CAN = нітрат церію амонію

CCl_4 = тетрахлорметан

$CDCl_3$ = дейтерований хлороформ

CDI=1,1'-карбонілдіімідазол

DABCO=1,4-діазабіцикло[2.2. 2]октан

DAST = трифторид діетиламіносірки

dba = бензиліденацетон

DBU=1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен

DCC = дициклогексилкарбодіімід

DCE = дихлорметан

DCM = дихлорметан

DCM = дихлорметан

DDQ=2,3-дихлор-5,6-диціано-1,4-бензохінон

DEA = діетиламін

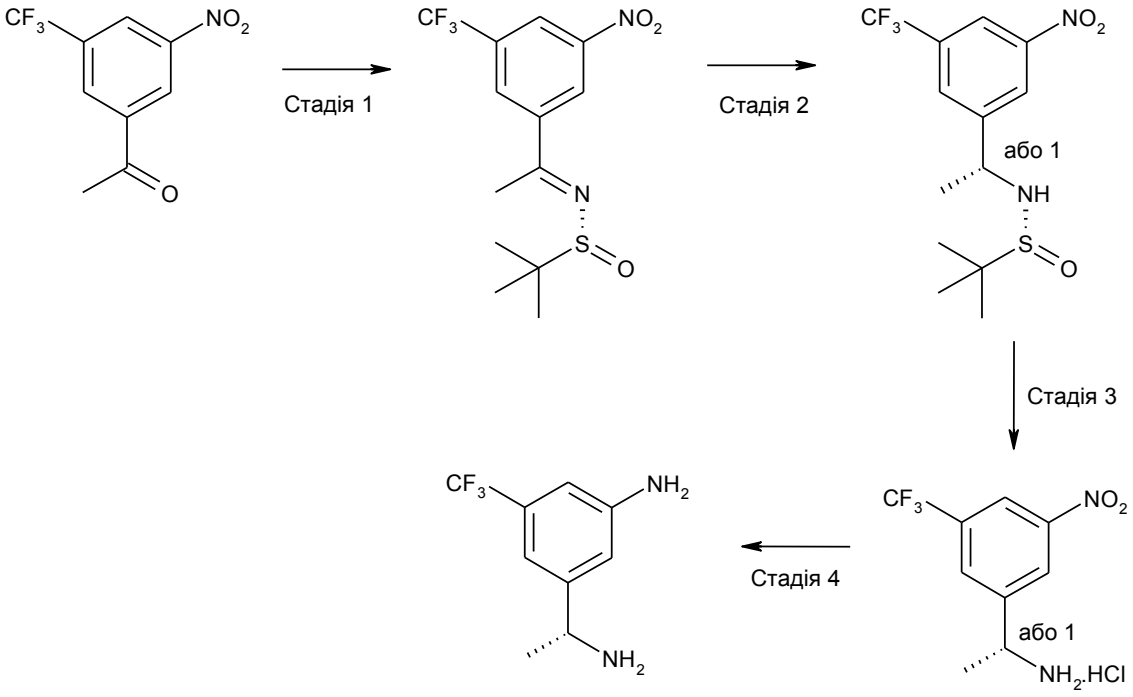
DEAD = діетилазодикарбоксилат

DIAD = діізопропілазодикарбоксилат

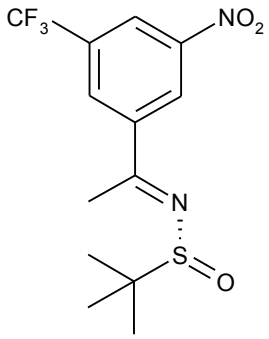
DIPEA = діізопропілетиламін

DMA = диметилацетамід
DMF=N, N-диметилформамід
DMS = диметилсульфід
DMSO = диметилсульфоксид
DMSO-d_6 = дейтерований диметилсульфоксид
EDC=1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіімід
HBTU=2-(1H-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфат
HEX = н-гексан
HOBt = гідроксибензотриазол
IPA=2-пропанол
LCMS = рідинна хроматографія з мас-спектрометрією
LiOH = гідроксид літію
Me = метил
MTBE = метил-трет-бутиловий етер
NaH = гідрид натрію
NBS = N-бромсукцинімід
NCS = N-хлорсукцинімід
NIS = N-йодсукцинімід
NMO = N-метилморфолін-н-оксид
NMP = N-метил-2-піролідинон
NMR = ядерний магнітний резонанс
Pd/C = паладій на вугіллі
$POCl_3$ = оксихлорид фосфору
Pd/C = платина на вугіллі
PyBop = бензотриазол-1-іл-окситрипіролідинофосфонію гексафторфосфат
pTsOH = п-толуолсульфонова кислота
к. т. = кімнатна температура
Rt = час утримання
TEA = триетиламін
THF = тетрагідрофуран
TPP = трифенілфосфін
TBAF = фторид тетрабутиламонію

Приклад 1. Одержання (R)-3-(1-аміноетил)-5-(трифторметил)аніліну



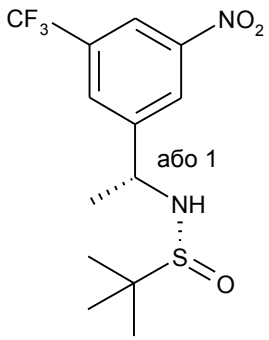
Стадія 1. (R)-2-Метил-N-(1-(3-нітро-5-(трифторметил)феніл)етиліден)пропан-2-сульфінамід



У перемішуваний розчин 1-(3-нітро-5-(трифторметил)феніл)етан-1-ону (60 г, 257 ммоль) у THF (600,0 мл) додавали (R)-2-метилпропан-2-сульфінамід (46,8 г, 386 ммоль) і тетраетоксититан (135 мл, 643 ммоль) за кімнатної температури й одержану реакційну суміш нагрівали до 80 °C протягом 5 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, гасили холодною водою (100 мл) та розбавляли етилацетатом (600 мл). Одержану суміш пропускали через шар целіту та шари розділяли. Органічний шар промивали сольовим розчином (200 мл), висушували над безводним Na_2SO_4 та випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії з одержанням указаної в заголовку сполуки (61 г, вихід 70,5 %).

MS(ES+) маса/заряд = 337,2 (M+1).

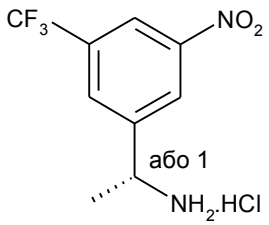
Стадія 2. (R)-2-Метил-N-((R/S)-1-(3-нітро-5-(трифторметил)феніл)етил)пропан-2-сульфінамід



У перемішуваний розчин (R, E)-2-метил-N-(1-(3-нітро-5-(трифторметил)феніл)етиліден)пропан-2-сульфінаміду (60,0 г, 178 ммоль) у THF (300,0 мл) та воді (6,0 мл) додавали $NaBH_4$ (13,50 г, 357 ммоль) при -78 °C. Реакційну суміш перемішували за тієї самої температури протягом 25 хв., гасили холодною водою та екстрагували етилацетатом (3×200,0 мл). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином (100,0 мл), висушували над безводним Na_2SO_4 та концентрували. Неочищений матеріал (діастереомерну суміш) очищали з використанням флеш-хроматографії з одержанням указаної в заголовку сполуки у вигляді основного продукту (40 г, вихід 66,3 %).

MS(ES+) маса/заряд = 339,1 (M+1).

Стадія 3. Гідрохлорид (R/S)-1-(3-нітро-5-(трифторметил)феніл)етан-1-аміну

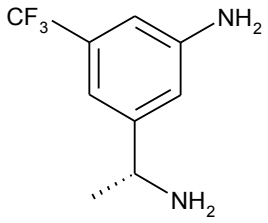


У перемішуваний розчин (R/S)-2-метил-N-((R)-1-(3-нітро-5-(трифторметил)феніл)етил)пропан-2-сульфінаміду (30,0 г, 89 ммоль) у DCM (100,0 мл)

додавали 4 М HCl в діоксані (222,0 мл, 887 ммоль) і перемішували за кімнатної температури протягом 30 хв. Розчинник видаляли за зниженого тиску з одержанням твердої сполуки. Додавали діетиловий етер (200,0 мл) і перемішували протягом 15 хв., осаджену тверду речовину фільтрували, висушували під вакуумом з одержанням указаної в заголовку сполуки (21,2 г, вихід 88 %).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,92 (s, 2H), 8,80 (t, J=1,9 Гц, 1H), 8,53–8,47 (m, 2H), 4,83–4,69 (m, 1H), 1,60 (d, J=6,7 Гц, 3H).

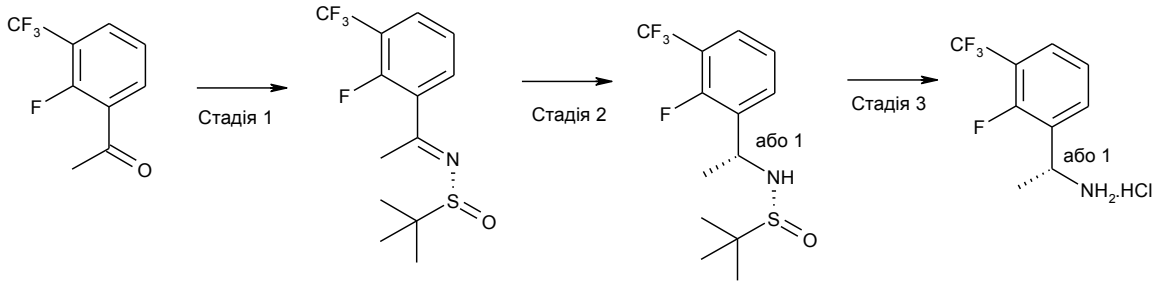
Стадія 4. (R)-3-(1-Аміноетил)-5-(трифторметил)анілін



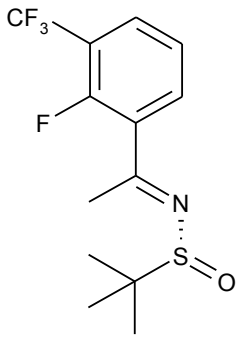
Гідрохлорид (R/S)-1-(3-нітро-5-(трифторметил)феніл)етан-1-аміну (12 г, 44,3 ммоль) завантажували в змішувач Парра, який містить MeOH (300,0 мл), й обережно додавали Pd-C (0,944 г, 8,87 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 3 год. в атмосфері водню під тиском (40 фунтів/кв. дюйм). Реакційну суміш фільтрували через шар целіту. Фільтрат концентрували під вакуумом і підвищували основність залишку насич. розчином бікарбонату натрію. Бікарбонатний шар екстрагували за допомогою DCM (150,0 мл x 3). Органічний шар висушували над безводним Na_2SO_4 та концентрували за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки (8,5 г, вихід 95 %). Хіральність сполуки підтверджували як "R" за допомогою експерименту VCD.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 6,85–6,77 (m, 2H), 6,70–6,65 (m, 1H), 5,46 (s, 2H), 3,92–3,83 (m, 1H), 1,20 (d, J=6,6 Гц, 3H).

Приклад 2. Одержання гідрохлориду (R/S)-1-(2-фтор-3-(трифторметил)феніл)етан-1-аміну



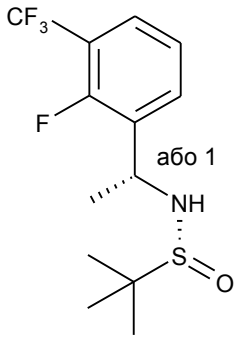
Стадія 1. (R)-N-(1-(2-Фтор-3-(трифторметил)феніл)етиліден)-2-метилпропан-2-сульфінамід



Указану в заголовку сполуку синтезували з 1-(2-фтор-3-(трифторметил)феніл)етан-1-ону (комерційного), дотримуючись аналогічного протоколу реакції, як описано в стадії 1 прикладу 1 (14,1 г, вихід 85 %).

^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,90–7,84 (m, 1H), 7,76–7,71 (m, 1H), 7,34–7,29 (m, 1H), 2,82 (d, J=3,6 Гц, 3H), 1,34 (s, 9H).

Стадія 2. (R/S)-N-((R)-1-(2-Фтор-3-(трифторметил)феніл)етил)-2-метилпропан-2-Сульфінамід

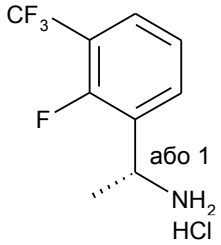


Указану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки стадії 1, дотримуючись аналогічного протоколу реакції, як описано в стадії 2 прикладу 1 (5,30 г, вихід 70 %). Її одержували як основний ізомер.

MS(ES+) маса/заряд = 312,34 (M+1).

(T_{ret} (хв.) = 1,88, елюювали як другий пік)

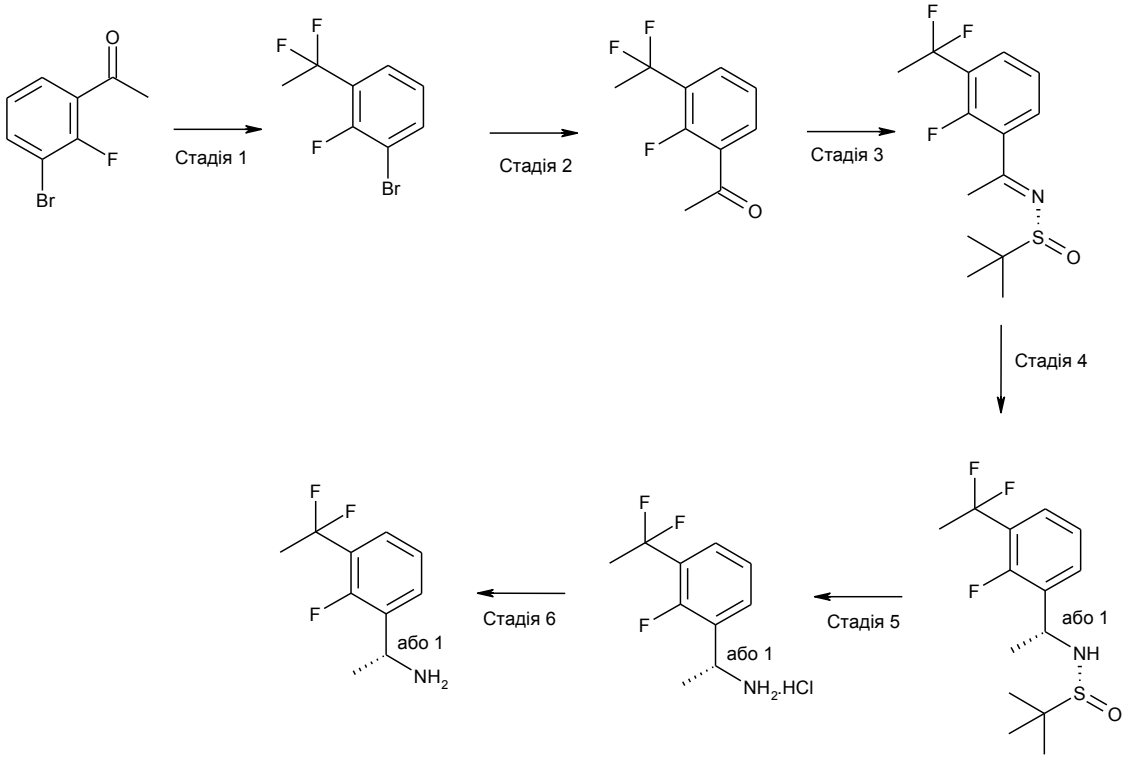
Стадія 3. Гідрохлорид (R/S)-1-(2-фтор-3-(трифторметил)феніл)етан-1-аміну



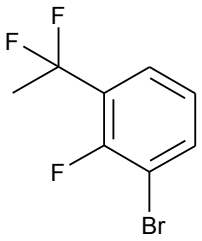
Указану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки стадії 2, дотримуючись аналогічного протоколу реакції, як описано в стадії 3 прикладу 1 (3,40 г, вихід 82 %).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,84 (s, 2H), 8,17–8,08 (m, 1H), 7,87–7,78 (m, 1H), 7,58–7,48 (m, 1H), 4,76–4,61 (m, 1H), 1,58 (d, J=6,8 Гц, 3H).

Приклад 3. Одержання (R/S)-1-(3-(1,1-дифторетил)-2-фторфеніл)етан-1-аміну



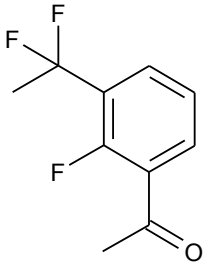
Стадія 1. 1-Бром-3-(1,1-дифторетил)-2-фторбензол



У перемішуваний розчин 1-(3-бром-2-фторфеніл)етан-1-ону (3,50 г, 16,13 ммоль) у DCM (35,0 мл) додавали DAST (17,0 мл, 129 ммоль) і нагрівали до 50 °C протягом 48 год. Реакційну суміш повільно гасили в льодяній воді і потім підвищували її основність насич. розчином $NaHCO_3$. Водний шар екстрагували етилацетатом (100,0 мл x 2). Об'єднаний органічний шар промивали водою, сольовим розчином, висушували над безводним Na_2SO_4 та концентрували за зниженого тиску. Одержаний неочищений залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії в градієнті гексан-етилацетат з одержанням указаної в заголовку сполуки (3,0 г, вихід 78 %) у вигляді безбарвного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,69–7,60 (m, 1H), 7,55–7,47 (m, 1H), 7,15–7,07 (m, 1H), 2,03–2,08 (m, 3H).

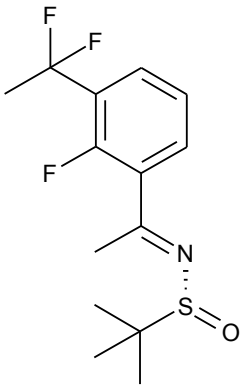
Стадія 2. 1-(3-(1,1-Дифторетил)-2-фторфеніл)етан-1-он



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 1, дотримуючись аналогічного протоколу реакції, як описано в Bulletin of the Chemical Society of Japan, 1987, vol. 60, # 2, p. 767-768 (2,0 г, вихід 79 %).

MS(ES+) маса/заряд = 202,14 (M+).

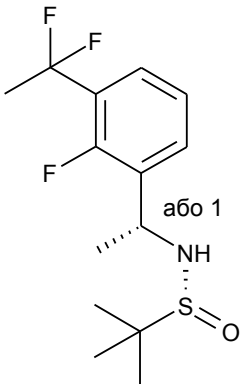
Стадія 3. (R)-N-(1-(3-(1,1-Дифторетил)-2-фторфеніл)етиліден)-2-метилпропан-2-сульфінамід



Указану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки стадії 2, дотримуючись аналогічного протоколу реакції, як описано в стадії 1 прикладу 1 (2,10 г, вихід 73 %).

MS(ES+) маса/заряд = 306,2 (M+1).

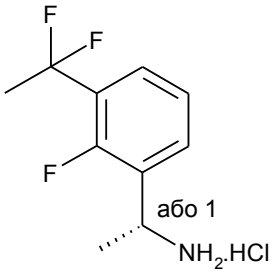
Стадія 4. (R/S)-N-((R)-1-(3-(1,1-Дифторетил)-2-фторфеніл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінамід



Указану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки стадії 3, дотримуючись аналогічного протоколу реакції, як описано в стадії 2 прикладу 1 (1,60 г, вихід 79 %).

MS(ES+) маса/заряд = 308,34 (M+1).

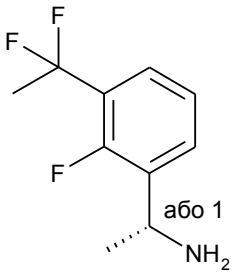
Стадія 5. Гідрохлорид (R/S)-1-(3-(1,1-дифторетил)-2-фторфеніл)етан-1-аміну



Указану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки стадії 4, дотримуючись аналогічного протоколу реакції, як описано в стадії 3 прикладу 1 (1,2 г, вихід 92 %).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,80 (s, 2H), 7,92–7,80 (m, 1H), 7,68–7,58 (m, 1H), 7,42 (t, J=7,8 Гц, 1H), 4,74–4,62 (m, 1H), 2,03 (t, J=19,2 Гц, 3H), 1,56 (d, J=6,8 Гц, 3H).

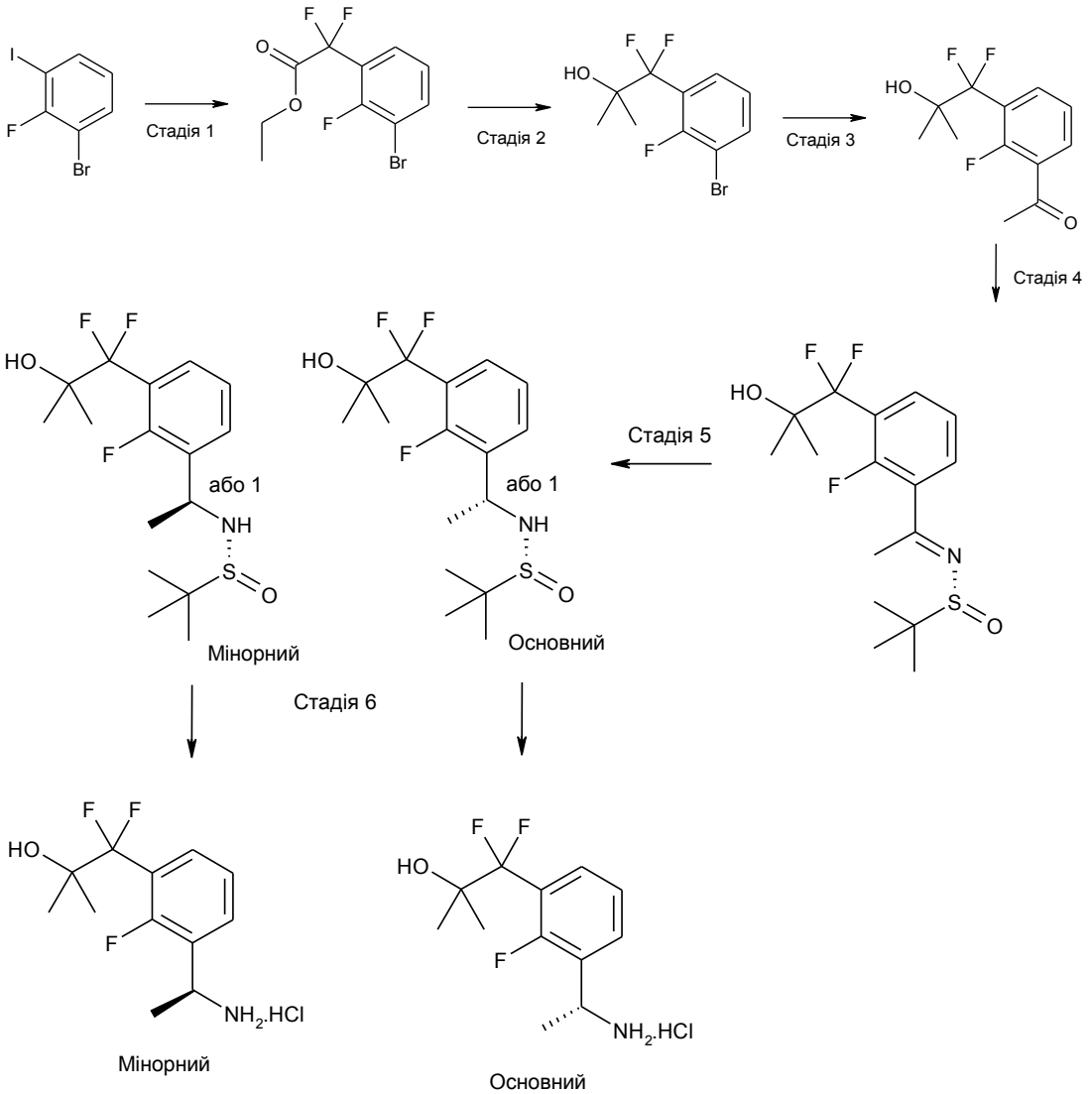
Стадія 6. (R/S)-1-(3-(1,1-Дифторетил)-2-фторфеніл)етан-1-амін



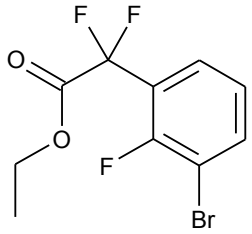
У перемішуваний розчин гідрохлориду (R/S)-1-(3-(1,1-дифторетил)-2-фторфеніл)етан-1-аміну (0,150 г, 0,626 ммоль) у DCM (10,0 мл) додавали насичений розчин $NaHCO_3$ та перемішували протягом 5 хв. за кімнатної температури. Водний шар екстрагували за допомогою DCM (20,0 мл x 2), органічний шар висушували над безводним Na_2SO_4 та концентрували з одержанням указаної в заголовку сполуки (неочищена) (0,110 г, вихід 86 %).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,78–7,69 (m, 1H), 7,46–7,37 (m, 1H), 7,27 (t, J=7,7 Гц, 1H), 4,31 (q, J=6,6 Гц, 1H), 2,05–1,98 (m, 4H), 1,26 (d, J=6,6 Гц, 3H).

Приклад 4. Одержання гідрохлориду (R)-1-(3-(1-аміноетил)-2-фторфеніл)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-олу та гідрохлориду (S)-1-(3-(1-аміноетил)-2-фторфеніл)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-олу



Стадія 1. Етил-2-(3-бром-2-фторфеніл)-2,2-дифторацетат

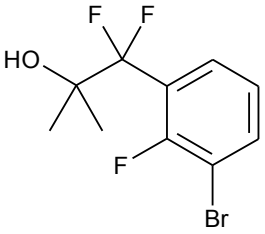


У перемішуваний розчин етил-2-бром-2,2-дифторацетату (69,1 г, 341 ммоль) у DMSO (200,0 мл) додавали порошок міді (21,65 г, 341 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 30 хв. із наступним додаванням 1-бром-2-фтор-3-йодбензолу (41,0 г, 136 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 70 °C протягом 2 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, гасили водою (400,0 мл) і фільтрували через шар целіту. Шар целіту промивали діетиловим етером (400,0 мл). Органічний шар відокремлювали, висушували над безводним Na_2SO_4 та концентрували за зниженого тиску. Неочищений залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії в градієнті гексан-етилацетат з одержанням указаної в заголовку сполуки (24,1 г, вихід 59,5 %) у вигляді безбарвного масла.

MS(ES+) маса/заряд = 297,90 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,77–7,70 (m, 1H), 7,65–7,59 (m, 1H), 7,21–7,15 (m, 1H), 4,39 (q, J=7,1 Гц, 2H), 1,36 (t, J=7,1 Гц, 3H).

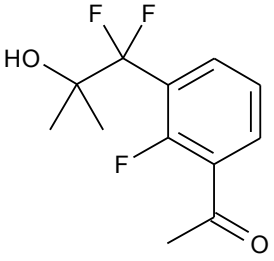
Стадія 2. 1-(3-Бром-2-фторфеніл)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ол



У перемішуваний розчин етил-2-(3-бром-2-фторфеніл)-2,2-дифторацетату (10,0 г, 33,7 ммоль) у THF (100,0 мл) додавали по краплях бромід метилмагнію в діетиловому етері (3 М, 33,7 мл, 101,0 ммоль) при 0 °C і реакційну суміш перемішували за тієї самої температури протягом 30 хв. Реакційну суміш гасили насиченим водним розчином NH_4Cl та екстрагували діетиловим етером (100,0 мл). Органічний шар відокремлювали, висушували над безводним Na_2SO_4 та концентрували за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії в градієнті гексан-етилацетат з одержанням указаної в заголовку сполуки (9,2 г, вихід 97 %) у вигляді безбарвного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,89–7,84 (m, 1H), 7,50–7,44 (m, 1H), 7,30–7,23 (m, 1H), 5,43 (s, 1H), 1,21 (s, 3H), 1,20 (s, 3H).

Стадія 3. 1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етан-1-он

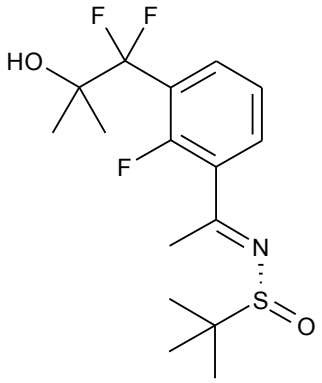


У перемішуваний розчин 1-(3-бром-2-фторфеніл)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-олу (12,5 г, 44,2 ммоль) у толуолі (150,0 мл) додавали трибутил(1-етоксивініл)станан (19,14 г, 53,0 ммоль), TEA (15,39 мл, 110 ммоль) і реакційну суміш продували за допомогою N_2 протягом 10 хв. Додавали $PdCl_2(PPh_3)_2$ (1,24 г, 1,766 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 100 °C протягом 16 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та фільтрували

через шар целіту. Фільтрат випарювали за зниженого тиску з одержанням 11,5 г неочищеного продукту. Неочищений продукт як такий розчиняли в THF (50,0 мл) та до нього додавали суміш HCl:вода (1:1) (3,0 мл) при 0 °C. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 15 хв. Реакційну суміш нейтралізували насиченим $NaHCO_3$ (5,0 мл) та екстрагували етилацетатом (100,0 мл x 3). Органічний шар відокремлювали, висушували над безводним Na_2SO_4 та концентрували за зниженого тиску. Одержаний неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії в градієнті гексан-етилацетат з одержанням указаної в заголовку сполуки (8,8 г, вихід 81 %) у вигляді маслянистої сполуки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,99–7,94 (m, 1H), 7,69–7,63 (m, 1H), 7,34–7,29 (m, 1H), 2,68 (d, J=5,3 Гц, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,38 (s, 3H).

Стадія 4. (R)-N-(1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етиліден)-2-метилпропан-2-сульфінамід

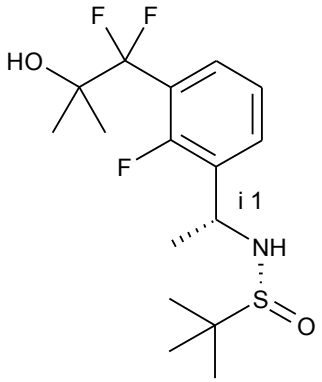


У перемішуваний розчин 1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етан-1-ону (8,7 г, 35,3 ммоль) у THF (100,0 мл) додавали (R)-2-метилпропан-2-сульфінамід (6,42 г, 53,0 ммоль) та ізопропоксид титану(IV) (25,9 мл, 88 ммоль) за кімнатної температури. Одержану реакційну суміш нагрівали при 100 °C протягом 16 год. Реакційну суміш гасили льодяною водою (100,0 мл) і розбавляли етилацетатом (100,0 мл). Суміш фільтрували через шар целіту. Органічний шар фільтрату розділяли, висушували над безводним Na_2SO_4 та концентрували за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії з використанням градієнта гексан-етилацетат з одержанням указаної в заголовку сполуки (8,9 г, вихід 72,1 %).

MS(ES+) маса/заряд = 350,28 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,78–7,70 (m, 1H), 7,62–7,54 (m, 1H), 7,41–7,34 (m, 1H), 5,40 (s, 1H), 2,82–2,75 (m, 3H), 1,22 (s, 15H).

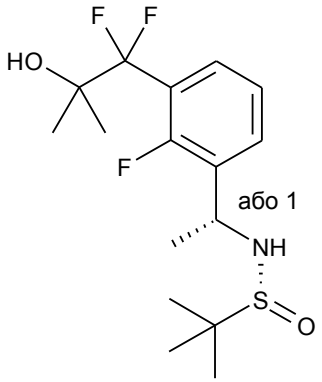
Стадія 5. (R&S)-(R)-N-(1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінамід



У перемішуваний розчин (R)-N-(1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етиліден)-2-метилпропан-2-сульфінаміду (8,7 г, 24,90 ммоль) у THF (90,0 мл) додавали $NaBH_4$ (1,13 г, 29,9 ммоль) при 0 °C. Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 1 год. Реакційну суміш розбавляли водою (100 мл) та екстрагували етилацетатом (100,0 мл x 3). Органічний шар відокремлювали, висушували над безводним

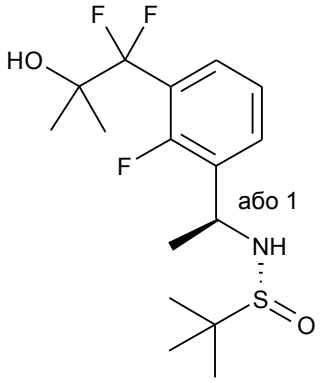
Na_2SO_4 та концентрували за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії в градієнті гексан-етилацетат з одержанням указаної в заголовку сполуки у вигляді суміші діастереомерів. Два діастереомери розділяли за допомогою препаративної HPLC.

a. (R)-N-((R/S)-1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінамід (вихід 42,3 %, основний ізомер).



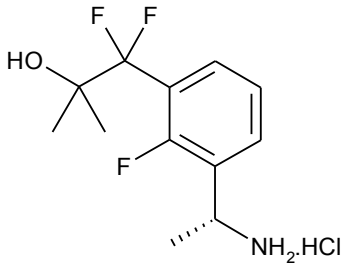
^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,70–7,64 (m, 1H), 7,37–7,31 (m, 1H), 7,30–7,24 (m, 1H), 5,84 (d, J=7,7 Гц, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,74–4,62 (m, 1H), 1,40 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,20 (bs, 6H), 1,10 (s, 9H).

b. (R)-N-((S/R)-1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінамід (вихід 15 %, мінорний ізомер).



^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,63–7,57 (m, 1H), 7,38–7,31 (m, 1H), 7,30–7,23 (m, 1H), 5,50 (d, J=6,0 Гц, 1H), 5,34 (s, 1H), 4,78–4,64 (m, 1H), 1,49 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,20 (bs, 6H), 1,10 (s, 9H).

Стадія 6a. Гідрохлорид (R)-1-(3-(1-аміноетил)-2-фторфеніл)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-олу

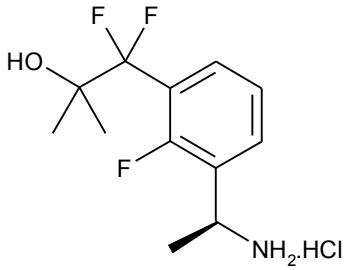


У перемішуваний розчин (R)-N-((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінаміду (стадія 5a, 3,65 г, 10,39 ммоль) у DCM (30,0 мл) додавали 4 M HCl у діоксані (12,98 мл, 51,9 ммоль) при 0 °C. Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 30 хв. Розчинник випарювали та залишок кристалізували з діетилового етеру з одержанням указаної в заголовку сполуки (2,7 г, вихід

92,0 %) у вигляді білої твердої речовини. Хіральність сполуки підтверджували як "R" за допомогою рентгеноструктурної кристалографії.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,73–8,67 (m, 2H), 7,87–7,80 (m, 1H), 7,51–7,44 (m, 1H), 7,42–7,35 (m, 1H), 5,48–5,36 (m, 1H), 4,70–4,58 (m, 1H), 1,54 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,22 (bs, 6H).

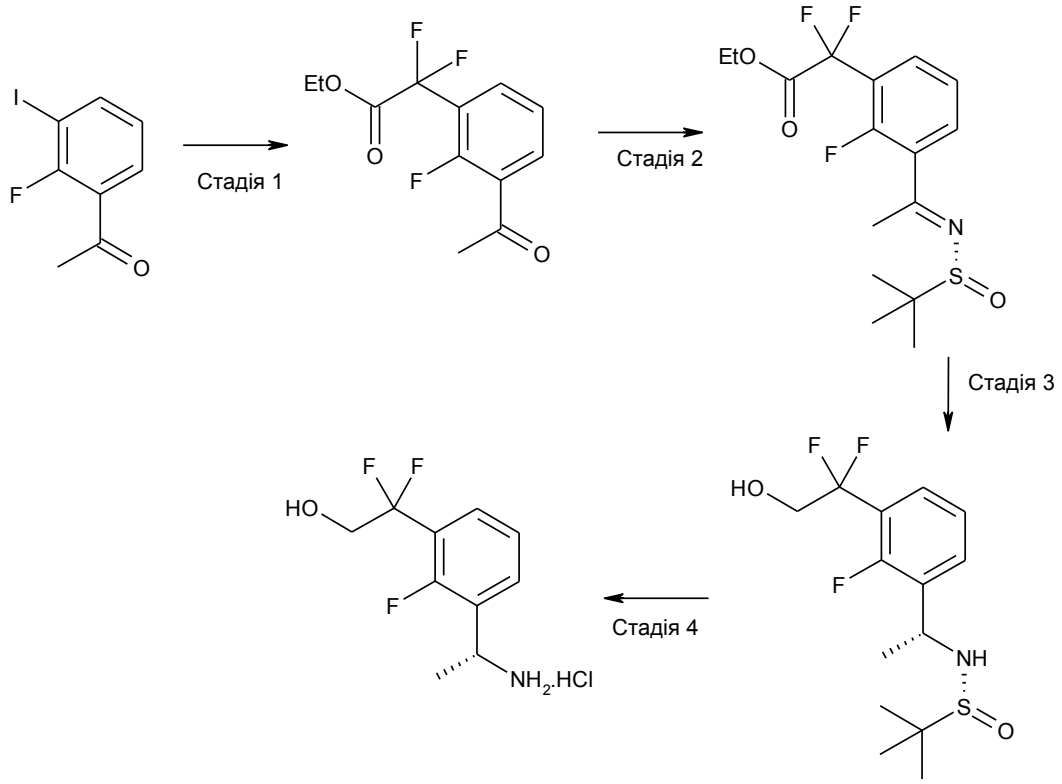
Стадія 6b. Гідрохлорид (S)-1-(3-(1-аміноетил)-2-фторфеніл)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-олу



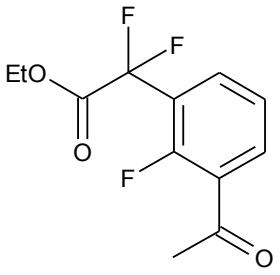
Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 5 "b" з використанням аналогічного протоколу, указаного в стадії 6a прикладу 4 (вихід 90 %). Хіральність сполуки підтверджували як "S" за допомогою експерименту VCD.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,78–8,71 (m, 2H), 7,88–7,81 (m, 1H), 7,51–7,44 (m, 1H), 7,41–7,35 (m, 1H), 4,72–4,57 (m, 1H), 1,54 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,22 (bs, 6H).

Приклад 5. Одержання гідрохлориду (R)-2-(3-(1-аміноетил)-2-фторфеніл)-2,2-дифторетан-1-олу



Стадія 1. Етил-2-(3-ацетил-2-фторфеніл)-2,2-дифторацетат

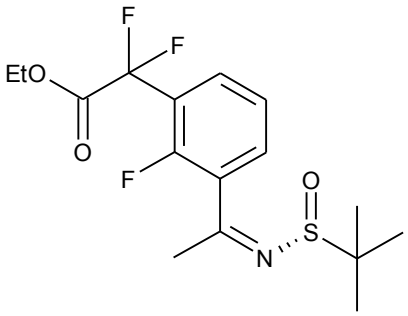


Указану в заголовку сполуку одержували з 1-(2-фтор-3-йодфеніл)етан-1-ону з використанням аналогічного протоколу, указаного в стадії 1 прикладу 4 (4,1 г, вихід 69,3 %).

MS(ES+) маса/заряд = 260,13.

^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ–d) δ 8,09–8,00 (m, 1H), 7,91–7,79 (m, 1H), 7,38 (t, J=7,9 Гц, 1H), 4,40 (q, J=7,0 Гц, 2H), 2,67 (d, J=5,1 Гц, 3H), 1,37 (t, J=7,1 Гц, 3H).

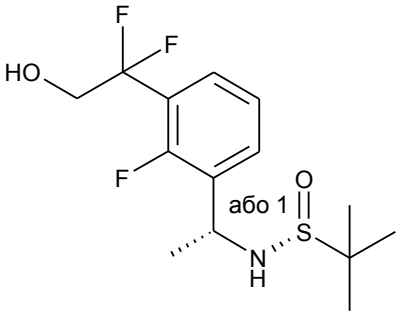
Стадія 2. Етил-(R)-2-(3-(1-((трет-бутилсульфініл)іміно)етил)-2-фторфеніл)-2,2-дифторацетат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 1 з використанням аналогічного протоколу, указаного в стадії 4 прикладу 4 (0,52 г, вихід 74 %).

MS(ES+) маса/заряд = 264,28.

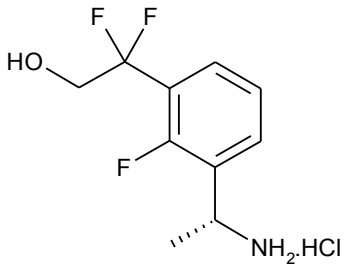
Стадія 3. (R)-N-((R/S)-1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідроксиетил)-2-фторфеніл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінамід



Указану в заголовку сполуку як основний ізомер одержували з проміжної сполуки стадії 2 з використанням аналогічного протоколу, указаного в стадії 5 прикладу 4 (0,41 г, вихід 92 %).

MS(ES+) маса/заряд = 324,08 (M+1).

Стадія 4. Гідрохлорид (R)-2-(3-(1-аміноетил)-2-фторфеніл)-2,2-дифторетан-1-олу

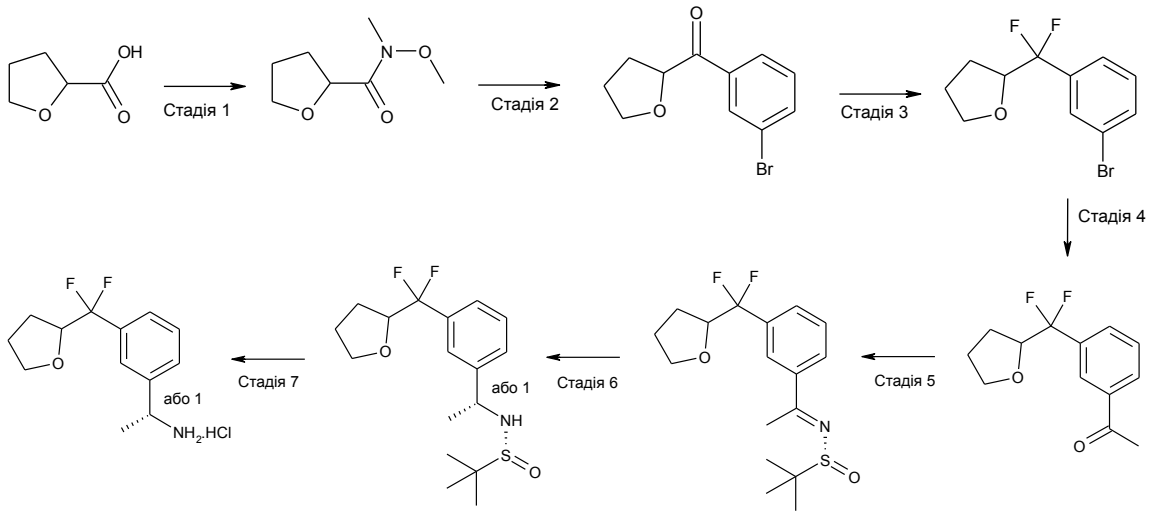


Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 3 з використанням аналогічного протоколу, указаного в стадії 3 прикладу 1 (0,055 г, вихід 81 %).

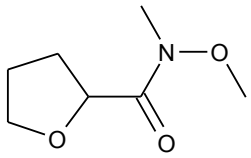
Хіральність сполуки підтверджували як "R" за допомогою експерименту VCD.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,60 (bs, 2H), 7,86–7,80 (m, 1H), 7,63–7,56 (m, 1H) 7,42 (t, J=7,8 Гц, 1H), 4,73–4,62 (m, 1H), 3,94 (t, J=14,3 Гц, 2H), 1,54 (d, J=6,8 Гц, 3H).

Приклад 6. Одержання гідрохлориду (1R/S)-1-(3-(дифтор(тетрагідрофуран-2-іл)метил)феніл)етан-1-аміну



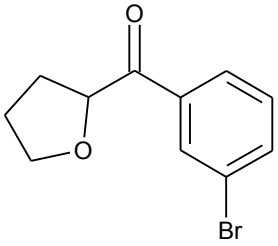
Стадія 1. N-Метокси-N-метилтетрагідрофуран-2-карбоксамід



У перемішуваний розчин тетрагідрофуран-2-карбонової кислоти (6,0 г, 51,7 ммоль), гідрохлориду N, O-диметилгідроксиламіну (10,08 г, 103 ммоль) і HATU (23,5 г, 62,0 ммоль) у DMF (100,0 мл) додавали DIPEA (22,5 мл, 129 ммоль) та реакційну суміш перемішували протягом 16 год. за кімнатної температури. Реакційну суміш гасили водою й екстрагували етилацетатом (2×50,0 мл). Об'єднаний органічний шар промивали водою, висушували над безводним Na_2SO_4 та концентрували за зниженого тиску з одержанням неочищеного продукту. Неочищену сполуку очищали за допомогою флеш-хроматографії з одержанням указаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла (6,0 г, вихід 72,9 %).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 4,73–4,66 (m, 1H), 3,84–3,74 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,66–3,59 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,18–3,12 (m, 1H), 2,13–2,06 (m, 1H), 1,88–1,82 (m, 1H).

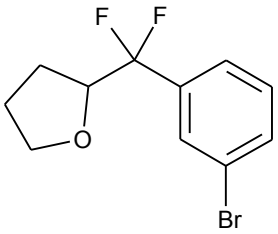
Стадія 2. (3-Бромфеніл)(тетрагідрофуран-2-іл)метанон



У перемішуваний розчин 1,3-дибромбензолу (6,4 мл, 53,4 ммоль) у THF (50,0 мл) повільно додавали nBuLi (21,3 мл, 53,4 ммоль) при -78 °C та перемішували протягом 30 хв. при -78 °C. Повільно додавали розчин N-метокси-N-метилтетрагідрофуран-2-карбоксаміду (5,0 г, 31,4 ммоль) у THF (30,0 мл) при -78 °C. Реакційну суміш повільно нагрівали до кімнатної температури протягом 1 год. Реакційну суміш гасили насиченим розчином хлориду амонію та екстрагували етилацетатом (2×50,0 мл). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над безводним Na_2SO_4 та концентрували за зниженого тиску з одержанням неочищеної сполуки. Неочищену сполуку очищали за допомогою флеш-хроматографії з одержанням указаної в заголовку сполуки (2,0 г, вихід 24,96 %).

MS(ES+) маса/заряд = 159,13 (M+).

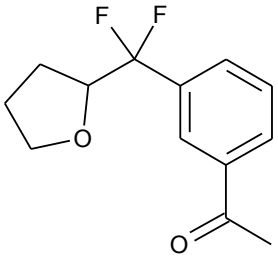
Стадія 3. 2-((3-Бромфеніл)дифторметил)тетрагідрофуран



Перемішуваний розчин (3-бромфеніл)(тетрагідрофуран-2-іл)метанону (2,0 г, 7,84 ммоль) і DAST (10,36 мл, 78 ммоль) нагрівали при 50 °C протягом 18 год. Реакційну суміш повільно гасили в льодяній воді та потім підвищували основність за допомогою NaHCO3. Її екстрагували етилацетатом (2×30,0 мл). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над безводним Na_2SO_4 та концентрували за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії в градієнті етилацетат-гексан з одержанням указаної в заголовку сполуки (1,50 г, вихід 69,0 %)

^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,70 (s, 1H), 7,62–7,57 (m, 1H), 7,51–7,46 (m, 1H), 7,36–7,30 (m, 1H), 4,38–4,27 (m, 1H), 3,89–3,82 (m, 2H), 2,12–2,02 (m, 2H), 1,94–1,82 (m, 2H).

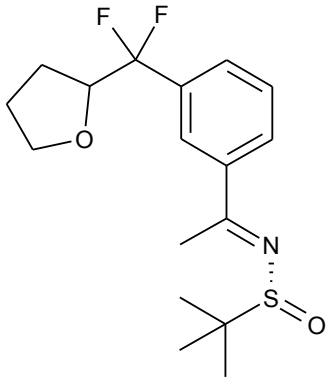
Стадія 4. 1-(3-(Дифтор(тетрагідрофуран-2-іл)метил)феніл)етан-1-он



Указану в заголовку сполуку синтезували з використанням проміжної сполуки стадії 3, дотримуючись аналогічного протоколу реакції, як описано в стадії 3 прикладу 4 (вихід 30 %)

^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,15–8,12 (m, 1H), 8,08–8,04 (m, 1H), 7,79–7,74 (m, 1H), 7,60–7,54 (m, 1H), 4,42–4,31 (m, 1H), 3,88–3,81 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,14–2,05 (m, 2H), 1,93–1,83 (m, 2H).

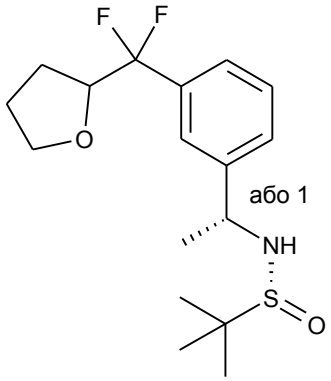
Стадія 5. (R)-N-(1-(3-(Дифтор(тетрагідрофуран-2-іл)метил)феніл)етиліден)-2-метилпропан-2-сульфінамід



Указану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки стадії 4, дотримуючись аналогічного протоколу реакції, як описано в стадії 4 прикладу 4 (1,10 г, вихід 64 %).

MS(ES+) маса/заряд = 344,34 (M+1).

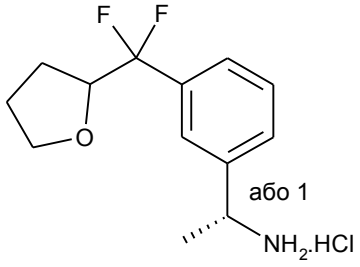
Стадія 6. (R)-N-((1R/S)-1-(3-(Дифтор(тетрагідрофуран-2-іл)метил)феніл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінамід



Указану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки стадії 5, дотримуючись аналогічного протоколу реакції, як описано в стадії 5 прикладу 4 (0,9 г, вихід 89 %).

MS(ES+) маса/заряд = 346,2 (M+1).

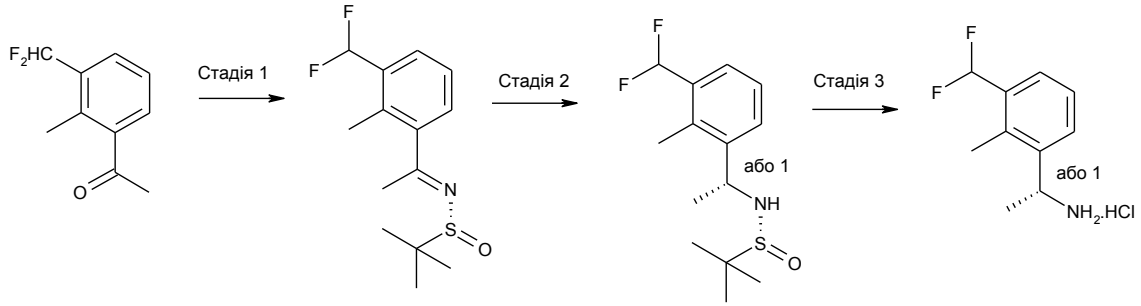
Стадія 7. Гідрохлорид (R/S)-1-(3-(дифтор(тетрагідрофуран-2-іл)метил)феніл)етан-1-аміну



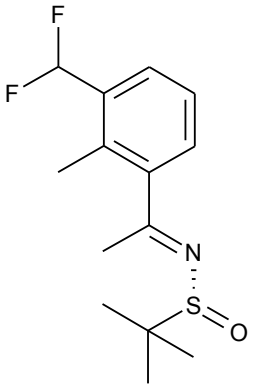
Указану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки стадії 6, дотримуючись аналогічного протоколу реакції, як описано в стадії 6 прикладу 4 (0,65 г, вихід 90 %).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,55 (s, 2H), 7,73–7,63 (m, 2H), 7,58–7,51 (m, 2H), 4,53–4,37 (m, 2H), 3,78–3,65 (m, 2H), 2,05–1,89 (m, 2H), 1,88–1,64 (m, 3H), 1,52 (d, J=6,8 Гц, 3H).

Приклад 7. Одержання гідрохлориду (R/S)-1-(3-(дифторметил)-2-метилфеніл)етан-1-аміну



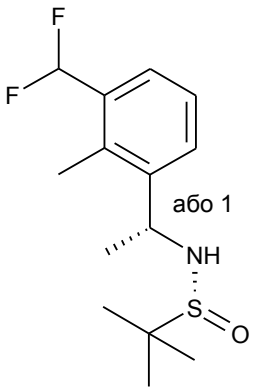
Стадія 1. (R)-N-(1-(3-(Дифторметил)-2-метилфеніл)етиліден)-2-метилпропан-2-сульфінамід



Указану в заголовку сполуку синтезували з 1-(3-(дифторметил)-2-метилфеніл)етан-1-ону, одержаного з використанням способу, указаного в Journal of Medicinal Chemistry 2018, vol 61, #12, p.5235-5244., дотримуючись аналогічного протоколу реакції, як описано в стадії 4 прикладу 4 (3,05 г, вихід 67,4 %).

MS(ES+) маса/заряд = 288,2 (M+1).

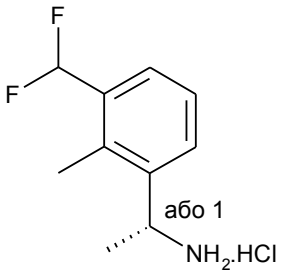
Стадія 2. (R)-N-((R/S)-1-(3-(Дифторметил)-2-метилфеніл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінамід



Указану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки стадії 1, дотримуючись аналогічного протоколу реакції, як описано в стадії 5 прикладу 4 (1,1 г, вихід 36,4 %), необх. ізомер t_{ret} хв. = 1,77.

^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,57 (dd, J=7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,49 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,34 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,82 (t, J=55,4 Гц, 1H), 4,91-4,89 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,52 (d, J=6,5 Гц, 3H), 1,26 (s, 9H).

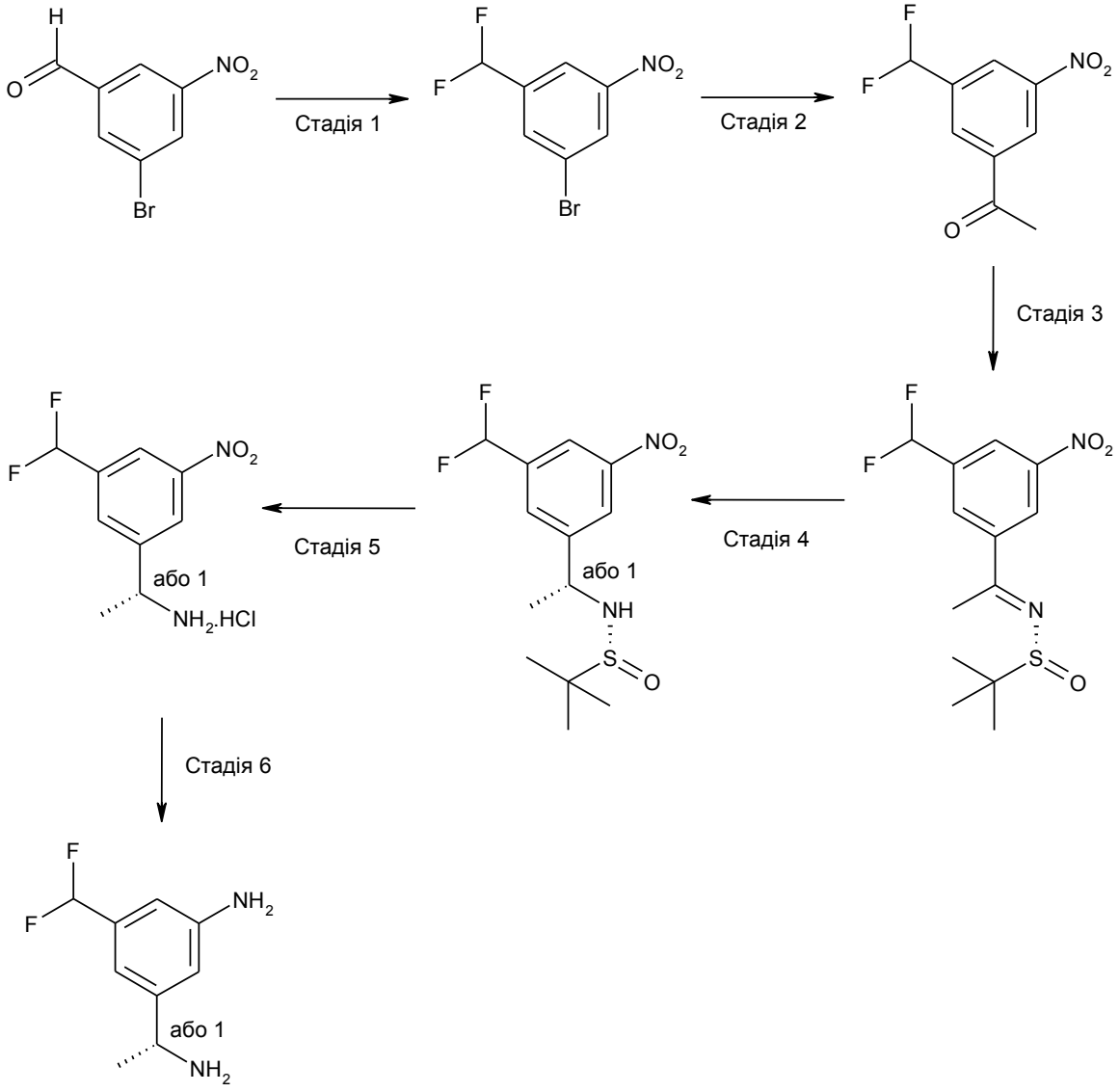
Стадія 3. Гідрохлорид (R/S)-1-(3-(дифторметил)-2-метилфеніл)етан-1-аміну



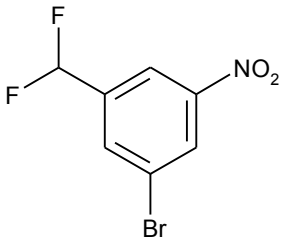
Указану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки стадії 2, дотримуючись аналогічного протоколу реакції, як описано в стадії 3 прикладу 1 (0,45 г, вихід 67,0 %).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,51 (s, 2H), 7,77 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,55 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,45 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,32 (J=54,7 Гц, 1H), 4,73-4,62 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,49 (d, J=6,7 Гц, 3H).

Приклад 8. Одержання (R/S)-3-(1-аміноетил)-5-(дифторметил)аніліну



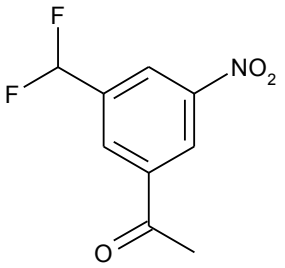
Стадія 1. 1-Бром-3-(дифторметил)-5-нітробензол



У перемішуваний розчин 3-бром-5-нітробензальдегіду (35,0 г, 152,0 ммоль), розчиненого в DCM (350,0 мл), додавали по краплях DAST (101,0 мл, 761,0 ммоль) при 0 °C і забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури і продовжували перемішування протягом 18 год. Реакційну суміш виливали на лід та екстрагували за допомогою DCM (400,0 мл). Об'єднаний органічний шар промивали водою (500,0 мл x 2), сольовим розчином і висушували над безводним Na_2SO_4. Видалення розчинника забезпечило одержання неочищеного продукту. Неочищену сполуку очищали за допомогою флеш-хроматографії з використанням градієнта гексан-етилацетат з одержанням указаної в заголовку сполуки (36,0 г, вихід 94 %).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,59-8,57 (m, 1H), 8,42-8,39 (m, 1H), 8,31-8,28 (m, 1H), 7,20 (t, J=55,0 Гц, 1H).

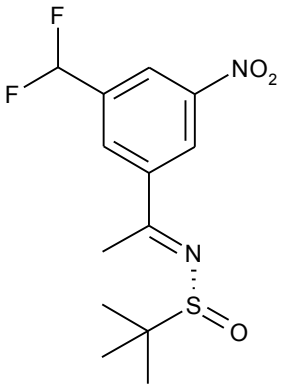
Стадія 2. 1-(3-(Дифторметил)-5-нітрофеніл)етан-1-он



Указану в заголовку сполуку синтезували з використанням проміжної сполуки стадії 1, дотримуючись аналогічного протоколу реакції, як описано в стадії 3 прикладу 4 (кільк.: 2,2 г, вихід 55 %).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,78-8,76 (m, 1H), 8,66-8,63 (m, 1H), 8,55-8,53 (m, 1H), 7,27 (t, J=55 Гц, 1H), 2,74 (s, 3H).

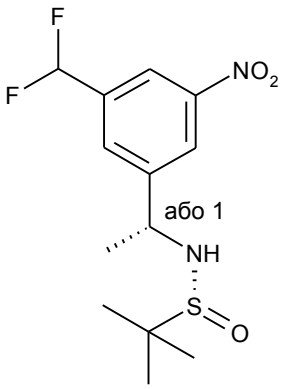
Стадія 3. (R)-N-(1-(3-(Дифторметил)-5-нітрофеніл)етиліден)-2-метилпропан-2-сульфінамід



Указану в заголовку сполуку синтезували з використанням проміжної сполуки стадії 2 та дотримуючись аналогічного протоколу реакції, як описано в стадії 4 прикладу 4.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,76-8,74 (m, 1H), 8,57-8,54 (m, 1H), 8,49-8,46 (m, 1H), 7,30 (t, J=55,1 Гц, 1H), 2,84 (s, 3H), 1,26 (s, 9H).

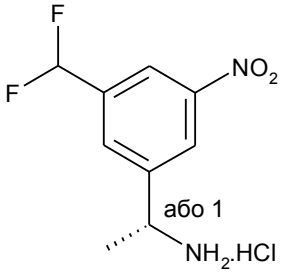
Стадія 4. (R)-N-((R/S)-1-(3-(Дифторметил)-5-нітрофеніл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінамід



Указану в заголовку сполуку синтезували з використанням проміжної сполуки стадії 3, дотримуючись аналогічного протоколу реакції, як описано в стадії 5 прикладу 4 (1,85 г, вихід 55 %).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,53-8,51 (m, 1H), 8,29-8,31 (m, 1H), 8,12-8,10 (m, 1H), 7,22 (t, J=55,3 Гц, 1H), 6,05 (d, J=8,3 Гц, 1H), 4,70-4,58 (m, 1H), 1,45 (d, J=6,9 Гц, 3H), 1,14 (s, 9H).

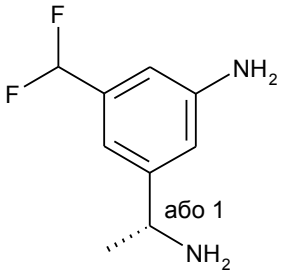
Стадія 5. Гідрохлорид (R/S)-1-(3-(дифторметил)-5-нітрофеніл)етан-1-аміну



Указану в заголовку сполуку синтезували з використанням проміжної сполуки стадії 4, дотримуючись аналогічного протоколу реакції, як описано в стадії 6 прикладу 4.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,89 (s, 2H), 8,69-8,66 (m, 1H), 8,45-8,41 (m, 1H), 8,30-8,28 (m, 1H), 7,26 (t, J=55,1 Гц, 1H), 4,75-4,66 (m, 1H), 1,58 (d, J=6,8 Гц, 3H).

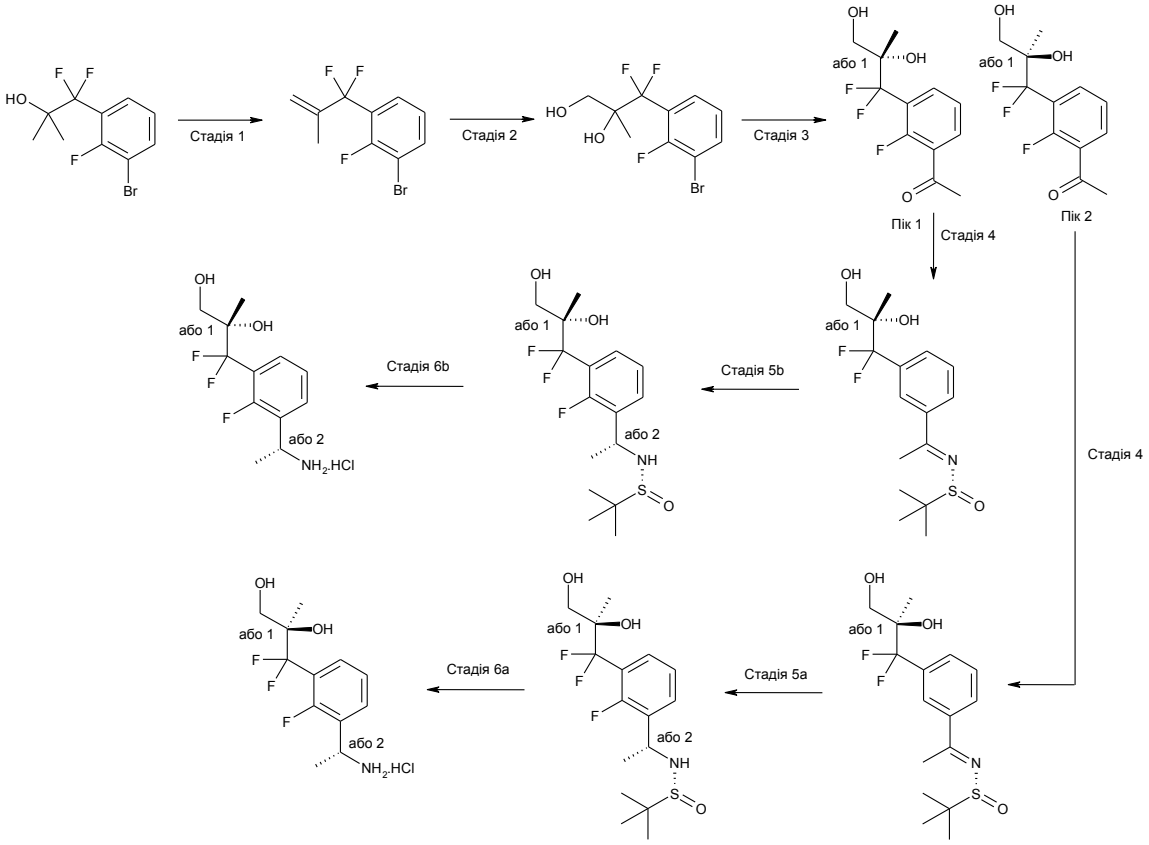
Стадія 6. (R/S)-3-(1-Аміноетил)-5-(дифторметил)анілін



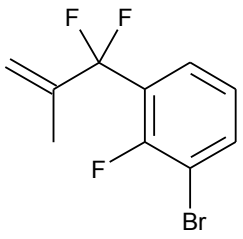
Указану в заголовку сполуку синтезували з використанням проміжної сполуки стадії 5, дотримуючись аналогічного протоколу реакції, як описано в стадії 6 прикладу 3 (0,5 г, вихід 98 %), у вигляді неочищеної твердої речовини.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 6,80 (t, J=55 Гц, 1H), 6,71-6,67 (m, 2H), 6,57-6,54 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,91-3,83 (m, 1H), 1,92-1,71 (m, 2H), 1,20 (d, J=6,5 Гц, 3H).

Приклад 9. Синтез гідрохлориду (R&S)-3-(3-((R&S)-1-аміноетил)-2-фторфеніл)-3,3-дифтор-2-метилпропан-1,2-діолу



Стадія 1. 1-Бром-3-(1,1-дифтор-2-метилаліл)-2-фторбензол

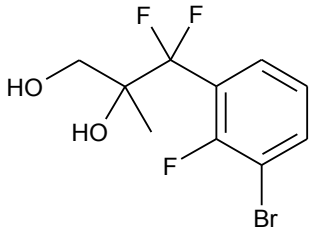


У перемішуваний розчин 1-(3-бром-2-фторфеніл)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-олу (12,5 г, 44,2 ммоль) у DCM (130,0 мл) додавали сульфуран Мартіна (29,7 г, 44,2 ммоль) за кімнатної температури. Реакційну суміш перемішували за тієї самої температури протягом 30 хв. Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску та одержаний неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії з градієнтним елююванням (0-2 %) етилацетат:н-гексан з одержанням указаної в заголовку сполуки (8,1 г, вихід 69,2 %) у вигляді безбарвної рідини.

MS(ES+) маса/заряд = 264,10 (M+).

^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,72-7,64 (m, 1H), 7,55-7,47 (m, 1H), 7,17-7,08 (m, 1H), 5,36-5,21 (m, 2H), 1,91-1,84 (m, 3H).

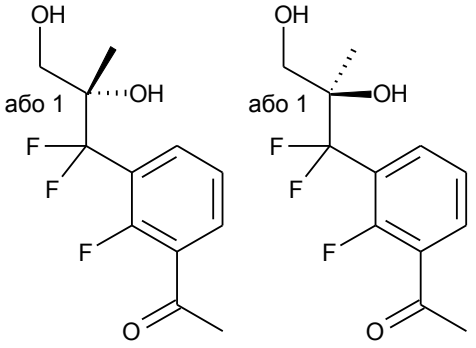
Стадія 2. 3-(3-Бром-2-фторфеніл)-3,3-дифтор-2-метилпропан-1,2-діол



У перемішуваний розчин 1-бром-3-(1,1-дифтор-2-метилаліл)-2-фторбензолу (7,0 г, 26,4 ммоль) в ацетоні (60,0 мл) та воді (15,0 мл) додавали N-оксид N-метилморфоліну (6,19 г, 52,8 ммоль) і дигідрат осмату калію (0,584 г, 1,584 ммоль) за кімнатної температури. Реакційну суміш перемішували за тієї самої температури протягом 24 год. Реакційну суміш розбавляли холодною водою (70,0 мл) та сполуку екстрагували етилацетатом (70,0 мл x 3). Органічний шар відокремлювали, висушували над безводним Na_2SO_4 та концентрували за зниженого тиску. Одержаний неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії з градієнтним елююванням (0-60 %) етилацетату в н-гексані з одержанням указаної в заголовку сполуки (6,7 г, вихід 85 %) у вигляді коричневої рідини.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,90-7,79 (m, 1H), 7,54-7,42 (m, 1H), 7,31-7,20 (m, 1H), 4,07-3,98 (m, 1H), 3,57-3,55 (m, 1H), 3,46-3,40 (m, 1H), 3,38-3,30 (m, 1H), 1,18 (s, 3H).

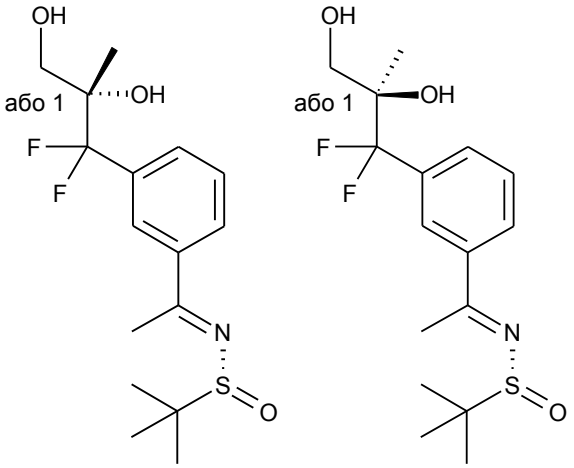
Стадія 3. (S/R)-1-(3-(1,1-Дифтор-2,3-дигідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етан-1-он (пік 1) та (R/S)-1-(3-(1,1-дифтор-2,3-дигідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етан-1-он (пік 2)



Указані в заголовку сполуки синтезували, дотримуючись аналогічного протоколу реакції, як описано в стадії 3 одержання прикладу 4, з використанням 3-(3-бром-2-фторфеніл)-3,3-дифтор-2-метилпропан-1,2-діолу та додатково розділяли за допомогою хіральної хроматографії (інструментальний метод аналізу: MEOH_0.1 %DEA_100_B_1.0 ML _8MIN, швидкість потоку: 1,00 мл/хв.) з одержанням двох ізомерів у вигляді піка 1 (1,25 г, вихід 41 %) та піка 2 (1,35 г, вихід 45 %) відповідно.

Пік 1: ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,98-7,83 (m, 1H), 7,73-7,62 (m, 1H), 7,45-7,34 (m, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,74 (t, J=6,0 Гц, 1H), 3,52-3,36 (m, 2H), 2,59 (d, J=4,3 Гц, 3H), 1,21 (s, 3H). Хіральна чистота 99,93 % (RT 3,75). Пік 2: ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,95-7,84 (m, 1H), 7,72-7,64 (m, 1H), 7,44-7,35 (m, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,74 (t, J=6,1 Гц, 1H), 3,50-3,33 (m, 2H), 2,59 (d, J=4,3 Гц, 3H), 1,21 (s, 3H). Хіральна чистота 93,76 % (RT 4,28).

Стадія 4. (R)-N-(1-(3-((S/R)-1,1-Дифтор-2,3-дигідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етиліден)-2-метилпропан-2-сульфінамід (пік 1) та (R)-N-(1-(3-((R/S)-1,1-дифтор-2,3-дигідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етиліден)-2-метилпропан-2-сульфінамід (пік 2)



Указані в заголовку сполуки синтезували з проміжної сполуки стадії 3, дотримуючись аналогічного протоколу реакції, як описано в стадії 4 прикладу 4 (пік 1 та пік 2 відповідно). (Пік 1): (1,60 г, вихід 63 %).

MS(ES+) маса/заряд = 366,35 (M+1).

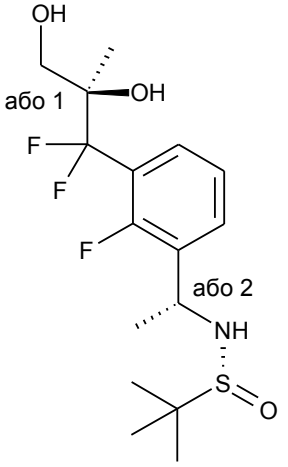
^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,79-7,68 (m, 1H), 7,64-7,55 (m, 1H), 7,42-7,32 (m, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,73 (t, J=6,0 Гц, 1H), 3,48-3,36 (m, 2H), 2,68 (d, J=2,5 Гц, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,08 (s, 9H).

(Пік 2): (1,80 г, вихід 71 %).

MS(ES+) маса/заряд = 366,35 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6)δ 7,78-7,68 (m, 1H), 7,63-7,54 (m, 1H), 7,42-7,31 (m, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,73 (t, J=6,0 Гц, 1H), 3,50-3,38 (m, 2H), 2,68 (d, J=2,6 Гц, 3H), 1,23 (s, 9H), 1,08 (s, 3H).

Стадія 5а. (R)-N-((R/S)-1-(3-((R/S)-1,1-Дифтор-2,3-дигідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінамід



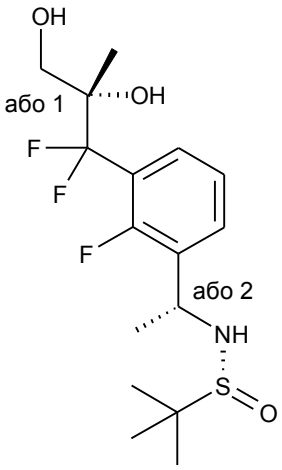
Указані в заголовку сполуки синтезували з проміжної сполуки стадії 4, дотримуючись аналогічного протоколу реакції, указаного в стадії 5 прикладу 4 (пік 1) (0,45 г, вихід 37 %).

(Основний ізомер піка 1):

MS(ES+) маса/заряд = 368,35 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,69-7,63 (m, 1H), 7,38-7,31 (m, 1H), 7,31-7,23 (m, 1H), 5,85 (d, J=7,7 Гц, 1H), 5,23 (s, 1H), 4,71-4,65 (m, 2H), 3,48-3,35 (m, 2H), 1,40 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,11 (s, 9H).

Стадія 5b. (R)-N-((R/S)-1-(3-((S/R)-1,1-Дифтор-2,3-дигідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінамід

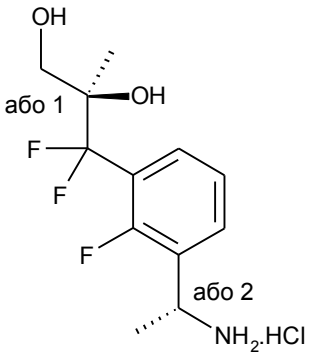


Указані в заголовку сполуки синтезували з проміжної сполуки стадії 4, дотримуючись аналогічного протоколу реакції, указаного в стадії 5 прикладу 4 (пік 2) (0,41 г, вихід 34 %) (основний ізомер піка 2):

MS(ES+) маса/заряд = 368,35 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,69-7,63 (m, 1H), 7,38-7,31 (m, 1H), 7,30-7,23 (m, 1H), 5,85 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,76-4,61 (m, 2H), 3,44-3,38 (m, 2H), 1,40 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,11 (s, 9H).

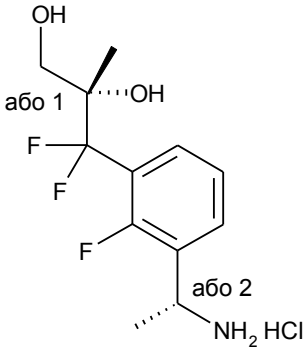
Стадія 6a. Гідрохлорид (R/S)-3-(3-((R/S)-1-аміноетил)-2-фторфеніл)-3,3-дифтор-2-метилпропан-1,2-діолу



Указані в заголовку сполуки синтезували з проміжної сполуки стадії 5a, дотримуючись аналогічного протоколу, як описано в стадії 6 прикладу 4 (основний ізомер піка 1) (0,42 г, вихід 94 %).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,62 (s, 2H), 7,84-7,76 (m, 1H), 7,52-7,45 (m, 1H), 7,41-7,34 (m, 1H), 5,43-5,21 (m, 1H), 4,30-4,10 (m, 1H), 4,08-3,94 (m, 1H), 3,46-3,37 (m, 2H), 1,53 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,20 (s, 3H), MS(ES+) маса/заряд = 264,15 (M+1).

Стадія 6b. Гідрохлорид (S/R)-3-(3-((S/R)-1-аміноетил)-2-фторфеніл)-3,3-дифтор-2-метилпропан-1,2-діолу

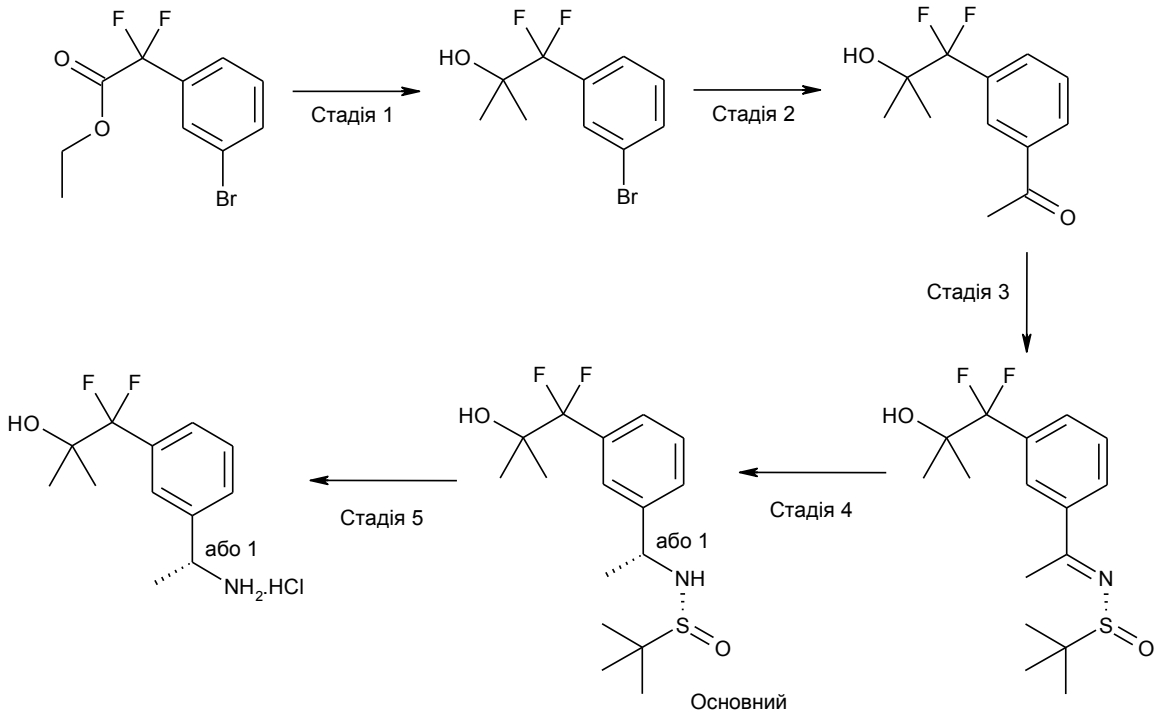


Указані в заголовку сполуки синтезували з проміжної сполуки стадії 5a, дотримуючись аналогічного протоколу, як описано в стадії 6 прикладу 4 (основний ізомер піка 2) (0,52 г, вихід 86 %).

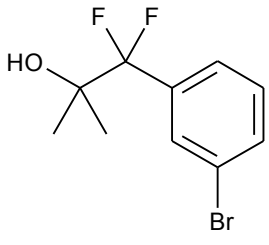
MS(ES+) маса/заряд = 364,15 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,60 (s, 2H), 7,81-7,74 (m, 1H), 7,53-7,45 (m, 1H), 7,41-7,33 (m, 1H), 5,37-5,28 (m, 1H), 4,76 (t, J=6,1 Гц, 1H), 4,73-4,61 (m, 1H), 3,49-3,35 (m, 2H), 1,53 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,20 (s, 3H).

Приклад 10. Гідрохлорид (R/S)-1-(3-(1-аміноетил)феніл)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-олу



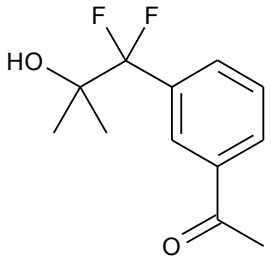
Стадія 1. 1-(3-Бромфеніл)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ол



Указані в заголовку сполуки синтезували з комерційно доступного етил-2-(3-бромфеніл)-2,2-дифторацетату (комерційний), дотримуючись аналогічного протоколу реакції, як описано в стадії 2 прикладу 4 (вихід 65 %).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,73-7,69 (m, 1H), 7,64-7,61 (m, 1H), 7,52-7,41 (m, 2H), 5,41 (s, 1H), 1,18 (s, 3H), 1,15 (s, 3H).

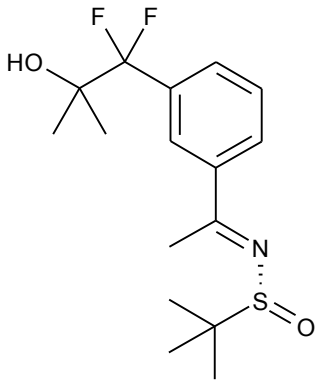
Стадія 2. 1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)феніл)етан-1-он



Указані в заголовку сполуки синтезували з проміжної сполуки стадії 1, дотримуючись аналогічного протоколу реакції, як описано в стадії 3 прикладу 4 (3,80 г, вихід 67 %)

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,13-8,07 (m, 1H), 8,04-7,99 (m, 1H), 7,76-7,72 (m, 1H), 7,67-7,60 (m, 1H), 5,41 (s, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,14 (s, 3H).

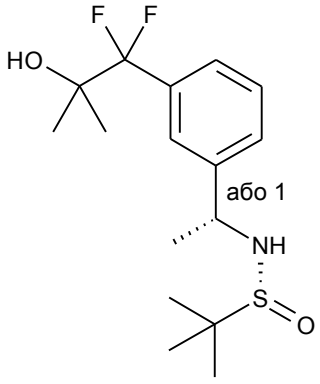
Стадія 3. (R)-N-(1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)феніл)етиліден)-2-метилпропан-2-сульфінамід



Указані в заголовку сполуки синтезували з проміжної сполуки стадії 2, дотримуючись аналогічного протоколу реакції, як описано в стадії 4 прикладу 4 (4,0 г, вихід 72,5 %).

MS(ES+) маса/заряд = 332,28 (M+1).

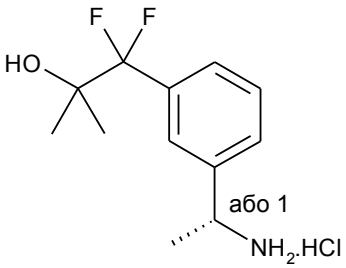
Стадія 4. (R/S)-2-Метил-N-((R/S)-1-(3-(1,1,2,2-тетрафтор-2-гідроксиетил)феніл)етил)пропан-2-сульфінамід



Указані в заголовку сполуки синтезували з проміжної сполуки стадії 3, дотримуючись аналогічного протоколу реакції, як описано в стадії 5 прикладу 4 (1,6 г, вихід 39,5 %)

MS(ES+) маса/заряд = 334,11 (M+1).

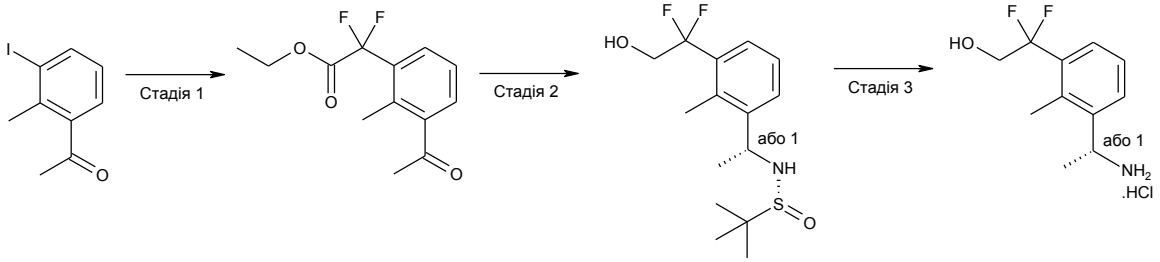
Стадія 5. Гідрохлорид (R/S)-1-(3-(1-аміноетил)феніл)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-олу



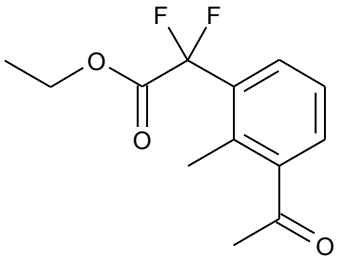
Указані в заголовку сполуки синтезували з проміжної сполуки стадії 4, дотримуючись аналогічного протоколу реакції, як описано в стадії 6 прикладу 4 (1,1 г, вихід 86 %)

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,68-8,53 (m, 3H), 7,69-7,64 (m, 1H), 7,63-7,59 (m, 1H), 7,55-7,45 (m, 2H), 5,32 (s, 1H), 4,57-4,38 (m, 1H), 1,53 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,22-1,13 (m, 6H).

Приклад 11. Гідрохлорид (R/S)-2-(3-(1-аміноетил)-2-метилфеніл)-2,2-дифторетан-1-олу



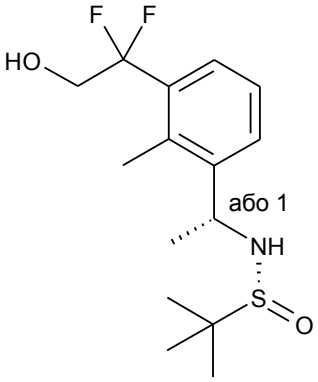
Стадія 1. Етил-2-(3-ацетил-2-метилфеніл)-2,2-дифторацетат



Указану в заголовку сполуку синтезували за допомогою використання 1-(3-йод-2-метилфеніл)етан-1-ону (комерційно доступний) та згідно з аналогічним протоколом реакції, як описано в стадії 3 прикладу 4 (11,5 г, вихід 90 %).

MS(ES+) маса/заряд = 257,2 (M+1).

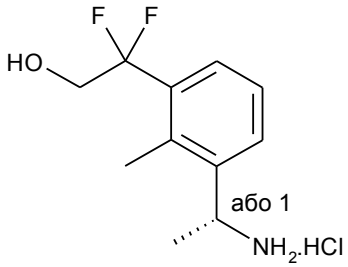
Стадія 2. (R/S)-N-((R)-1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідроксиетил)-2-метилфеніл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінамід



У перемішуваний розчин етил-2-(3-ацетил-2-метилфеніл)-2,2-дифторацетату (стадія 1, продукт прикладу 11) (10 г, 39,0 ммоль) додавали (R)-2-метилпропан-2-сульфінамід (5,20 г, 42,9 ммоль) у THF (100 мл) в атмосфері азоту та реакційну масу нагрівали до 80 °C протягом 16 год. Після повної витрати вихідного матеріалу забезпечували охолодження реакційної суміші до -78 °C із наступним додаванням борогідриду натрію (5,17 г, 137 ммоль), потім температуру суміші поступово підвищували до кімнатної температури. Реакційну суміш знову відстежували за допомогою TLC, яка показала повну витрату проміжного іміну, що утворився. Реакційну масу виливали в льодяну воду, потім в неї додавали етилацетат (200 мл) і перемішували протягом 30 мл. Утворену суспензію фільтрували, залишок промивали етилацетатом (50 мл x 3). Відокремлені два шари фільтрату та водний шар знову промивали етилацетатом (100 мл). Об'єднані органічні шари висушували над безводним Na_2SO_4 та концентрували за зниженого тиску з одержанням неочищеного продукту та його очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії з використанням елюенту 20 % EtOAc у гексані з одержанням указаної в заголовку сполуки (R)-N-((R/S)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідроксиетил)-2-метилфеніл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінаміду (2,5 г, вихід 20,06 %).

MS(ES+) маса/заряд = 320,03 (M+1).

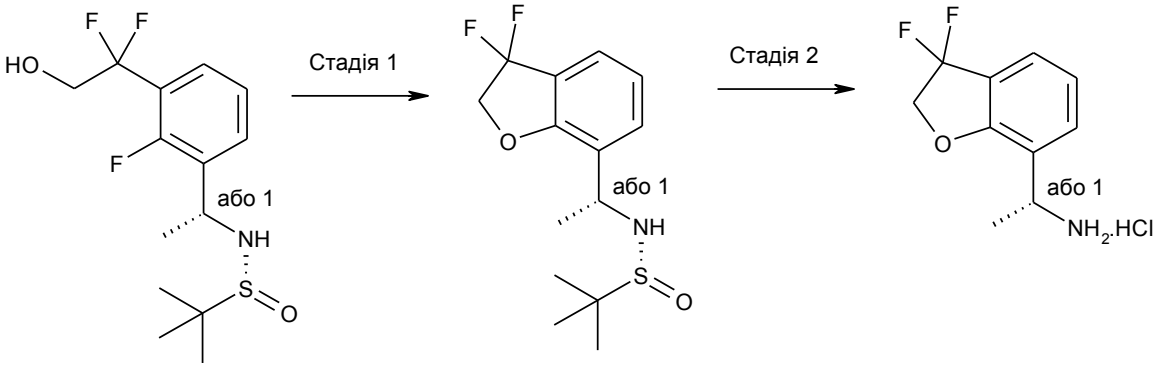
Стадія 3. Гідрохлорид (R/S)-2-(3-(1-аміноетил)-2-метилфеніл)-2,2-дифторетан-1-олу



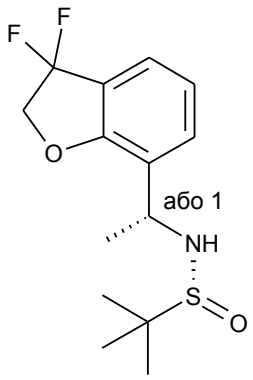
Указану в заголовку сполуку синтезували з використанням продукту проміжної сполуки 11 стадії 2 та дотримуючись аналогічного протоколу реакції, як описано в стадії 6 прикладу 4 (1,2 г, вихід 70 %).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,72-8,58 (m, 3H), 7,86-7,73 (m, 1H), 7,53-7,45 (m, 1H), 7,44-7,36 (m, 1H), 4,72-4,54 (m, 1H), 3,90 (t, J=14,5 Гц, 2H), 2,43-2,39 (m, 3H), 1,49-1,46 (m, 3H).

Приклад 12. -(R/S)-1-(3,3-Дифтор-2,3-дигідробензофуран-7-іл)етан-1-амін



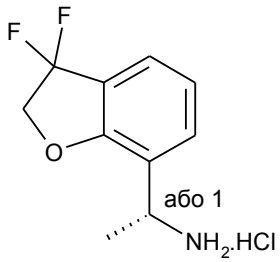
Стадія 1. (R)-N-((R/S)-1-(3,3-Дифтор-2,3-дигідробензофуран-7-іл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінамід



У перемішуваний розчин (R)-N-((R/S)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідроксиетил)-2-фторфеніл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінаміду (1,0 г, 3,09 ммоль) (продукт стадії 3 прикладу 5) у THF (5,0 мл) додавали 18-краун-6 (0,409 г, 1,546 ммоль) та карбонат цезію (3,02 г, 9,28 ммоль) в атмосфері азоту та реакційну масу нагрівали при 80 °C протягом 16 год. Реакційну суміш гасили водою й екстрагували етилацетатом (30,0 мл). Органічний шар відокремлювали, висушували над безводним Na_2SO_4 та концентрували за зниженого тиску з одержанням неочищеного залишку. Неочищений залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії з використанням елюенту 40-50 % етилацетат:н-гексан з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,69 г, 76 %).

MS(ES+) маса/заряд = 304,34 (M+1).

Стадія 2. (R/S)-1-(3,3-Дифтор-2,3-дигідробензофуран-7-іл)етан-1-амін

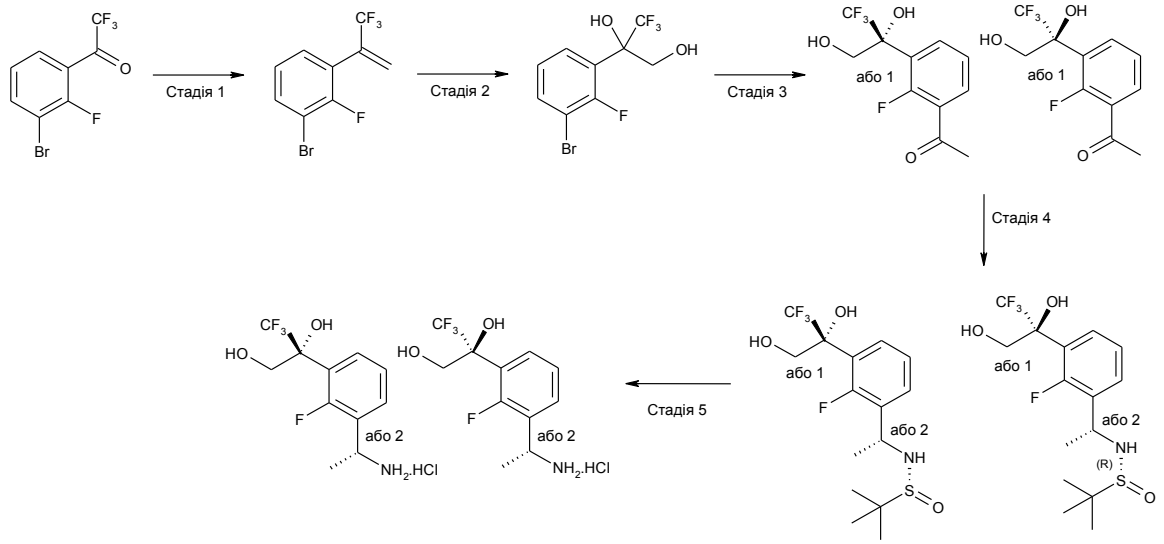


Указану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки стадії 1, дотримуючись аналогічного протоколу реакції, як описано в стадії 6 прикладу 4 (0,35 г, вихід 90 %).

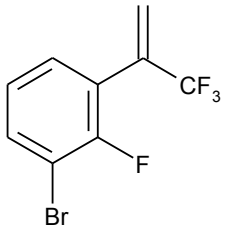
MS(ES+) маса/заряд = 198,18 (M+).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,60 (s, 2H), 7,80-7,73 (m, 1H), 7,73-7,63 (m, 1H), 7,22 (t, J=7,6 Гц, 1H), 4,95-4,81 (m, 2H), 4,55-4,50 (m, 1H), 1,53 (d, J=6,9 Гц, 3H).

Приклад 13. Синтез гідрохлориду (R/S)-2-(3-((S/R)-1-аміноетил)-2-фторфеніл)-3,3,3-трифторпропан-1,2-діолу



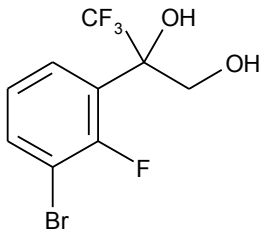
Стадія 1. 1-Бром-2-фтор-3-(3,3,3-трифторпроп-1-ен-2-іл)бензол



У перемішуваний розчин броміду метил-трифенілфосфонію (16,81 г, 47,0 ммоль) у THF (20,0 мл) додавали н-бутиллітій (18,07 мл, 45,2 ммоль) при 0 °C. Суміш перемішували при 0 °C протягом 10 хв. в атмосфері азоту. Реакційну суміш охолоджували до -78 °C та додавали по краплях розчин 1-(3-бром-2-фторфеніл)-2,2,2-трифторетан-1-ону (10,2 г, 37,6 ммоль) у THF (20,0 мл). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури та додатково перемішували протягом 1 год. Реакційну суміш гасили насич. розчином NH_4Cl (5,0 мл) та екстрагували етилацетатом (10,0 мл x 3). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином (5,0 мл), висушували над безводним Na_2SO_4 та концентрували з одержанням неочищеного залишку. Неочищений матеріал очищали за допомогою флеш-хроматографії з використанням елюенту 10-20 % етилацетат:н-гексан з одержанням указаної в заголовку сполуки (8,5 г, вихід 84 %).

MS(ES+) маса/заряд = 268,06, 270,06 (M, M+2).

Стадія 2. 2-(3-Бром-2-фторфеніл)-3,3,3-трифторпропан-1,2-діол



У перемішуваний розчин 1-бром-2-фтор-3-(3,3,3-трифторпроп-1-ен-2-іл)бензолу (8,2 г, 30,5 ммоль) в ацетоні (80,0 мл) та воді (20,0 мл) додавали 4-метилморфолін-N-оксид (7,14 г, 61,0 ммоль) та дигідрат осмату калію (0,674 г, 1,82 ммоль) за кімнатної температури. Одержану суміш перемішували за кімнатної температури протягом 24 год. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (100,0 мл) та промивали насич. розчином $NaHCO_3$. Органічний шар відокремлювали, висушували над безводним Na_2SO_4 та концентрували з одержанням

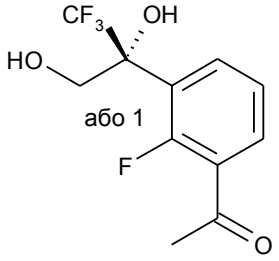
неочищеного продукту. Неочищену сполуку очищали за допомогою флеш-хроматографії з використанням елюенту 0-60 % етилацетату в н-гексані з одержанням указаної в заголовку сполуки (9,1 г, вихід 99 %).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,82-7,70 (m, 2H), 7,28-7,18 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,25 (t, J=5,7 Гц, 1H), 4,27-4,13 (m, 1H), 4,01-3,89 (m, 1H).

Стадія 3. (R&S)-1-(2-Фтор-3-(1,1,1-трифтор-2,3-дигідроксипропан-2-іл)феніл)етан-1-он

Указані в заголовку сполуки синтезували з проміжної сполуки стадії 2, дотримуючись аналогічного протоколу реакції, як описано в стадії 3 прикладу 4, та енантіомери розділяли за допомогою хіральної препаративної HPLC з використанням способу HPLC - хіральна HPLC, рухома фаза A Hex+0,1 % DEA, рухома фаза B: IPA-MeOH (1:1) + 0,1 % DEA.

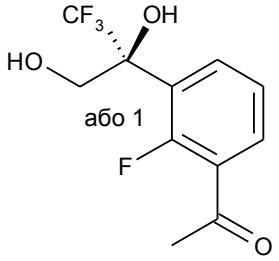
a. Пік 1: (R/S)-1-(2-фтор-3-(1,1,1-трифтор-2,3-дигідроксипропан-2-іл)феніл)етан-1-он



(Пік 1: 3,4 г, вихід 41 %, T_{ret} - 3,75 хв., хіральна чистота 99,62 %).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,05-7,94 (m, 1H), 7,86-7,78 (m, 1H), 7,38 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,30-4,10 (m, 1H), 4,08-3,94 (m, 1H), 2,58 (d, J=4,2 Гц, 3H).

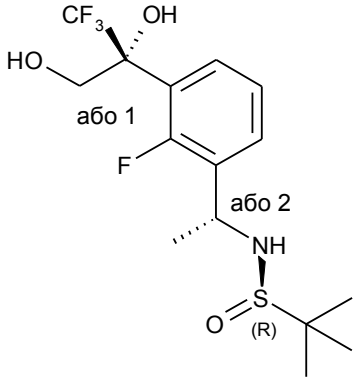
b. Пік 2: (S/R)-1-(2-фтор-3-(1,1,1-трифтор-2,3-дигідроксипропан-2-іл)феніл)етан-1-он



Пік 2: (3,4 г, вихід 41 %, T_{ret} - 4,73 хв., хіральна чистота: 99,85).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,05-7,94 (m, 1H), 7,86-7,75 (m, 1H), 7,38 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,26 (s, 1H), 4,30-4,10 (m, 1H), 4,08-3,94 (m, 1H), 2,58 (d, J=4,2 Гц, 3H).

Стадія 4a. (R)-N-((R/S)-1-(3-((R/S)-1,1-Дифтор-2,3-дигідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінамід



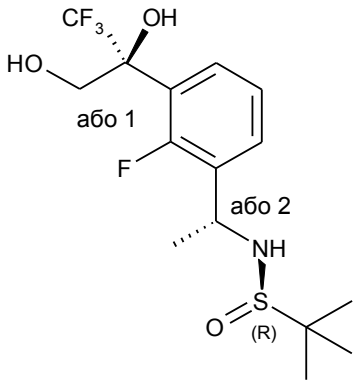
Указані в заголовки сполуки синтезували з проміжної сполуки стадії 3 (пік 1), дотримуючись аналогічного протоколу реакції, як описано в стадії 2 прикладу 11 (0,60 г, вихід 15,36 %). Основний ізомер переносили на наступну стадію.

MS(ES+) маса/заряд = 372,02 (M+1).

(Основний ізомер піка 1): ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 7,68-7,61 (m, 1H), 7,59-7,52 (m, 1H), 7,24 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,84 (d, J=7,2 Гц, 1H), 5,14 (t, J=5,9 Гц, 1H), 4,71-4,62 (m, 1H), 4,20-4,11 (m, 1H), 4,06-3,92 (m, 1H), 1,40 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,09 (s, 9H).

HPLC ацетонітрил-вода (9:1) + 0,1 % мурашиної кислоти T_{ret}: 1,47 хв.

Стадія 4b. (R)-N-((R/S)-1-(3-((S/R)-1,1-Дифтор-2,3-дигідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінамід



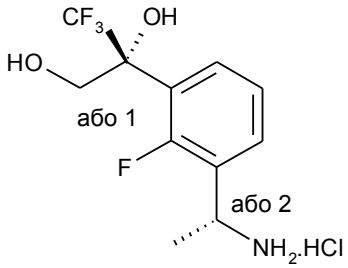
Указані в заголовку сполуки синтезували з проміжної сполуки піка 2 стадії 3, дотримуючись аналогічного протоколу реакції, як описано в стадії 2 прикладу 11 (0,90 г, вихід 23,04 %). Основний ізомер переносили на наступну стадію.

MS(ES+) маса/заряд = 372,04 (M+1).

(Основний ізомер піка 2): ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,67-7,61 (m, 1H), 7,59-7,53 (m, 1H), 7,24 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,79 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5,15 (t, J=5,9 Гц, 1H), 4,71-4,63 (m, 1H), 4,19-4,09 (m, 1H), 4,05-3,98 (m, 1H), 1,39 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,11 (s, 9H).

HPLC ацетонітрил-вода (9:1) + 0,1 % мурашиної кислоти T_{ret}: 1,56 хв.

Стадія 5a. Гідрохлорид (R/S)-3-(3-((R/S)-1-аміноетил)-2-фторфеніл)-3,3-дифтор-2-метилпропан-1,2-діолу

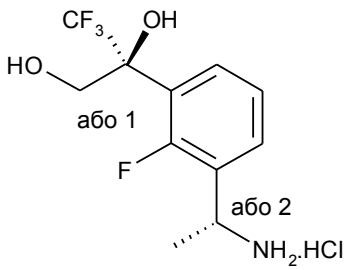


Указані в заголовку сполуки синтезували з використанням проміжної сполуки стадії 4a, дотримуючись аналогічного протоколу реакції, як описано в стадії 6 прикладу 4 (0,55 г, вихід 96 %).

MS(ES+) маса/заряд = 268,92 (M+1).

(Основний ізомер стадії 5a): ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,66 (bs, 3H), 7,81-7,75 (m, 1H), 7,74-7,69 (m, 1H), 7,35 (t, J=7,8 Гц, 1H), 4,69-4,55 (m, 1H), 4,25-4,16 (m, 1H), 4,05-3,95 (m, 1H), 3,57 (s, 2H), 1,52 (d, J=6,8 Гц, 3H).

Стадія 5b. Гідрохлорид (R/S)-3-(3-((S/R)-1-аміноетил)-2-фторфеніл)-3,3-дифтор-2-метилпропан-1,2-діолу

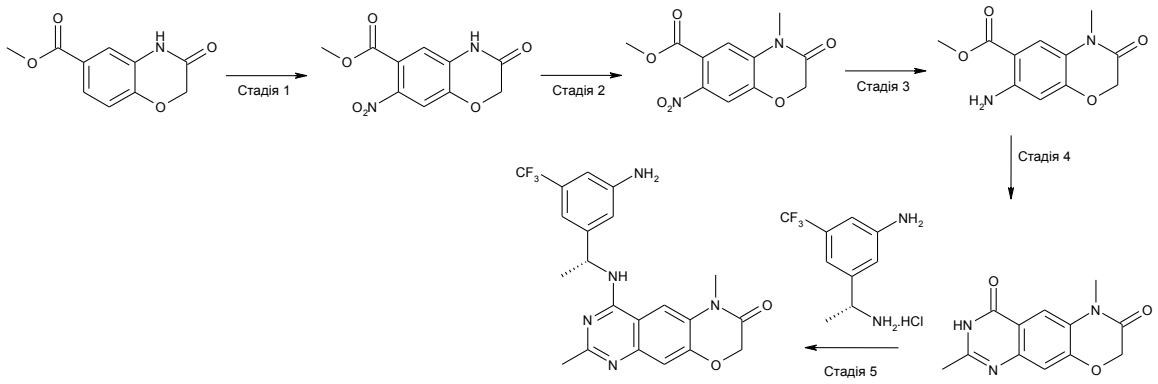


Указані в заголовку сполуки синтезували, дотримуючись аналогічного протоколу реакції, як описано в одержанні стадії 6 прикладу 4 з використанням стадії 4b (0,70 г, вихід 95 %).

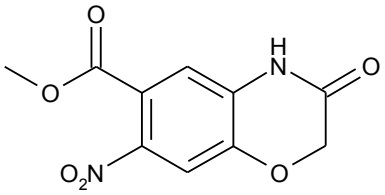
MS(ES+) маса/заряд = 268,91 (M+1).

(Основний ізомер стадії 5b): ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,82-7,73 (m, 1H), 7,68-7,62 (m, 1H), 7,38-7,31 (m, 1H), 4,68-4,57 (m, 1H), 4,21-4,15 (m, 1H), 4,04-3,98 (m, 1H), 3,57 (s, 2H), 1,51 (d, J=6,8 Гц, 3H).

Приклад 14. Одержання (R)-4-((1-(3-аміно-5-(трифторметил)феніл)етил)аміно)-2,6-диметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-ону (сполука 1)



Стадія 1. Метил-7-нітро-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-карбоксилат

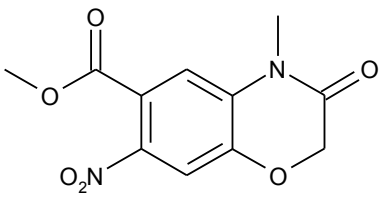


У перемішуваний розчин метил-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-карбоксилату (10,0 г, 48,3 ммоль) (Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2016, vol. 26, # 6, p. 1571 - 1575) в оцтовій кислоті (200,0 мл) повільно додавали димучу азотну кислоту (88,0 мл, 1931,0 ммоль) при 0 °C в інертній атмосфері. Реакційну суміш перемішували протягом 2 год. за тієї самої температури. Реакційну суміш виливали в льодяну воду (500,0 мл) та перемішували протягом 30 хв. Одержаний осад відфільтровували, промивали льодяною водою (500,0 мл) та висушували за зниженому тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки (12,0 г, 99,0 %) у вигляді білої твердої речовини.

GCMS маса/заряд = 252,14 (M+).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,32 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,82 (s, 3H).

Стадія 2. Метил-4-метил-7-нітро-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-карбоксилат



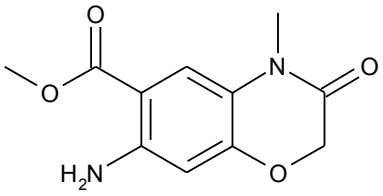
У перемішуваний розчин метил-7-нітро-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-карбоксилату (2,0 г, 7,93 ммоль) у DMF (20,0 мл) додавали K_2CO_3 (4,38 г, 31,7 ммоль), йодид калію (0,26 г, 1,586 ммоль) і йодметан (2,48 мл, 39,7 ммоль) та реакційну масу нагрівали при 50 °C протягом 16 год. Після завершення реакції реакційну суміш гасили у воді (100,0 мл) та екстрагували етилацетатом (150,0 мл), органічний шар промивали водою (100,0 мл), сольовим розчином (100,0 мл) і висушували над безводним Na_2SO_4, фільтрували та концентрували in vacuo з одержанням неочищеної сполуки. Цей неочищений залишок очищали за допомогою

флеш-хроматографії з використанням елюенту 0-30 % етилацетату в н-гексані з одержанням указаної в заголовку сполуки метил-4-метил-7-нітро-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-карбоксилату (1,6 г, вихід 76,0 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

GCMS маса/заряд = 266,05 (M+).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,74 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 4,87 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,34 (s, 3H).

Стадія 3. Метил-7-аміно-4-метил-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-карбоксилат

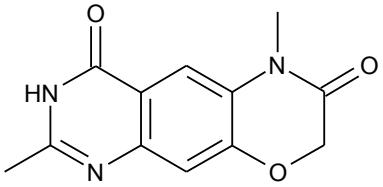


У суспензію метил-4-метил-7-нітро-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-карбоксилату (1,5 г, 5,63 ммоль) в оцтовій кислоті (30,0 мл) додавали залізо (0,94 г, 16,90 ммоль) під час перемішування при 90 °C протягом 30 хв. і потім суміш фільтрували. Одержаний фільтрат промивали водним розчином K_2CO_3 (100,0 мл), потім водний шар екстрагували етилацетатом (100,0 мл x 2), висушували над безводним Na_2SO_4, фільтрували та концентрували in vacuo з одержанням метил-7-аміно-4-метил-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-карбоксилату (1,2 г, вихід 90 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

GCMS маса/заряд = 236,14 (M+).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,33 (s, 1H), 6,63 (s, 2H), 6,40 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,22 (s, 3H).

Стадія 4. 2,6-Диметил-3,6-дигідро-4H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-4,7(8H)-діон

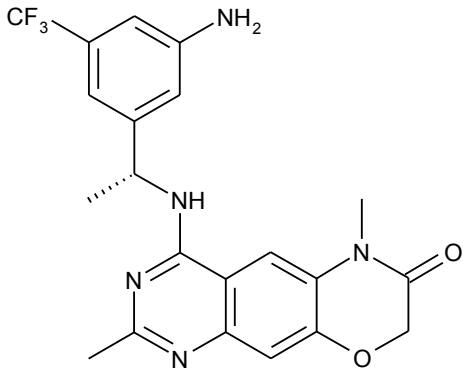


У перемішуваний розчин метил-7-аміно-4-метил-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-карбоксилату (1,2 г, 5,08 ммоль) в ацетонітрилі (20,0 мл) додавали метансульфонову кислоту (2,31 мл, 35,6 ммоль) при 25 °C і реакційну суміш перемішували при 115 °C протягом 16 год. у запечатаній пробірці. Після завершення реакції реакційну масу випарювали та залишок розбавляли за допомогою 30,0 мл води та нейтралізували за допомогою насиченого водного розчину гідроксиду натрію з одержанням білого осаду. Осад фільтрували, промивали водою (15,0 мл) і залишок висушували з одержанням указаної в заголовку сполуки 4-гідрокси-2,6-диметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-ону (0,780 г, вихід 62,6 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

MS (ES+) маса/заряд = 246,33 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,17 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).

Стадія 5. (R)-4-((1-(3-Аміно-5-(трифторметил)феніл)етил)аміно)-2,6-диметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-он



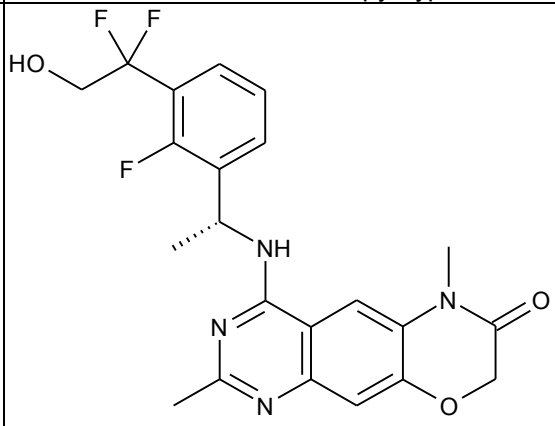
У перемішуваний розчин 2,6-диметил-3,6-дигідро-4H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-4,7(8H)-діону (0,40 г, 1,63 ммоль) у DMF (15,0 мл) додавали DBU (1,23 мл, 8,16 ммоль), BOP (0,72 г, 1,63 ммоль) із наступним додаванням гідрохлориду (R)-3-(1-аміноетил)-5-(трифторметил)аніліну (0,59 г, 2,447 ммоль) та реакційну масу нагрівали до 100 °C протягом 16 год. Після завершення реакції реакційну масу концентрували in vacuo з одержанням неочищеної сполуки. Цей неочищений залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії з використанням елюенту 0-4 % метанолу в DCM з одержанням указаної в заголовку сполуки (R)-4-((1-(3-аміно-5-(трифторметил)феніл)етил)аміно)-2,6-диметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-ону (0,36 г, вихід 51,2 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

MS (ES+) маса/заряд = 432,17 (M+1).

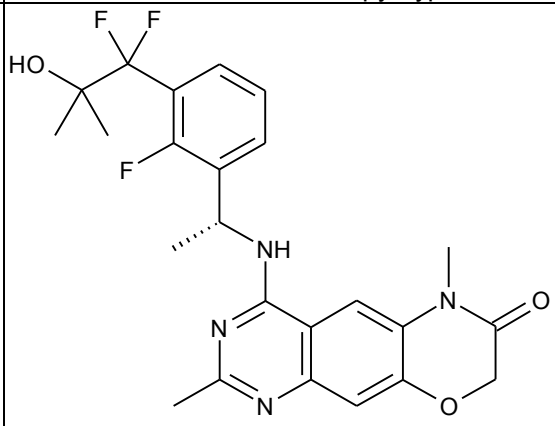
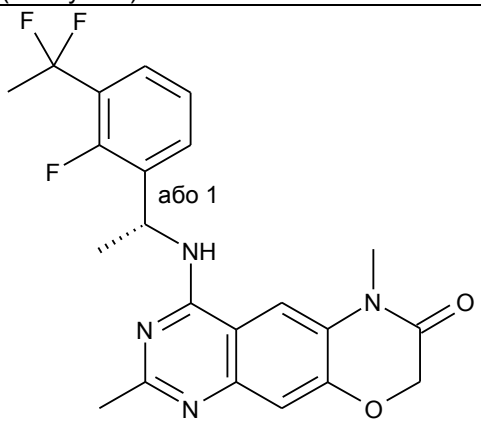
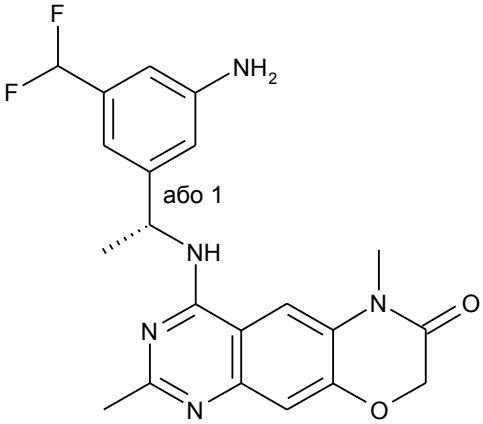
^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,25 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,91-6,83 (m, 2H), 6,71 (d, J=1,9 Гц, 1H), 5,63-5,53 (m, 2H), 5,56 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,57 (d, J=7,0 Гц, 3H).

Приклади 15-21 у таблиці 1 синтезували, дотримуючись аналогічного протоколу реакції, використовуваного для одержання прикладу 14 із використанням придатних хіральних амінів і комерційно доступного хірального аміну для прикладу 20.

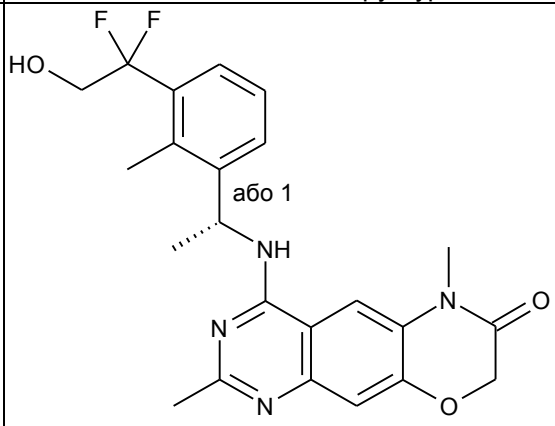
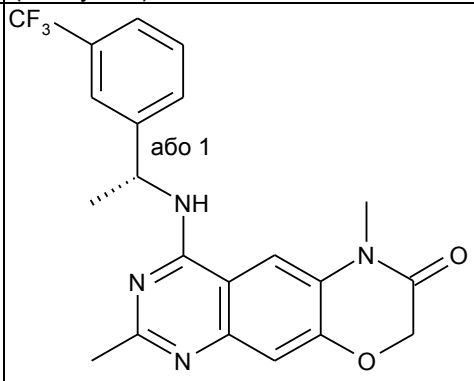
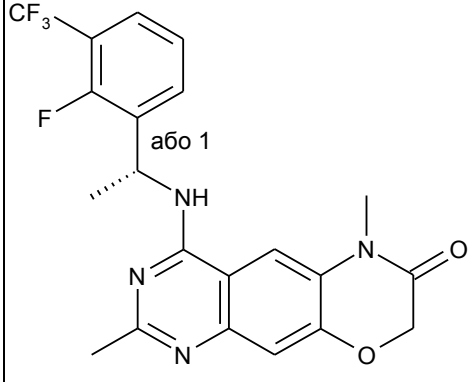
Таблиця 1

Приклад	Хімічна структура	Дані LCMS та ^{1}H ЯМР
15	 (R)-4-((1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідроксиетил)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6-диметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-он (сполука 2)	MS (ES+) маса/заряд = 447,17 (M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,34 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,68-7,62 (m, 1H), 7,46-7,39 (m, 1H), 7,29-7,23 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,84-5,76 (m, 1H), 5,72 (t, J=6,5 Гц, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,98-3,84 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,62 (d, J=7,1 Гц, 3H).

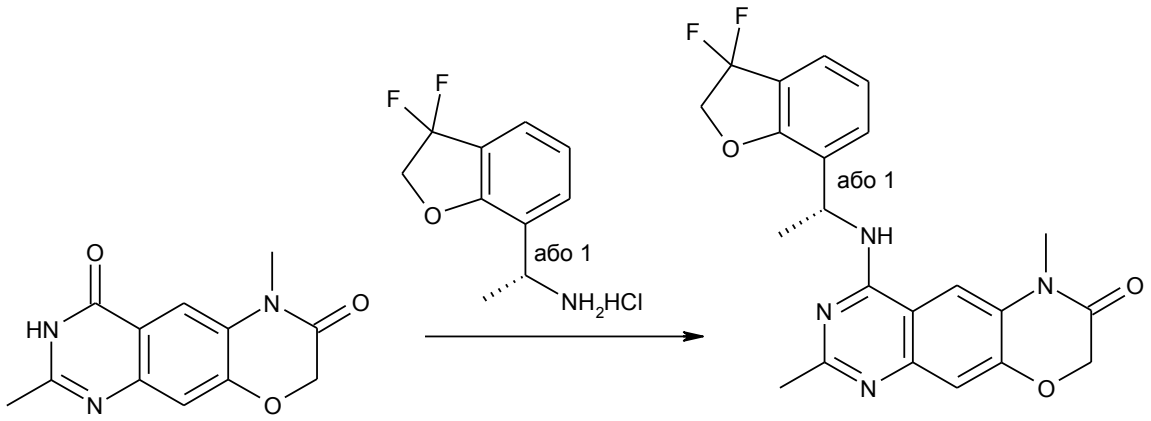
Таблиця 1 (продовження)

Приклад	Хімічна структура	Дані LCMS та ^{1}H ЯМР
16	 (R)-4-((1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6-диметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-он (сполука 3)	MS (ES+) маса/заряд = 475,20 (M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,34 (d, J=7,3 Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,62-7,56 (m, 1H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,25-7,18 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,85-5,76 (m, 1H), 5,34 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,61 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,21 (s, 3H).
17	 (R/S)-4-((1-(3-(1,1-Дифторетил)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6-диметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-он (сполука 4)	MS (ES+) маса/заряд = 431,10 (M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,39 (d, J=7,1 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,65-7,58 (m, 1H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,29-7,21 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,85-5,78 (m, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,04 (t, J=19,1 Гц, 3H), 1,63 (d, J=7,0 Гц, 3H).
18	 (R/S)-4-((1-(3-Аміно-5-(дифторметил)феніл)етил)аміно)-2,6-диметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-он (сполука 5)	MS (ES+) маса/заряд = 414,16 (M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,24 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,83 (t, J=56 Гц, 1H), 6,79-6,75 (m, 2H), 6,59 (bs, 1H), 5,62-5,57 (m, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,78 (s, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,56 (d, J=7,1 Гц, 3H).

Таблиця 1 (продовження)

Приклад	Хімічна структура	Дані LCMS та ^{1}H ЯМР
19	 (R/S)-4-((1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідроксиетил)-2-метилфеніл)етил)аміно)-2,6-диметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-он (сполука 6)	MS (ES+) маса/заряд = 443,17 (M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,39 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,62 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,37-7,31 (m, 1H), 7,29-7,22 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,79-5,74 (m, 1H), 5,67 (t, J=6,4 Гц, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,95-3,86 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,56 (d, J=7,0 Гц, 3H).
20	 (R/S)-2,6-Диметил-4-((1-(3-(трифторметил)феніл)етил)аміно)-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-он (сполука 7)	MS (ES+) маса/заряд = 417,2 (M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,34 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,78-7,73 (m, 1H), 7,63-7,53 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 5,73-5,63 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,64 (d, J=7,1 Гц, 3H).
21	 (R/S)-4-((1-(2-Фтор-3-(трифторметил)феніл)етил)аміно)-2,6-диметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-он (сполука 8)	MS (ES+) маса/заряд = 435,10 (M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,39 (d, J=6,9 Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,82-7,77 (m, 1H), 7,69-7,61 (m, 1H), 7,40-7,33 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,81-5,72 (m, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,65 (d, J=7,1 Гц, 3H).

Приклад 22. Одержання (R/S)-4-((1-(3,3-дифтор-2,3-дигідробензофуран-7-іл)етил)аміно)-2,6-диметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-ону (сполука 9)

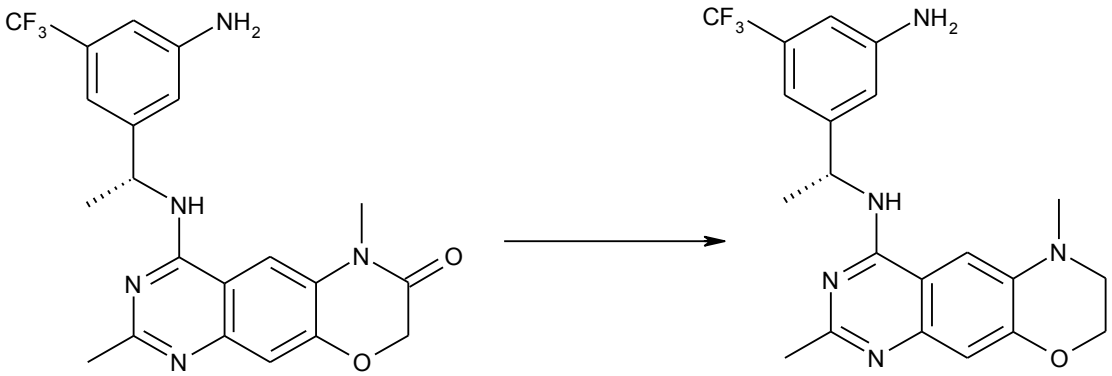


У суспензію 2,6-диметил-3,6-дигідро-4H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-4,7(8H)-діону (0,17 г, 0,69 ммоль) (проміжна сполука прикладу 14, стадії 4), карбонату калію (0,283 г, 2,08 ммоль) в ацетонітрилі (3,0 мл) додавали тример фосфонітрилхлориду (0,241 г, 0,69 ммоль) і реакційну масу перемішували при 25 °C протягом 1 год., додавали (R/S)-1-(3,3-дифтор-2,3-дигідробензофуран-7-іл)етан-1-амін (0,097 г, 0,485 ммоль) та реакційну масу перемішували протягом 1 год., додавали водний аміак (0,45 мл, 20,80 ммоль) і перемішували протягом 1 год. Після цього додавали насич. водний розчин K_2CO_3 (5,0 мл) та реакційну масу перемішували протягом 16 год. за кімнатної температури, органічний шар відокремлювали та концентрували з одержанням неочищеної сполуки. Цей неочищений залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії з використанням елюенту 0-4 % метанолу в DCM з одержанням указаної в заголовку сполуки (R/S)-4-((1-(3,3-дифтор-2,3-дигідробензофуран-7-іл)етил)аміно)-2,6-диметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-ону (0,012 г, вихід 4,06 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

MS (ES+) маса/заряд = 427,10 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,27 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,61-7,47 (m, 2H), 7,16-7,03 (m, 2H), 5,84-5,76 (m, 1H), 4,88 (t, J=16,7 Гц, 2H), 4,79 (s, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,61 (d, J=7,0 Гц, 3H).

Приклади 23. Одержання (R)-N-(1-(3-аміно-5-(трифторметил)феніл)етил)-2,6-диметил-7,8-дигідро-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-4-аміну (сполука 10)



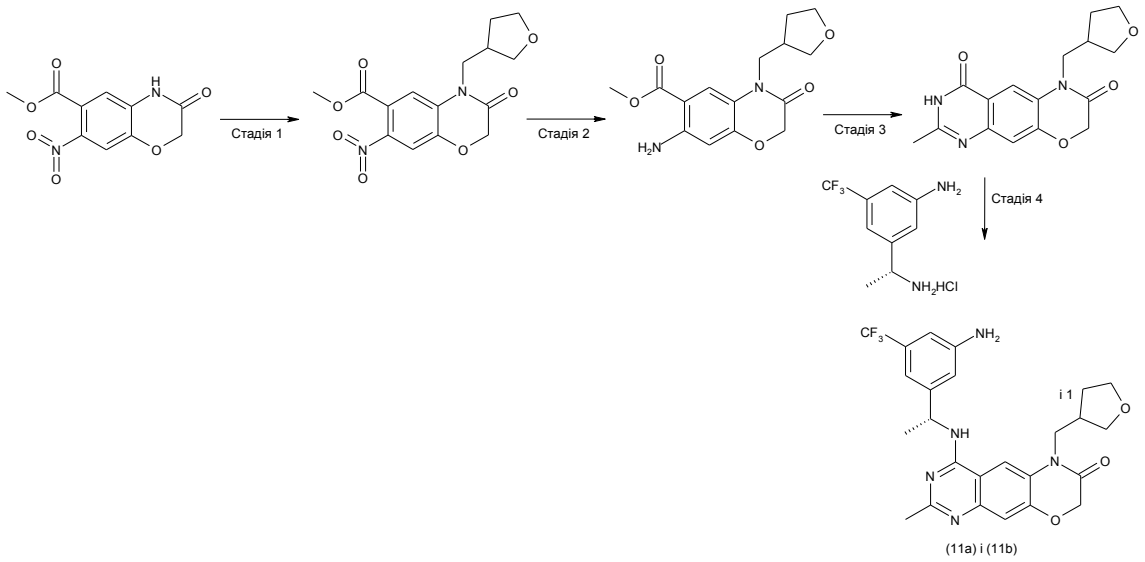
У перемішуваний розчин (R)-4-((1-(3-аміно-5-(трифторметил)феніл)етил)аміно)-2,6-диметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-ону (сполука 1) у THF (5,0 мл) додавали комплекс боран-тетрагідрофуран (3,0 мл, 3,01 ммоль) при 0 °C і потім реакційну масу нагрівали до 70 °C протягом 2 год. Після завершення реакції реакційну масу охолоджували при 0 °C, гасили додаванням метанолу та фільтрували через целіт, фільтрат екстрагували етилацетатом (50,0 мл x 2) та водою (25,0 мл), висушували над безводним Na_2SO_4, фільтрували та концентрували in vacuo з одержанням неочищеної сполуки. Неочищену сполуку очищали за допомогою препаративної хроматографії з оберненою фазою з одержанням указаної в заголовку сполуки (R)-N-(1-(3-аміно-5-(трифторметил)феніл)етил)-2,6-диметил-7,8-дигідро-6H-

[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-4-аміну (0,07 г, вихід 27,8 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

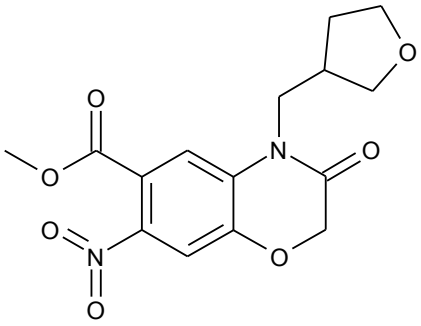
MS (ES+) маса/заряд = 417,10 (M+).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,85 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,89-6,83 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,60-5,54 (m, 3H), 4,38-4,30 (m, 2H), 3,32-3,27 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,54 (d, J=7,1 Гц, 3H).

Приклад 24. Одержання (R&S)-4-(((R)-1-(3-аміно-5-(трифторметил)феніл)етил)аміно)-2-метил-6-((тетрагідрофуран-3-іл)метил)-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-ону (сполука 11)



Стадія 1. (R&S)-Метил-7-нітро-3-оксо-4-((тетрагідрофуран-3-іл)метил)-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-карбоксилат

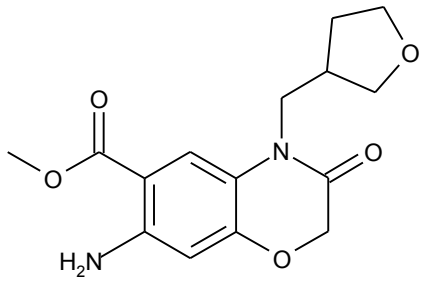


Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 1 прикладу 14 та 3-(бромметил)тетрагідрофурану шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 2 прикладу 14 (1,1 г, вихід 68,70 %).

MS (ES+) маса/заряд = 337,1 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,77 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,12-3,94 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,82-3,74 (m, 1H), 3,73-3,55 (m, 2H), 3,49-3,41 (m, 1H), 2,63-2,55 (m, 1H), 1,98-1,86 (m, 1H), 1,65-1,52 (m, 1H).

Стадія 2. (R&S)-Метил-7-аміно-3-оксо-4-((тетрагідрофуран-3-іл)метил)-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-карбоксилат

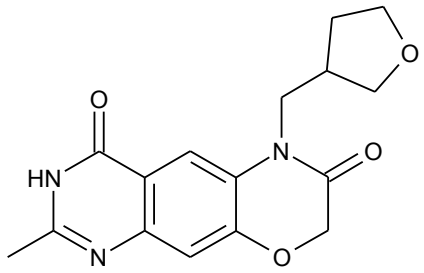


Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 1 шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 3 прикладу 14 (0,85 г, вихід 85,00 %).

MS (ES+) маса/заряд = 307,2 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,43 (s, 1H), 6,63 (s, 2H), 6,42 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,92-3,83 (m, 2H), 3,81-3,75 (m, 4H), 3,66-3,53 (m, 2H), 3,49-3,44 (m, 1H), 2,60-2,53 (m, 1H), 1,98-1,86 (m, 1H), 1,65-1,52 (m, 1H).

Стадія 3. (R&S)-2-Метил-6-((тетрагідрофуран-3-іл)метил)-3,6-дигідро-4H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-4,7(8H)-діон

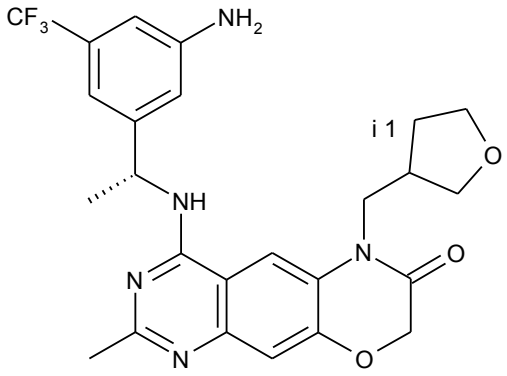


Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 2 шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 4 прикладу 14 (0,6 г, вихід 72,90 %).

MS (ES+) маса/заряд = 316,2 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,21 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,07-4,03 (m, 2H), 3,85-3,75 (m, 1H), 3,67-3,53 (m, 2H), 3,55-3,47 (m, 1H), 2,65-2,55 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,97-1,85 (m, 1H), 1,73-1,52 (m, 1H).

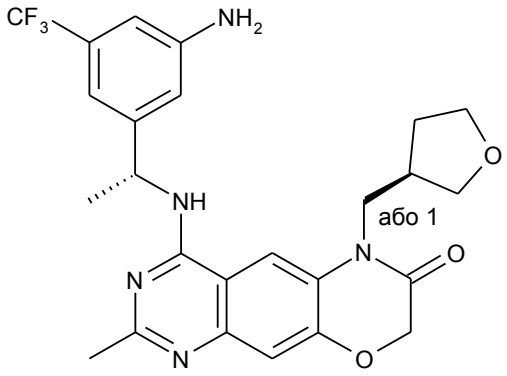
Стадія 4. (R&S)-4-(((R)-1-(3-Аміно-5-(трифторметил)феніл)етил)аміно)-2-метил-6-((тетрагідрофуран-3-іл)метил)-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-он (сполука 11)



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 3 шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 5 прикладу 14.

Хіральне розділення представленої вище сполуки забезпечувало два стереоізомери.

Пік 1: 4-(((R)-1-(3-аміно-5-(трифторметил)феніл)етил)аміно)-2-метил-6-(((R/S)-тетрагідрофуран-3-іл)метил)-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-он (сполука 11a)

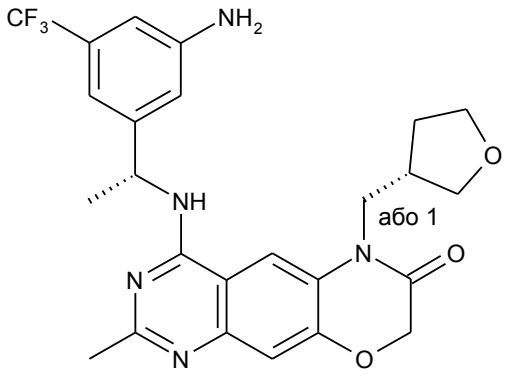


MS (ES+) маса/заряд = 502,19 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,23 (d, J=8,1 Гц, 1H), 8,04 (bs, 1H), 7,11 (bs, 1H), 6,90-6,82 (m, 2H), 6,71 (bs, 1H), 5,69-5,53 (m, 3H), 4,78 (s, 2H), 4,30-4,08 (m, 2H), 3,85-3,75 (m, 1H), 3,72-3,55 (m, 2H), 3,53-3,40 (m, 1H), 2,67-2,57 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,96-1,81 (m, 1H), 1,68-1,54 (m, 4H).

Хіральна HPLC: HEX 0,1 % DEA:IPA-DCM (1:1) 0,1 % DEA (10:90), t_{ret}: 3,68 хв.

Пік 2: 4-(((R)-1-(3-аміно-5-(трифторметил)феніл)етил)аміно)-2-метил-6-(((S/R)-тетрагідрофуран-3-іл)метил)-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-он (сполука 11b)

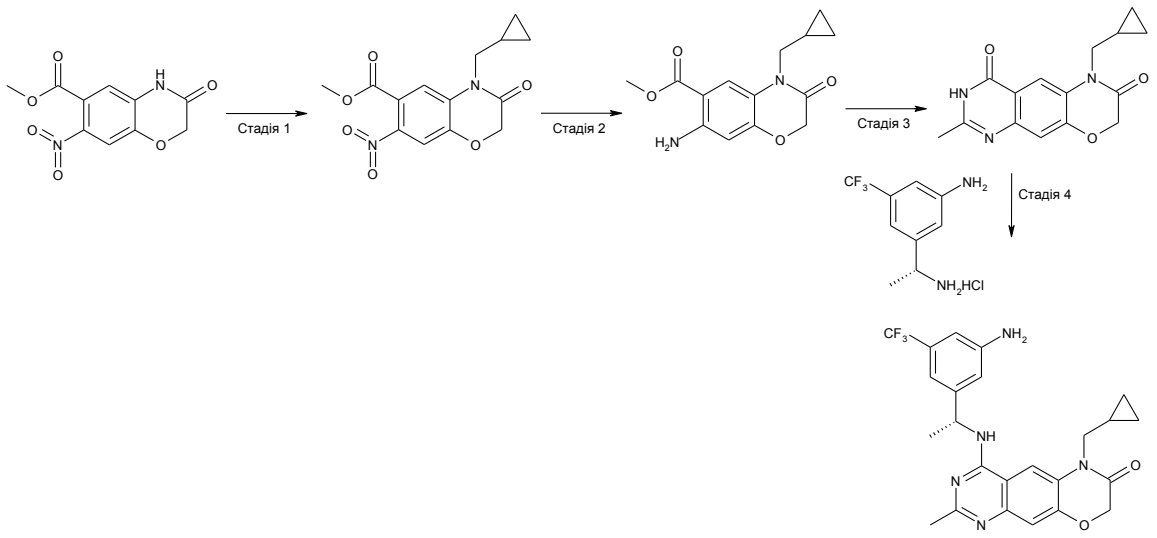


MS (ES+) маса/заряд = 502,19 (M+1).

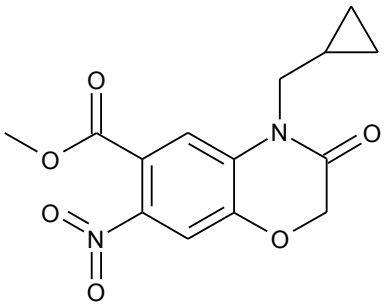
^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,23 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,04 (bs, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,89-6,83 (m, 2H), 6,71 (bs, 1H), 5,69-5,54 (m, 3H), 4,78 (s, 2H), 4,31-4,08 (m, 2H), 3,85-3,75 (m, 1H), 3,72-3,55 (m, 2H), 3,53-3,40 (m, 1H), 2,67-2,57 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,96-1,81 (m, 1H), 1,67-1,54 (m, 4H).

Хіральна HPLC: HEX 0,1 % DEA:IPA-DCM (1:1) 0,1 % DEA (10:90), t_{ret}: 4,59 хв.

Приклад 25. Одержання (R)-4-((1-(3-аміно-5-(трифторметил)феніл)етил)аміно)-6-(циклопропілметил)-2-метил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-ону (сполука 12)



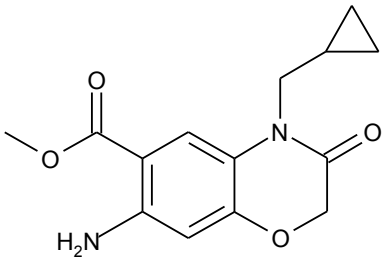
Стадія 1. Метил-4-(циклопропілметил)-7-нітро-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 1 прикладу 14 та (бромметил)циклопропану шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 2 прикладу 14 (1,69 г, вихід 93,0 %).

^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,58 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,92 (d, J=7,0 Гц, 2H), 1,31-1,25 (m, 1H), 0,64-0,57 (m, 2H), 0,52-0,46 (m, 2H).

Стадія 2. Метил-7-аміно-4-(циклопропілметил)-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-карбоксилат

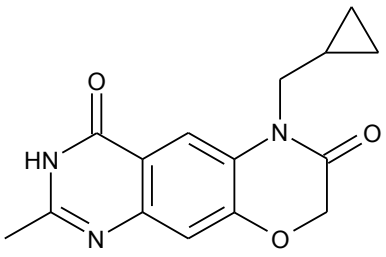


Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 1 шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 3 прикладу 14 (1,61 г, вихід неочищеної речовини 100 %).

MS (ES+) маса/заряд = 277,2 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,49 (s, 1H), 6,62 (s, 2H), 6,42 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,75 (d, J=6,8 Гц, 2H), 1,12-0,92 (m, 1H), 0,53-0,44 (m, 2H), 0,40-0,29 (m, 2H).

Стадія 3. 6-(Циклопропілметил)-2-метил-3,6-дигідро-4H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-4,7(8H)-діон

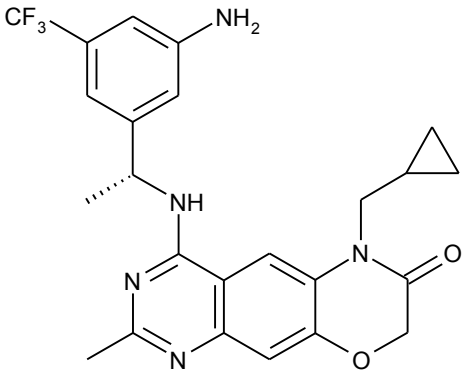


Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 2 шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 4 прикладу 14 (0,89 г, вихід 57,50 %).

MS (ES+) маса/заряд = 286,27 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,18 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,81 (s, 2H), 3,92 (d, J=6,8 Гц, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,18-1,07 (m, 1H), 0,55-0,47 (m, 2H), 0,42-0,34 (m, 2H).

Стадія 4. (R)-4-((1-(3-Аміно-5-(трифторметил)феніл)етил)аміно)-6-(циклопропілметил)-2-метил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-он (сполука 12)

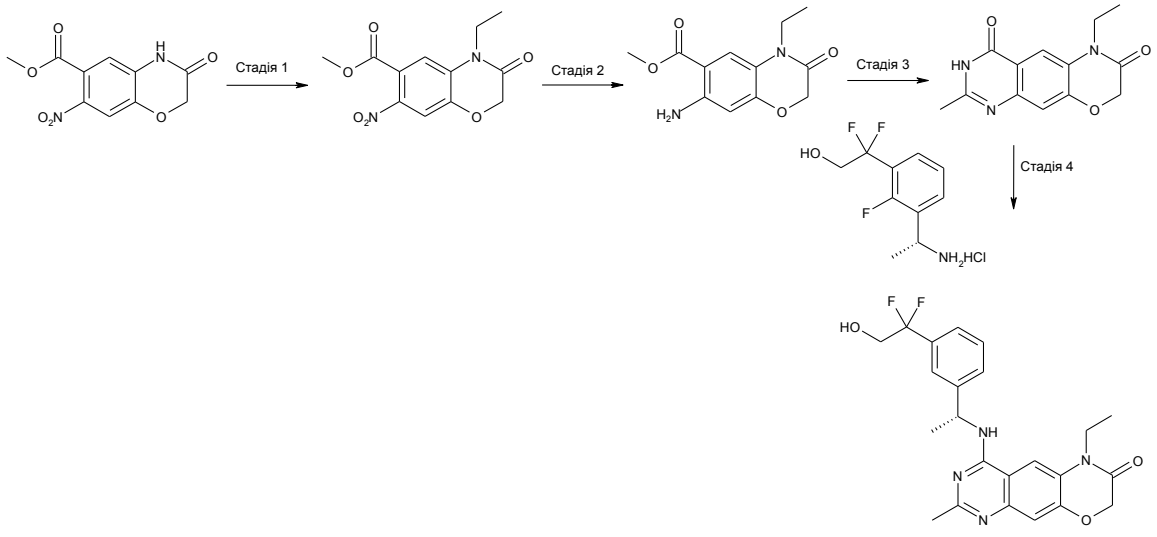


Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 3 шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 5 прикладу 14 (0,51 г, вихід 78,0 %).

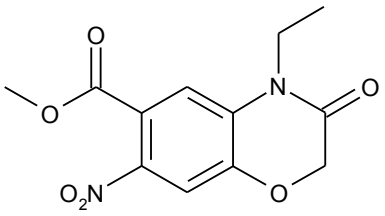
MS (ES+) маса/заряд = 472,23 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,30 (d, J=8,1 Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,90-6,83 (m, 2H), 6,71 (bs, 1H), 5,69-5,49 (m, 3H), 4,77 (s, 2H), 4,09-4,00 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,58 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,23-1,20 (m, 1H), 0,60-0,19 (m, 4H).

Приклад 26. Одержання (R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідроксиетил)-2-фторфеніл)етил)аміно)-6-етил-2-метил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-ону (сполука 13)



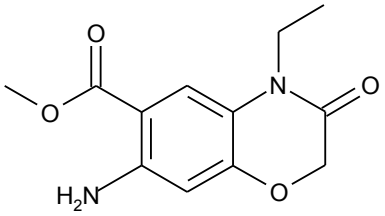
Стадія 1. Метил-4-етил-7-нітро-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 1 прикладу 14 шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 2 прикладу 14 (4,36 г, вихід 78,0 %).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,75 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,01 (q, J=7,1 Гц, 2H), 3,85 (s, 3H), 1,16 (t, J=7,1 Гц, 3H).

Стадія 2. Метил-7-аміно-4-етил-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-карбоксилат

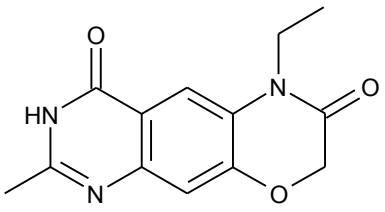


Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 1 шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 3 прикладу 14 (3,2 г, вихід 90,0 %).

MS (ES+) маса/заряд = 251,1 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,37 (s, 1H), 6,62 (bs, 2H), 6,41 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,86 (q, J=6,8 Гц, 2H), 3,79 (s, 3H), 1,14 (t, J=7,1 Гц, 3H).

Стадія 3. 6-Етил-2-метил-3,6-дигідро-4H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-4,7(8H)-діон

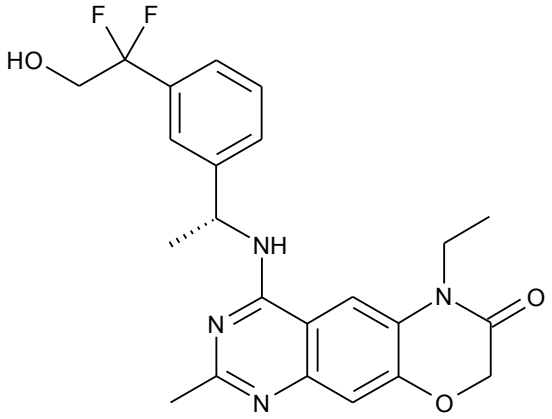


Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 2 шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 4 прикладу 14 (2,71 г, вихід 84,0 %).

MS (ES+) маса/заряд = 260,1 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,20 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,17-3,88 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,28-1,01 (m, 3H).

Стадія 4. (R)-4-((1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідроксиетил)-2-фторфеніл)етил)аміно)-6-етил-2-метил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-он (сполука 13)

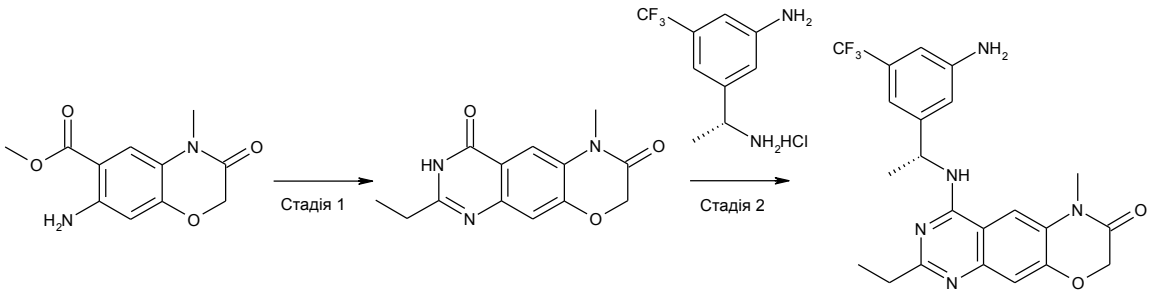


Указану в заголовку сполуку одержували за допомогою реакції проміжної сполуки стадії 3 та придатного аміну з використанням подібного протоколу, указаного в стадії 5 прикладу 14 (0,028 г, вихід 8,0 %).

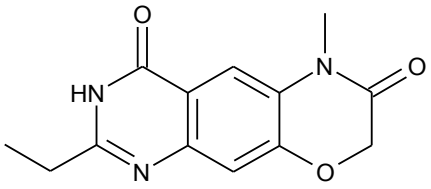
MS (ES+) маса/заряд = 461,2 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,35 (d, J=7,3 Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,64-7,61 (t, J=7,0 Гц, 1H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,28-7,24 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 5,87-5,78 (m, 1H), 5,77-5,68 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,24-4,09 (m, 2H), 3,99-3,90 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,63 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,28-1,22 (m, 3H).

Приклад 27. Одержання (R)-4-((1-(3-аміно-5-(трифторметил)феніл)етил)аміно)-2-етил-6-метил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-ону (сполука 14)



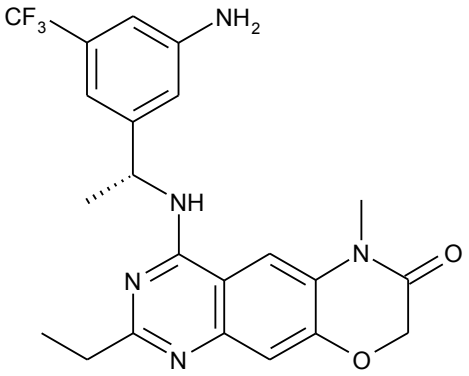
Стадія 1. 2-Етил-6-метил-3,6-дигідро-4H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-4,7(8H)-діон



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 3 прикладу 14 та пропіонітрилу шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 4 прикладу 14 (1,4 г, вихід 85,0 %).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,14 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,6 (q, J=7,5 Гц, 2H), 1,23 (t, J=7,5 Гц, 3H).

Стадія 2. (R)-4-((1-(3-аміно-5-(трифторметил)феніл)етил)аміно)-2-етил-6-метил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-ону (сполука 14)

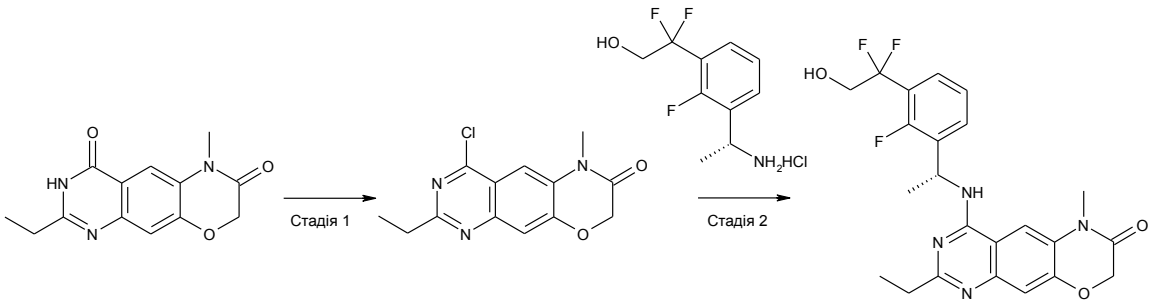


Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 1 шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 5 прикладу 14 (0,09 г, вихід 18,5 %).

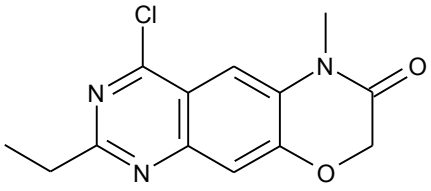
MS (ES+) маса/заряд = 446,11 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,25 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,92-6,83 (m, 2H), 6,70 (d, J=1,9 Гц, 1H), 5,61-5,47 (m, 3H), 4,78 (s, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,62 (q, J=7,5 Гц, 2H), 1,58 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,17 (t, J=7,6 Гц, 3H).

Приклад 28. Одержання (R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідроксиетил)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2-етил-6-метил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-ону (сполука 15)



Стадія 1. 4-Хлор-2-етил-6-метил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-он

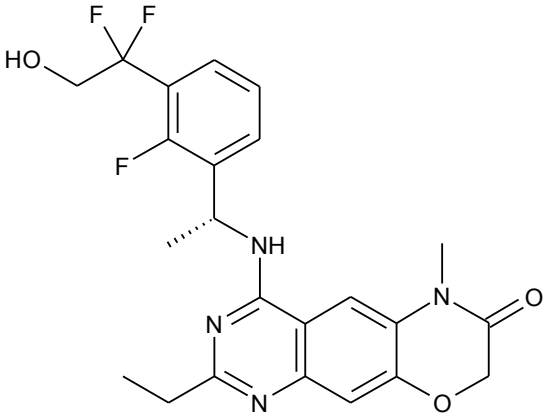


У перемішуваний розчин 2-етил-4-гідрокси-6-метил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-ону (0,9 г, 3,47 ммоль) (стадія 1 прикладу 27) у хлорбензолі (50,0 мл) додавали DIPEA (6,06 мл, 34,7 ммоль) із наступним додаванням $POCl_3$ (1,94 мл, 20,83 ммоль) при 0 °C та перемішували за кімнатної температури протягом 0,5 год. Після цього реакційну суміш нагрівали при 92 °C протягом 16 год. Після завершення реакційну суміш розбавляли холодною водою (50,0 мл) й екстрагували дихлорметаном (30,0 мл x 2). Об'єднаний органічний шар висушували над сульфатом натрію та концентрували in vacuo з одержанням неочищеного залишку. Цей неочищений залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії з використанням елюенту 0-30 % етилацетату в н-гексані з одержанням указаної в заголовку сполуки 4-хлор-2-етил-6-метил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-ону (0,68 г, вихід 70,5 %).

GCMS маса/заряд = 277,0 (M +).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,67 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,88 (s, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,82 (q, J=7,6 Гц, 2H), 1,33 (t, J=7,6 Гц, 3H).

Стадія 2. (R)-4-((1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідроксиетил)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2-етил-6-метил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-он (сполука 15)

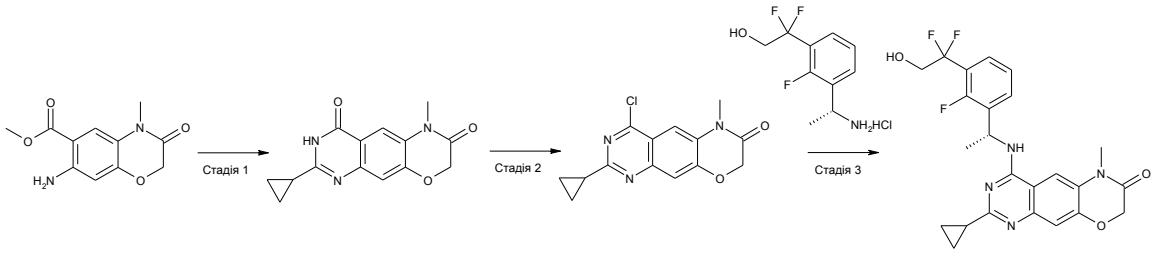


У перемішуваний розчин 4-хлор-2-етил-6-метил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-ону (0,06 г, 0,216 ммоль) в 1,4-діоксані (5,0 мл) додавали гідрохлорид (R)-2-(3-(1-аміноетил)-2-фторфеніл)-2,2-дифторетан-1-олу та основу Хуніга (0,19 мл, 1,08 ммоль) у флаконі для мікрохвильового нагрівання та реакційну масу нагрівали при 120 °C протягом 18 год. Після завершення реакційну суміш концентрували in vacuo з одержанням неочищеного залишку. Неочищений залишок очищали за допомогою використання елюенту 60-70 % етилацетату в н-гексані з одержанням указаної в заголовку сполуки (R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідроксиетил)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2-етил-6-метил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-ону (0,048 г, вихід 48,0 %).

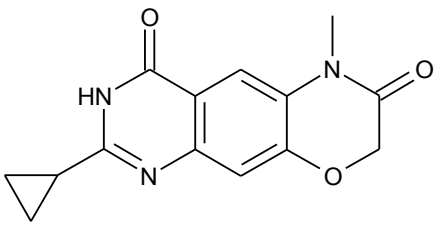
MS (ES+) маса/заряд = 461,0 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,38 (d, J=7,1 Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,64-7,56 (m, 1H), 7,46-7,35 (m, 1H), 7,27-7,20 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 5,83-5,76 (m, 1H), 5,72 (t, J=6,5 Гц, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,98-3,92 (m, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,59-2,52 (m, 2H), 1,63 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,11-1,06 (m, 3H).

Приклад 29. Одержання (R)-2-циклопропіл-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідроксиетил)-2-фторфеніл)етил)аміно)-6-метил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-ону (сполука 16)



Стадія 1. 2-Циклопропіл-6-метил-3,6-дигідро-4H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-4,7(8H)-діон

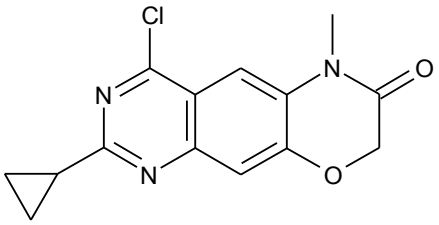


Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 3 прикладу 14 та циклопропанкарбонітрилу шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 4 прикладу 14 (1,02 г, вихід 59,2 %).

MS (ES+) маса/заряд = 272,2 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,39 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 1,97-1,87 (m, 1H), 1,10-0,96 (m, 4H).

Стадія 2. 4-Хлор-2-циклопропіл-6-метил-6Н-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8Н)-он

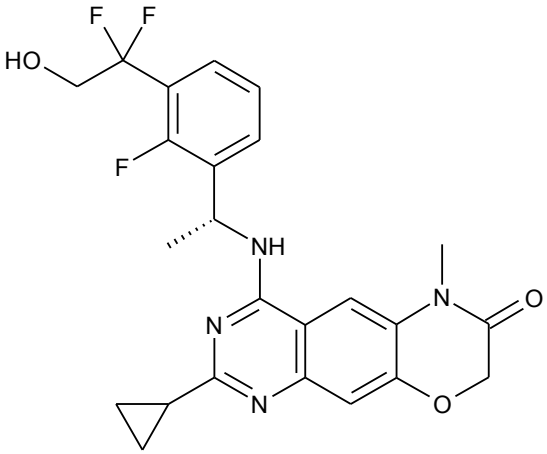


Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 1 шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 1 прикладу 28 (0,62 г, вихід 58,0 %).

MS (ES+) маса/заряд = 290,1 (M+1).

^{1}Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,55 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,31-2,21 (m, 1H), 1,17-1,03 (m, 4H).

Стадія 3. (R)-2-Циклопропіл-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідроксиетил)-2-фторфеніл)етил)аміно)-6-метил-6Н-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8Н)-он (сполука 16)

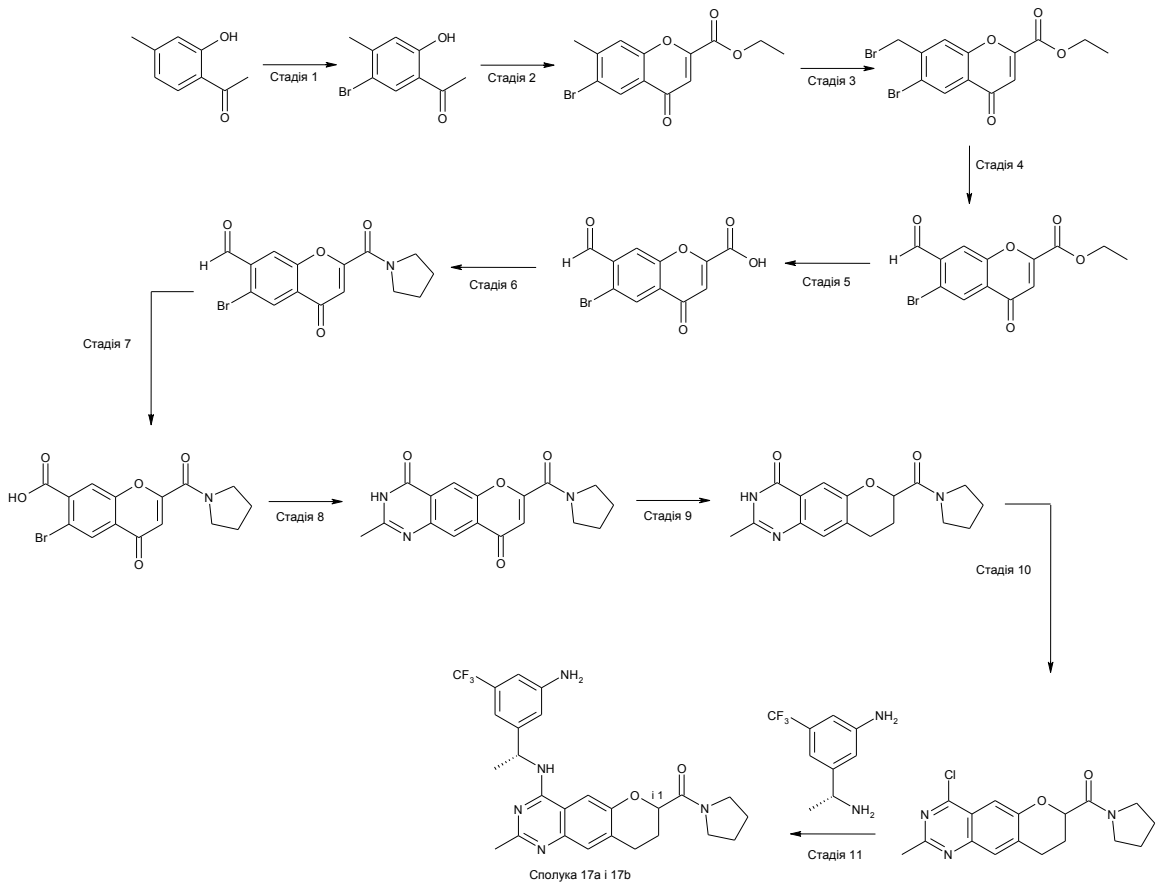


Указану в заголовку сполуку одержували за допомогою реакції проміжної сполуки стадії 2 та придатного аміну з використанням подібного протоколу, указаного в стадії 2 прикладу 28 (0,021 г, вихід 13,0 %).

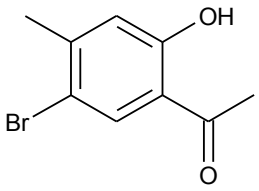
MS (ES+) маса/заряд = 473,1 (M+1).

^{1}Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,35 (d, J=6,5 Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,57-7,50 (m, 1H), 7,43-7,37 (m, 1H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,76-5,71 (m, 1H), 5,63-5,60 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,95-3,90 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 1,86-1,82 (m, 1H), 1,60 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,04-0,94 (m, 1H), 0,86-0,82 (m, 1H), 0,73-0,62 (m, 1H), 0,51-0,40 (m, 1H).

Приклад 30. Одержання (R&S)-(4-(((R)-1-(3-аміно-5-(трифторметил)феніл)етил)аміно)-2-метил-8,9-дигідро-7H-пірано[2,3-g]хіназолін-7-іл)(піролідин-1-іл)метанону (сполука 17a та 17b)



Стадія 1. 1-(5-Бром-2-гідрокси-4-метилфеніл)етан-1-он

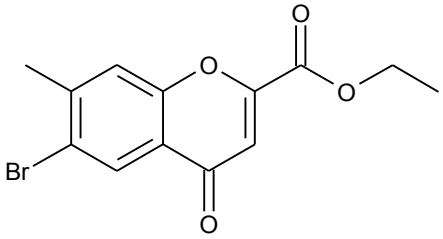


У перемішуваний розчин 1-(2-гідрокси-4-метилфеніл)етан-1-ону (30,0 г, 200,0 ммоль) у хлороформі (300,0 мл) при -12 °C додавали бром (10,50 мл, 204,0 ммоль) у хлороформі (80,0 мл) протягом 10 хв. в атмосфері азоту. Реакційну суміш перемішували при -12 °C протягом 1 год., потім виливали у воду (300,0 мл) і розбавляли за допомогою 300,0 мл DCM. Органічний шар промивали водою (200,0 мл), 10 % тіосульфатом натрію (2 × 200,0 мл) і сольовим розчином (100,0 мл), органічний шар висушували над безводним Na_2SO_4, потім концентрували in vacuo з одержанням неочищеної сполуки. Цю неочищену сполуку очищали за допомогою флеш-хроматографії з використанням елюенту 0-10 % етилацетату в петролейному етері з одержанням указаної в заголовку сполуки 1-(5-бром-2-гідрокси-4-метилфеніл)етан-1-ону (39,0 г, вихід 85,0 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

GCMS маса/заряд = 230,10 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,80 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 6,99 (d, J=0,9 Гц, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,33 (d, J=0,7 Гц, 3H).

Стадія 2. Етил-6-бром-7-метил-4-оксо-4H-хромен-2-карбоксилат

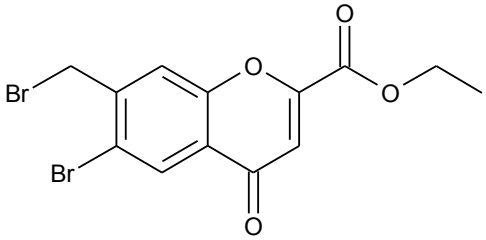


У перемішуваний розчин 1-(5-бром-2-гідрокси-4-метилфеніл)етан-1-ону (1,1 г, 4,80 ммоль) і діетилоксалату (1,97 мл, 14,41 ммоль) у DMF (5,0 мл) додавали частинами трет-бутоксид калію (39,2 г, 349,0 ммоль) при 0-5 °C і реакційну суміш перемішували протягом 3 год. при 0-5 °C в атмосфері азоту. Потім додавали конц. розчин HCl (0,5 мл) у 10 мл води при 0 °C та суміш екстрагували етилацетатом (3 × 20,0 мл). Об'єднані органічні шари висушували над безводним Na_2SO_4 та концентрували за зниженого тиску з одержанням залишку. Залишок розчиняли в етанолі (5,0 мл) і послідовно додавали конц. HCl (1,60 мл, 19,21 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 80 °C в атмосфері азоту протягом 16 год. Після завершення реакції реакційну суміш концентрували за зниженого тиску з одержанням неочищеної сполуки. Неочищену сполуку очищали за допомогою флеш-хроматографії з використанням елюенту 0-15 % етилацетату в н-гексані з одержанням указаної в заголовку сполуки етил-6-бром-7-метил-4-оксо-4H-хромен-2-карбоксилату (0,8 г, вихід 53,5 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

MS (ES+) маса/заряд = 311,21 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,36 (s, 1H), 7,54 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,48 (q, J=7,1 Гц, 2H), 2,56 (d, J=0,8 Гц, 3H), 1,45 (t, J=7,1 Гц, 3H).

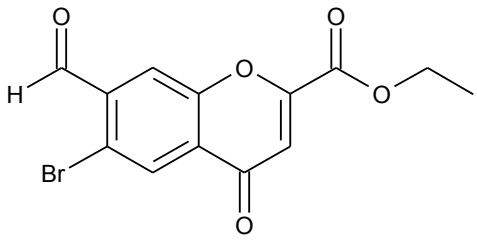
Стадія 3. Етил-6-бром-7-(бромметил)-4-оксо-4H-хромен-2-карбоксилат



У перемішуваний розчин етил-6-бром-7-метил-4-оксо-4H-хромен-2-карбоксилату (13,0 г, 41,8 ммоль) у тетрахлорметані (130,0 мл) додавали NBS (7,81 г, 43,9 ммоль) та AIBN (0,69 г, 4,18 ммоль) в атмосфері азоту. Реакційну суміш нагрівали при 85 °C протягом 16 год. Після завершення реакції реакційну масу охолоджували до кімнатної температури та концентрували за зниженого тиску з одержанням неочищеного залишку. Неочищений залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії з використанням елюенту 0-5 % етилацетату в н-гексані з одержанням указаної в заголовку сполуки етил-6-бром-7-(бромметил)-4-оксо-4H-хромен-2-карбоксилату (12,0 г, вихід 73,6 %) у вигляді білої твердої речовини.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,19 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,41 (q, J=7,1 Гц, 2H), 1,36 (t, J=7,1 Гц, 3H).

Стадія 4. Етил-6-бром-7-форміл-4-оксо-4H-хромен-2-карбоксилат

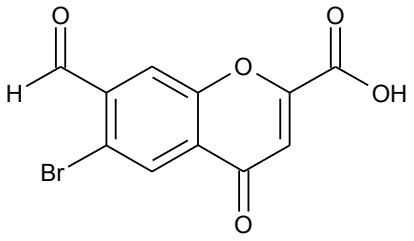


У суміш етил-6-бром-7-(бромметил)-4-оксо-4H-хромен-2-карбоксилату (10,0 г, 25,6 ммоль) та молекулярних сит вагою 30,0 г в ацетонітрилі (100,0 мл) за кімнатної температури додавали

4-метил-4-оксидоморфолін-4-ій (10,51 г, 90 ммоль). Одержану суміш перемішували в атмосфері азоту протягом 1 год. за кімнатної температури. Після завершення реакції реакційну суміш розбавляли за допомогою 150,0 мл етилацетату та фільтрували через шар целіту. Фільтрат промивали водою (50,0 мл), 1 н. HCl (15,0 мл) і сольовим розчином (25,0 мл). Органічний шар висушували над безводним сульфатом натрію та концентрували за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки етил-6-бром-7-форміл-4-оксо-4H-хромен-2-карбоксилату (8,1 г, вихід 97,0 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,26 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,42 (q, J=7,1 Гц, 2H), 1,36 (t, J=7,1 Гц, 3H).

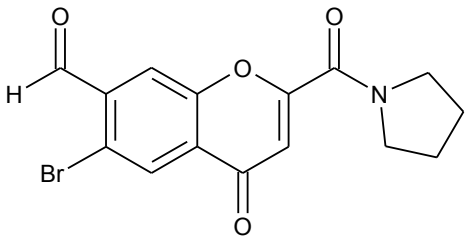
Стадія 5. 6-Бром-7-форміл-4-оксо-4H-хромен-2-карбонова кислота



У суміш етил-6-бром-7-форміл-4-оксо-4H-хромен-2-карбоксилату (8,0 г, 24,61 ммоль) в оцтовій кислоті (70,0 мл) додавали конц. HCl (7,48 мл, 246,0 ммоль). Одержану суміш перемішували протягом 1 год. при 85 °C. Суміш розбавляли за допомогою 100,0 мл води. Реакційну суміш екстрагували в етилацетаті (80,0 мл x 3), органічний шар промивали водою (35,0 мл) і сольовим розчином (50,0 мл). Органічний шар висушували над безводним сульфатом натрію та концентрували за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки 6-бром-7-форміл-4-оксо-4H-хромен-2-карбонової кислоти (7,2 г, 98,49 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,27 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,00 (s, 1H).

Стадія 6. 6-Бром-4-оксо-2-(піролідин-1-карбоніл)-4H-хромен-7-карбальдегід

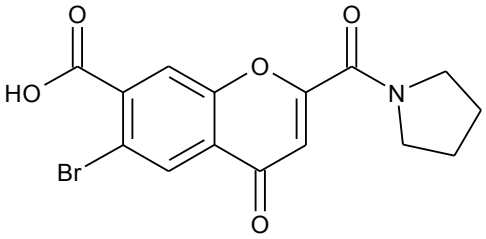


У перемішуваний розчин 6-бром-7-форміл-4-оксо-4H-хромен-2-карбонової кислоти (7,1 г, 23,90 ммоль) у DMF (60,0 мл) в атмосфері азоту за кімнатної температури додавали гексафторфосфат бром(трипіролідин-1-іл)фосфану (13,37 г, 28,7 ммоль), піролідин (2,04 г, 28,7 ммоль) із наступним додаванням основи Хуніга (8,35 мл, 47,8 ммоль). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 4 год., потім виливали у воду (100,0 мл) та розбавляли за допомогою 100,0 мл дихлорметану. Органічний шар промивали водою (50,0 мл) та сольовим розчином (50,0 мл), органічний шар висушували над безводним Na_2SO_4 та концентрували за зниженого тиску з одержанням неочищеної сполуки. Неочищений залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії з використанням елюенту 0-50 % етилацетату в н-гексані з одержанням указаної в заголовку сполуки 6-бром-4-оксо-2-(піролідин-1-карбоніл)-4H-хромен-7-карбальдегіду (4,8 г, вихід 57,4 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

MS (ES+) маса/заряд = 350,22 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,28 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 3,80-3,75 (m, 2H), 3,52-3,48 (m, 2H), 1,91-1,88 (m, 4H).

Стадія 7. 6-Бром-4-оксо-2-(піролідин-1-карбоніл)-4H-хромен-7-карбонова кислота

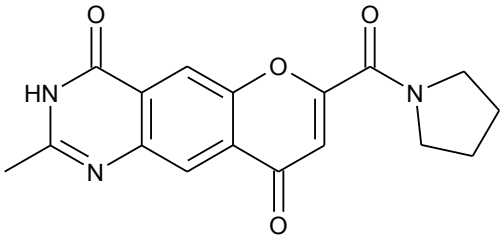


У перемішувану суспензію 6-бром-4-оксо-2-(піролідин-1-карбоніл)-4H-хромен-7-карбальдегіду (4,7 г, 13,42 ммоль) і сульфамінової кислоти (1,69 г, 17,45 ммоль) в ацетоні (40,0 мл) додавали розчин хлориту натрію (1,7 г, 18,79 ммоль) у воді (10,0 мл). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 5 год. Після завершення реакції реакційну суміш дистилювали за зниженого тиску з одержанням неочищеного залишку та його екстрагували етилацетатом (50,0 мл x 3). Об'єднаний органічний шар промивали водою (50,0 мл), сольовим розчином (20,0 мл) і висушували над безводним Na_2SO_4 та концентрували за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки 6-бром-4-оксо-2-(піролідин-1-карбоніл)-4H-хромен-7-карбонової кислоти (4,7 г, вихід 95,72 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

MS (ES+) маса/заряд = 366,16 (M+).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,21 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 3,77-3,73 (m, 2H), 3,51-3,48 (m, 2H), 2,18-1,85 (m, 4H).

Стадія 8. 2-Метил-7-(піролідин-1-карбоніл)-3H-пірано[2,3-g]хіназолін-4,9-діон

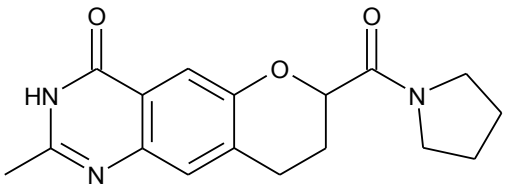


У перемішувану суспензію 6-бром-4-оксо-2-(піролідин-1-карбоніл)-4H-хромен-7-карбонової кислоти (4,6 г, 12,56 ммоль) та гідрохлориду ацетамідину (1,78 г, 18,84 ммоль) у DMF (50,0 мл) додавали карбонат цезію (8,19 г, 25,1 ммоль). Суміш ретельно дезоксигенували шляхом продування азоту протягом 15 хв. і потім додавали йодид міді(I) (0,48 г, 2,51 ммоль), одержану суміш перемішували при 70 °C протягом 16 год. Гарячу реакційну масу фільтрували через шар целіту та промивали за допомогою DMF (20,0 мл x 2) і фільтрат концентрували з одержанням неочищеного залишку. Неочищений залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії з використанням елюенту 0-6 % метанолу в DCM з одержанням указаної в заголовку сполуки 2-метил-7-(піролідин-1-карбоніл)-3H-пірано[2,3-g]хіназолін-4,9-діону (1,7 г, вихід 41,6 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

MS (ES+) маса/заряд = 326,13 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,46 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 3,86-3,73 (m, 2H), 3,59-3,41 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,93-1,87 (m, 4H).

Стадія 9. (R&S)-(4-Гідрокси-2-метил-8,9-дигідро-7H-пірано[2,3-g]хіназолін-7-іл)(піролідин-1-іл)метанон



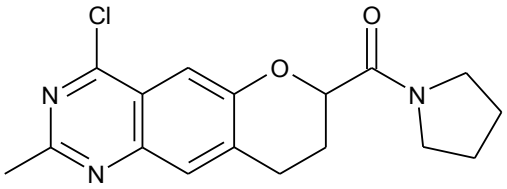
У перемішуваний розчин 4-гідрокси-2-метил-7-(піролідин-1-карбоніл)-9H-пірано[2,3-g]хіназолін-9-ону (1,0 г, 3,07 ммоль) у метанолі (5,0 мл) додавали Pd/C (3,27 г, 30,7 ммоль) та

його піддавали відновленню в атмосфері водню в змішувачі Парра протягом 3 днів. Реакційну суміш фільтрували через шар целіту та розчинник випарювали з одержанням неочищеної сполуки. Цю неочищену сполуку очищали за допомогою флеш-хроматографії з використанням елюенту 0-5 % метанолу в DCM з одержанням указаної в заголовку сполуки (4-гідрокси-2-метил-8,9-дигідро-7H-пірано[2,3-g]хіназолін-7-іл)(піролідин-1-іл)метанону (0,4 г, вихід 41,5 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

MS (ES+) маса/заряд = 314,40 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,00 (s, 1H), 7,33 (d, J=2,9 Гц, 2H), 5,03-4,98 (m, 1H), 3,70-3,60 (m, 1H), 3,58-3,49 (m, 1H), 3,38-3,30 (m, 2H), 3,00-2,86 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,14-1,97 (m, 2H), 1,93-1,86 (m, 2H), 1,83-1,76 (m, 2H).

Стадія 10. (R&S)-(4-Хлор-2-метил-8,9-дигідро-7H-пірано[2,3-g]хіназолін-7-іл)(піролідин-1-іл)метанон

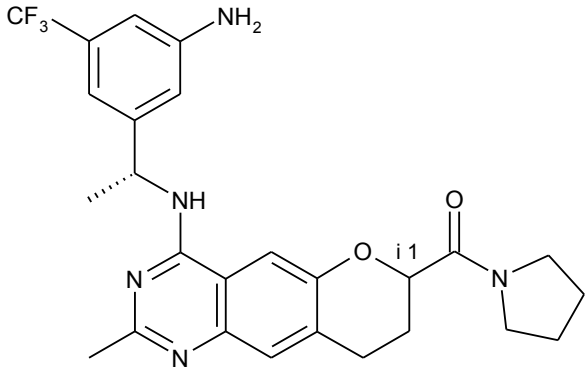


Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 9 шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 1 прикладу 28 (0,13 г, вихід 79,0 %).

MS (ES+) маса/заряд = 332,34 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,76 (s, 1H), 7,46-7,36 (m, 1H), 5,18 (dd, J=6,7, 3,9 Гц, 1H), 3,70-3,62 (m, 1H), 3,53 (dt, J=10,3, 6,1 Гц, 1H), 3,40-3,29 (m, 2H), 3,06 (dt, J=12,5, 6,8 Гц, 1H), 3,01-2,89 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,19-2,05 (m, 2H), 1,96-1,88 (m, 2H), 1,84-1,76 (m, 2H).

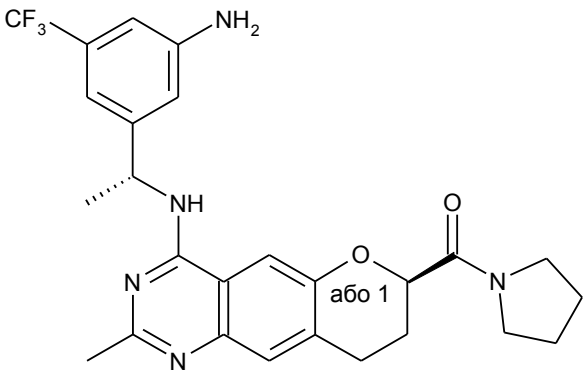
Стадія 11. Одержання (R&S)-(4-(((R)-1-(3-аміно-5-(трифторметил)феніл)етил)аміно)-2-метил-8,9-дигідро-7H-пірано[2,3-g]хіназолін-7-іл)(піролідин-1-іл)метанону



Указану в заголовку сполуку одержували за допомогою реакції проміжної сполуки стадії 10 та придатного хірального аміну з використанням аналогічного протоколу, указаного в стадії 2 прикладу 28 (0,15 г, вихід 13,0 %).

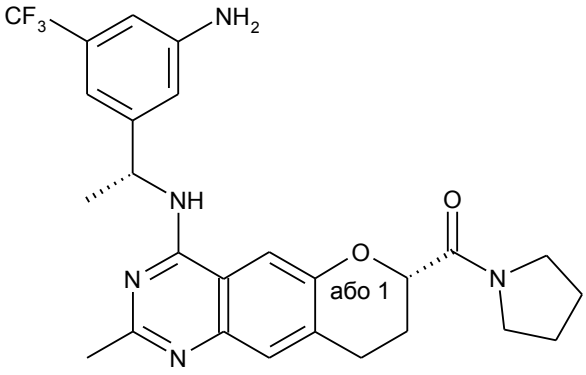
Діастереомер, що утворюється в даному продукті, відокремлювали за допомогою препаративної HPLC з оберненою фазою.

Пік 1: ((R/S)-4-(((R)-1-(3-аміно-5-(трифторметил)феніл)етил)аміно)-2-метил-8,9-дигідро-7H-пірано[2,3-g]хіназолін-7-іл)(піролідин-1-іл)метанон
(сполука 17a)



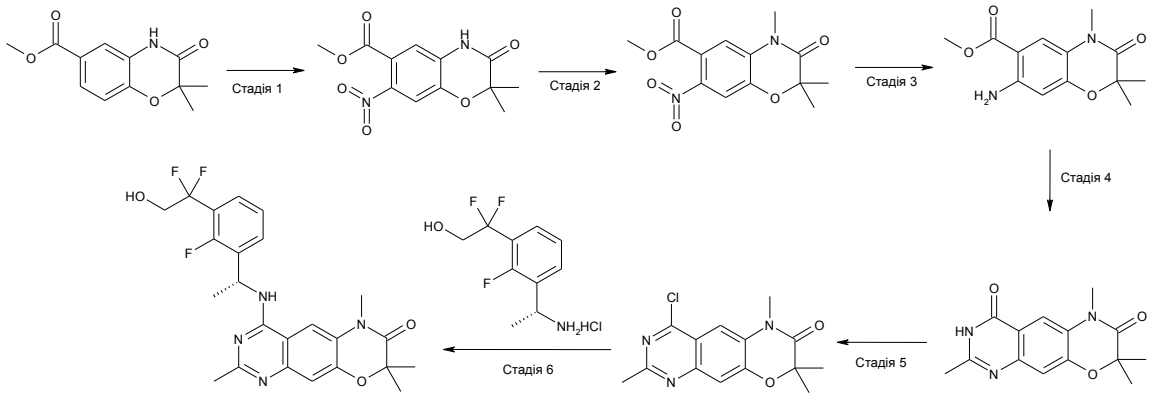
MS (ES+) маса/заряд = 500,02 (M+1).
HPLC RT: 1,39 хв.
^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,03 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,61-5,45 (m, 3H), 5,07-4,97 (m, 1H), 3,74-3,63 (m, 1H), 3,62-3,52 (m, 1H), 3,40-3,35 (m, 2H), 3,03-2,89 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,15-1,99 (m, 2H), 1,97-1,88 (m, 2H), 1,87-1,75 (m, 2H), 1,52 (d, J=7,0 Гц, 3H).

Пік 2: (S/R)-(4-(((R)-1-(3-аміно-5-(трифторметил)феніл)етил)аміно)-2-метил-8,9-дигідро-7H-пірано[2,3-g]хіназолін-7-іл)(піролідин-1-іл)метанон (сполука 17b)

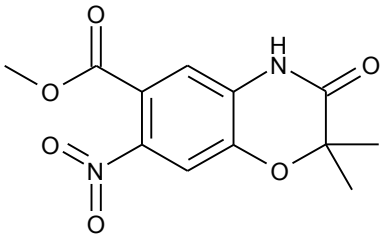


MS (ES+) маса/заряд = 500,30 (M+1).
HPLC RT: 1,58 хв.
^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,04 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,68 (bs, 1H), 5,60-5,45 (m, 3H), 5,05-4,98 (m, 1H), 3,74-3,65 (m, 1H), 3,62-3,51 (m, 1H), 3,39-3,35 (m, 2H) 3,04-2,89 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,15-2,09 (m, 1H), 2,07-2,00 (m, 1H), 1,96-1,90 (m, 2H), 1,85-1,78 (m, 2H), 1,52 (d, J=7,1 Гц, 3H).

Приклад 31. Одержання (R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідроксиетил)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-ону (сполука 18)



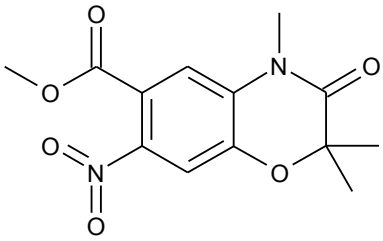
Стадія 1. Метил-2,2-диметил-7-нітро-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з метил-2,2-диметил-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-карбоксилату (одержаний за допомогою способу, описаного в EP2243779) шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 1 прикладу 14 (8,24 г, вихід 99,0 %).

MS (ES+) маса/заряд = 281,27 (M+1).

Стадія 2. Метил-2,2,4-триметил-7-нітро-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-карбоксилат

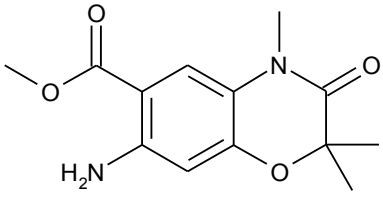


Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 1 шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 2 прикладу 14 (4,13 г, вихід 98 %).

GCMS маса/заряд = 294,07 (M+).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,72 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 1,48 (s, 6H).

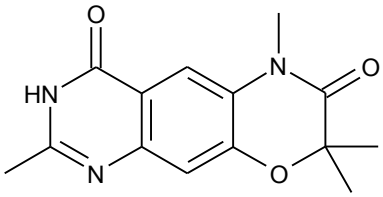
Стадія 3. Метил-7-аміно-2,2,4-триметил-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 2 шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 3 прикладу 14 (3,57 г, вихід 99,0 %).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,33 (s, 1H), 6,62 (s, 2H), 6,38 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 1,40 (s, 6H).

Стадія 4. 2,6,8,8-Тетраметил-3,6-дигідро-4H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-4,7(8H)-діон

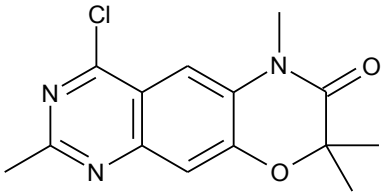


Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 3 шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 4 прикладу 14 (3,1 г, вихід 86 %).

MS (ES+) маса/заряд = 274,27 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,17 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,46 (s, 6H).

Стадія 5. 4-Хлор-2,6,8,8-тетраметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-он

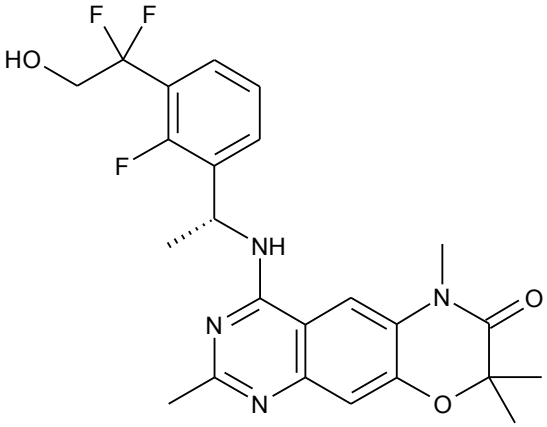


Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 4 шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 1 прикладу 28 (0,35 г, вихід 65,6 %).

MS (ES+) маса/заряд = 292,2 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,63 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 3,47 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 1,52 (s, 6H).

Стадія 6. (R)-4-((1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідроксиетил)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-он (сполука 18)



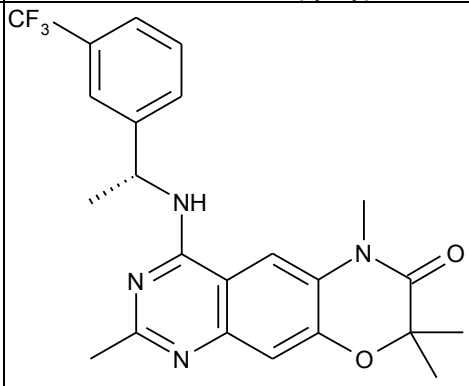
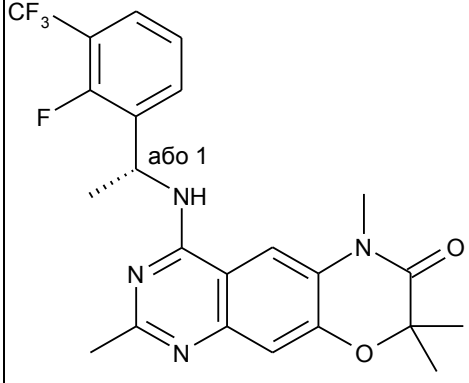
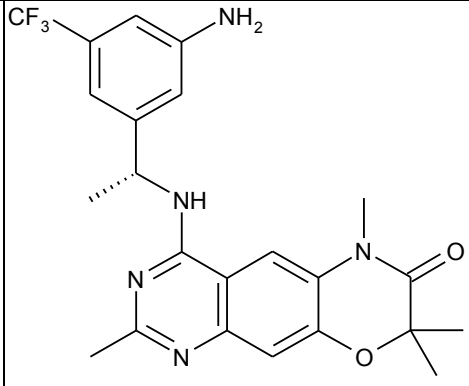
Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 5 та відповідного хірального аміну шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 2 прикладу 28 (0,05 г, вихід 21,96 %).

MS (ES+) маса/заряд = 475,17 (M+1).

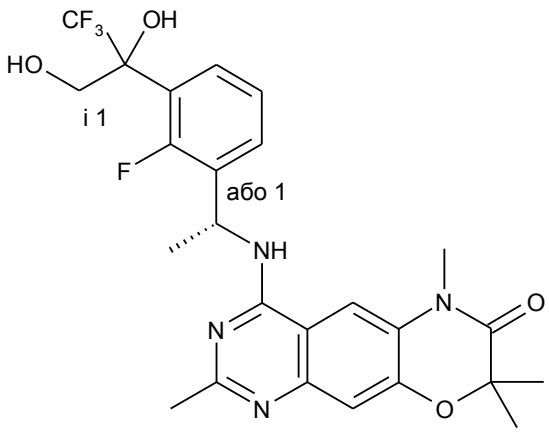
^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,35 (d, J=7,3 Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,74-7,60 (m, 1H), 7,52-7,37 (m, 1H), 7,32-7,20 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,92-5,77 (m, 1H), 5,77-5,64 (m, 1H), 4,12-3,81 (m, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,62 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,46 (s, 3H).

Наступні приклади 32-34, розкриті в таблиці 2, одержували з використанням подібної процедури, описаної в прикладі 31, із використанням придатного хірального аміну та комерційного хірального аміну для сполуки 19.

Таблиця 2

Приклад	Хімічна структура	Дані LCMS та ^{1}H ЯМР
32	 (R)-2,6,8,8-Тетраметил-4-((1-(3-(трифторметил)феніл)етил)аміно)-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-он (сполука 19)	MS (ES+) маса/заряд = 445,10 (M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,35 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,79-7,74 (m, 1H), 7,63-7,55 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 5,74-5,65 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,64 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,45 (s, 3H).
33	 (R/S)-4-((1-(2-Фтор-3-(трифторметил)феніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-он (сполука 20)	MS (ES+) маса/заряд = 463,17 (M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,41 (d, J=6,9 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,85-7,78 (m, 1H), 7,69-7,61 (m, 1H), 7,40-7,33 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,82-5,77 (m, 1H), 3,47 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,65 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,45 (s, 3H).
34	 (R)-4-((1-(3-Аміно-5-(трифторметил)феніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-он (сполука 21)	MS (ES+) маса/заряд =460,10 (M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,31-8,23 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,98-6,85 (m, 2H), 6,73-6,69 (m, 1H), 5,70-5,46 (m, 3H), 3,44 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,57 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,45 (s, 3H).

Приклад 35. 4-(((R&S)-1-(2-Фтор-3-((R&S)-1,1,1-трифтор-2,3-дигідроксипропан-2-іл)феніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-он
(сполука 22)



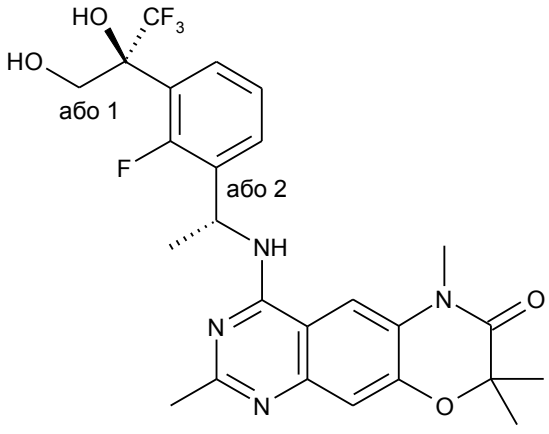
Указану в заголовку сполуку у вигляді діастереомерної суміші одержували з проміжної сполуки стадії 5 прикладу 31 шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 2 прикладу 28.

MS (ES+) маса/заряд = 523,32 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,31 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,67-7,58 (m, 1H), 7,61-7,48 (m, 1H), 7,20 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,91-5,82 (m, 1H), 5,23 (s, 1H), 4,24-4,03 (m, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,58 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,46 (s, 3H).

Хірально чисті діастереомери одержували окремо з використанням хірально чистого аміну наступним чином.

Пік 1: 4-(((R/S)-1-(2-фтор-3-((S/R)-1,1,1-трифтор-2,3-дигідроксипропан-2-іл)феніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-он (сполука 22a)

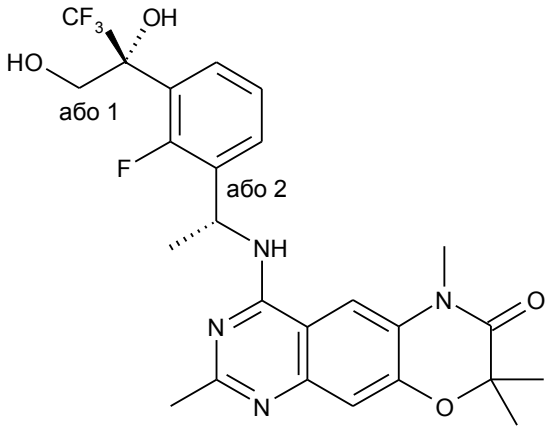


Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 5 прикладу 31 та проміжної сполуки стадії 5a прикладу 13 шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 2 прикладу 28.

MS (ES+) маса/заряд = 523,32 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,34 (d, J=7,3 Гц, 1H), 8,00 (s, 1H),7,64-7,60 (m, 1H), 7,57-7,47 (m, 1H), 7,18 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,85-5,78 (m, 1H), 5,19 (t, J=5,8 Гц, 1H), 4,07-4,01 (m, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,59 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,46 (s, 3H).

Пік 2: 4-(((R/S)-1-(2-фтор-3-((R/S)-1,1,1-трифтор-2,3-дигідроксипропан-2-іл)феніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-он (сполука 22b)

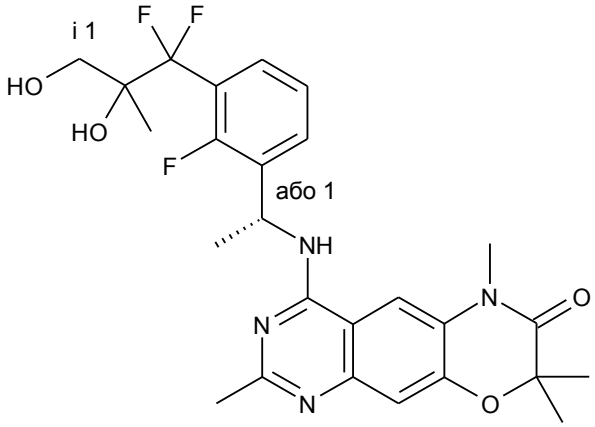


Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 5 прикладу 31 та стадії 5b прикладу 13 шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 2 прикладу 28.

MS (ES+) маса/заряд = 523,19 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,31 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,65-7,61 (m, 1H), 7,53 (t, J=6,9 Гц, 1H), 7,20 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,89-5,82 (m, 1H), 5,24 (t, J=5,6 Гц, 1H), 4,12 (d, J=5,9 Гц, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,58 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,46 (s, 3H).

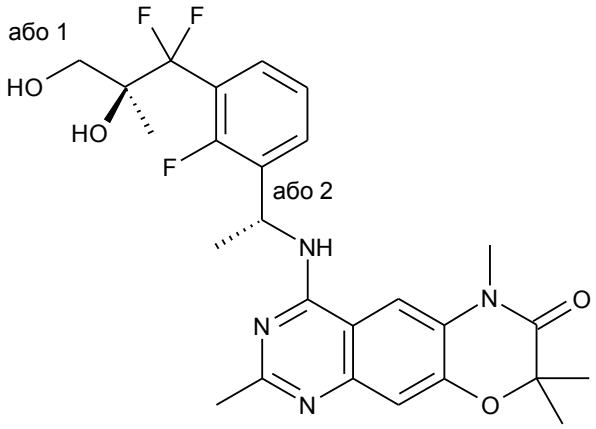
Приклад 36. 4-(((R&S)-1-(3-((R&S)-1,1-Дифтор-2,3-дигідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-он (сполука 23)



Указану в заголовку сполуку у вигляді діастереомерної суміші одержували з проміжної сполуки стадії 5 прикладу 31 шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 2 прикладу 28.

Хірально чисті діастереомери одержували окремо з використанням хірально чистого аміну наступним чином.

Пік 1: 4-(((R/S)-1-(3-((S/R)-1,1-дифтор-2,3-дигідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-он (сполука 23a)

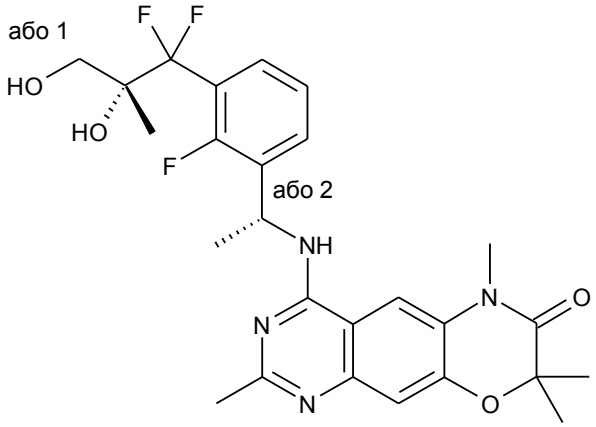


Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 5 прикладу 31 та стадії 6a прикладу 9 шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 2 прикладу 28.

MS (ES+) маса/заряд = 519,32 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,35 (d, J=7,4 Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,64-7,57 (m, 1H), 7,36-7,29 (m, 1H), 7,25-7,19 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,88-5,80 (m, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,70 (t, J=6,1 Гц, 1H), 3,52-3,41 (m, 5H), 2,31 (s, 3H), 1,60 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,20 (s, 3H).

Пік 2: 4-(((R/S)-1-(3-((R/S)-1,1-дифтор-2,3-дигідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-он (сполука 23b)

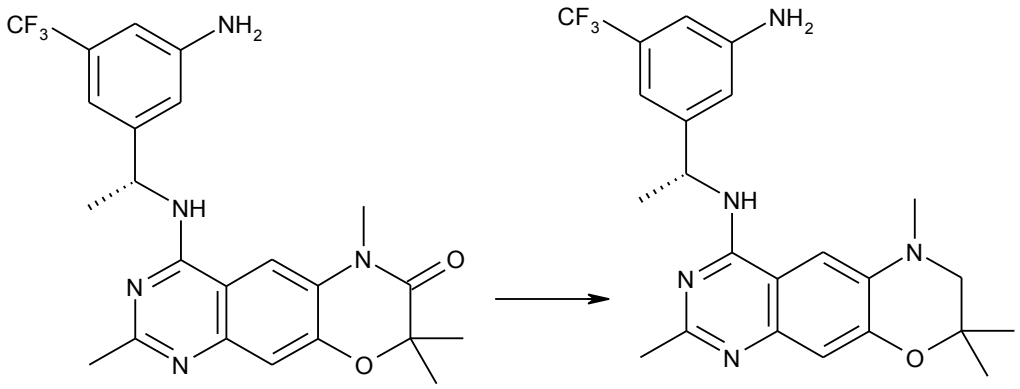


Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 5 прикладу 31 та стадії 6b прикладу 9 шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 2 прикладу 28.

MS (ES+) маса/заряд = 519,32 (M+).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,34 (d, J=7,4 Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,66-7,56 (m, 1H), 7,36-7,29 (m, 1H), 7,29-7,16 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,91-5,79 (m, 1H), 5,27 (s, 1H), 4,73-4,64 (m, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,45-3,34 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,60 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,23 (s, 3H).

Приклад 37. (R)-N-(1-(3-Аміно-5-(трифторметил)феніл)етил)-2,6,8,8-тетраметил-7,8-дигідро-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-4-амін (сполука 24)

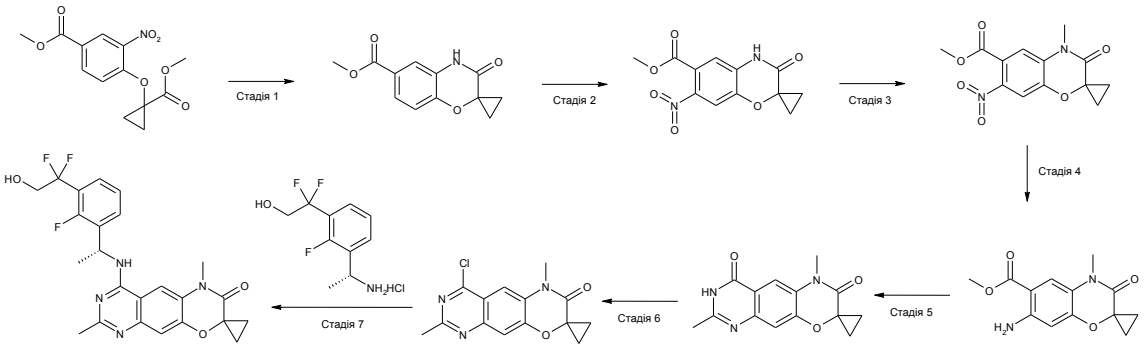


Указану в заголовку сполуку одержували з прикладу 34 шляхом використання подібного протоколу, указаного в прикладі 23 (0,017 г, вихід 11,69 %).

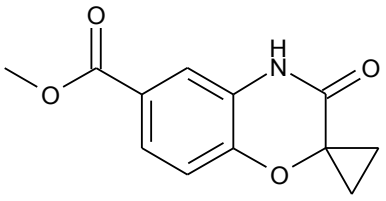
MS (ES+) маса/заряд = 446,3 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,86 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,96-6,79 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,74-5,42 (m, 3H), 3,11 (s, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,55 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,33 (s, 6H).

Приклад 38. Одержання (R)-4'-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідроксиетил)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2',6'-диметилспіро[циклопропан-1,8'-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін]-7'(6'H)-ону (сполука 25)



Стадія 1. Метил-3-оксо-3,4-дигідроспіро[бензо[b][1,4]оксазин-2,1'-циклопропан]-6-карбоксилат

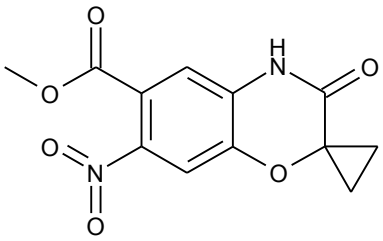


У перемішуваний розчин метил-4-(1-(етоксикарбоніл)циклопропокси)-3-нітробензоату (2,8 г, 9,05 ммоль) (одержаний за допомогою способу, описаного у WO2009/106599) в оцтовій кислоті (15,0 мл) додавали залізо (1,52 г, 27,2 ммоль) і реакційну суміш нагрівали при 90 °C протягом 30 хв. Після завершення реакції реакційну суміш фільтрували та концентрували за зниженого тиску з одержанням залишку, залишок розбавляли водою (20,0 мл) і підвищували його основність насиченим розчином K_2CO_3. Водний шар екстрагували етилацетатом (50,0 мл x 2), органічний шар промивали водою (50,0 мл), сольовим розчином (50,0 мл), висушували над безводним Na_2SO_4 та концентрували за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки метил-3-оксо-3,4-дигідроспіро[бензо[b][1,4]оксазин-2,1'-циклопропан]-6-карбоксилату (1,4 г, вихід 66,3 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

GCMS маса/заряд = 233,05 (M+).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,96 (s, 1H), 7,58-7,51 (m, 2H), 7,01-6,95 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 1,31-1,09 (m, 4H).

Стадія 2. Метил-7-нітро-3-оксо-3,4-дигідроспіро[бензо[b][1,4]оксазин-2,1'-циклопропан]-6-карбоксилат

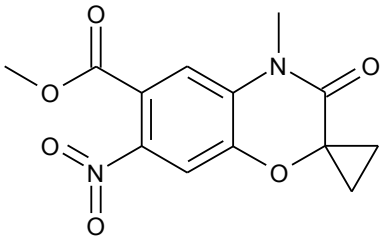


Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 1 шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 1 прикладу 14 (1,1 г, вихід 65,9 %).

GCMS маса/заряд = 278,01 (M+).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,41 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 1,45-1,27 (m, 4H).

Стадія 3. Метил-4-метил-7-нітро-3-оксо-3,4-дигідроспіро[бензо[b][1,4]оксазин-2,1'-циклопропан]-6-карбоксилат

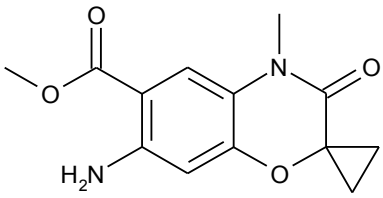


Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 2 шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 2 прикладу 14 (0,91 г, вихід 61,9 %).

MS (ES+) маса/заряд = 293,09 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,67 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 1,39-1,30 (m, 4H).

Стадія 4. Метил-7-аміно-4-метил-3-оксо-3,4-дигідроспіро[бензо[b][1,4]оксазин-2,1'-циклопропан]-6-карбоксилат

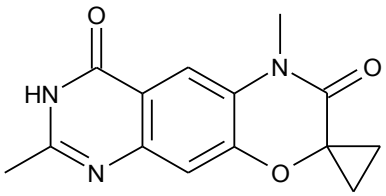


Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 3 шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 3 прикладу 14 (0,8 г, вихід 99,0 %).

GCMS маса/заряд = 262,02 (M+).

^{1}H ЯМР (400 МГц, обмін DMSO-d_6, D_2O) δ 7,34 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 1,25-1,05 (m, 4H).

Стадія 5. 2',6'-Диметил-3',6'-дигідроспіро[циклопропан-1,8'-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін]-4',7'-діон

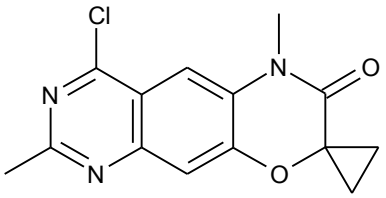


Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 4 шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 4 прикладу 14 (0,19 г, вихід 22,96 %).

MS (ES+) маса/заряд = 272,1 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,20 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,35-1,27 (m, 4H).

Стадія 6. 4'-Хлор-2',6'-диметилспіро[циклопропан-1,8'-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін]-7'(6'H)-он

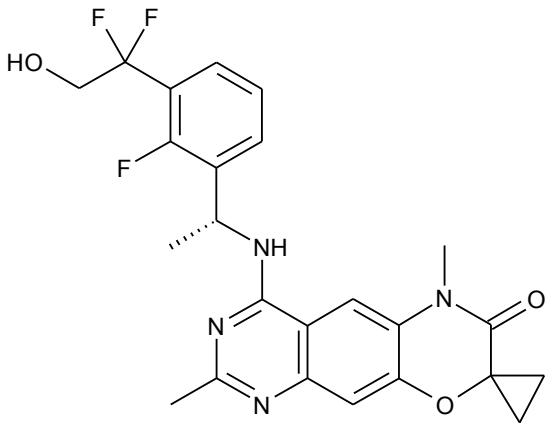


Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 5 шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 1 прикладу 28 (0,12 г, вихід 65,0 %).

MS (ES+) маса/заряд = 289,21 (M+).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,61 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 3,47 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 1,46-1,31 (m, 4H).

Стадія 7. (R)-4'-((1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідроксиетил)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2',6'-диметилспіро[циклопропан-1,8'-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін]-7'(6'H)-он (сполука 25)

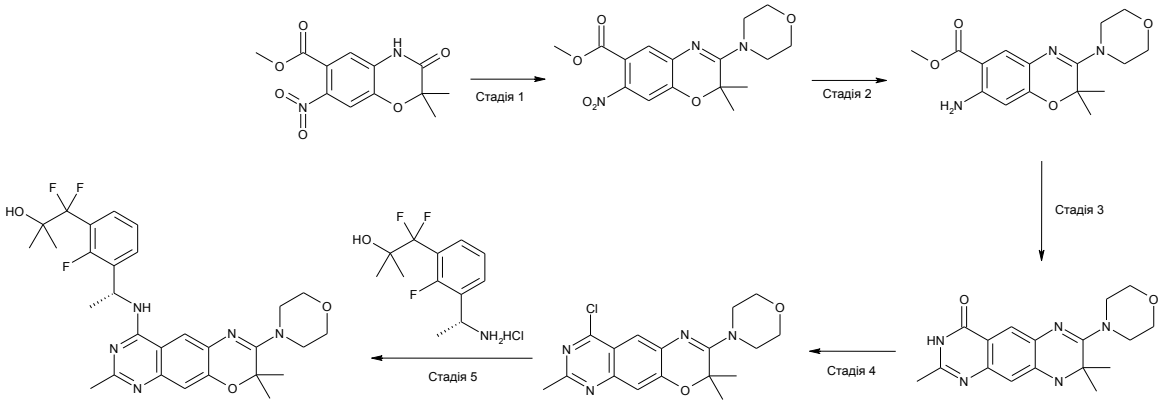


Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 6 та відповідного хірального аміну шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 2 прикладу 28 (0,05 г, вихід 21,96 %).

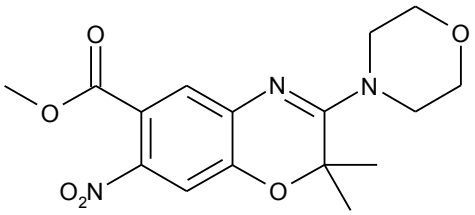
MS (ES+) маса/заряд = 472,96 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,38 (d, J=7,3 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,69-7,60 (m, 1H), 7,47-7,38 (m, 1H), 7,30-7,22 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,89-5,79 (m, 1H), 5,74-5,71 (m, 1H), 4,11-3,90 (m, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,62 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,41-1,23 (m, 4H).

Приклад 39. Одержання (R)-1,1-дифтор-1-(2-фтор-3-(1-((2,8,8-триметил-7-морфоліно-8H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-4-іл)аміно)етил)феніл)-2-метилпропан-2-олу (сполука 26)



Стадія 1. Метил-2,2-диметил-3-морфоліно-7-нітро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-карбоксилат

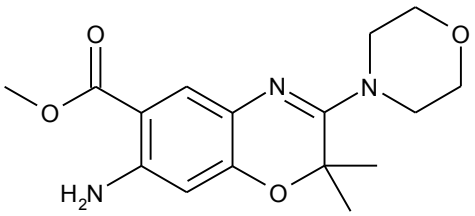


У перемішуваний розчин метил-2,2-диметил-7-нітро-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-карбоксилату (2,5 г, 8,92 ммоль) (проміжна сполука стадії 1 прикладу 31) у $SOCl_2$ (13,02 мл, 178,0 ммоль) додавали по краплях DMF (0,14 мл, 1,784 ммоль) за кімнатної температури. Реакційну суміш нагрівали при 70 °C протягом 2 год. Після завершення реакції реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Одержаний залишок розчиняли в 1,4-діоксані (10,0 мл) та TEA (1,24 мл, 8,92 ммоль) із наступним додаванням морфоліну (2,33 мл, 26,8 ммоль) і реакційну масу перемішували за кімнатної температури протягом 1 год. Після завершення реакції реакційну суміш гасили льодяною водою (30,0 мл) та екстрагували етилацетатом (30,0 мл x 2). Органічний шар висушували над безводним Na_2SO_4 та концентрували за зниженого тиску з одержанням неочищеного залишку. Неочищений залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії з використанням елюенту (0-30 %) етилацетату в н-гексані з одержанням указаної в заголовку сполуки метил-2,2-диметил-3-морфоліно-7-нітро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-карбоксилату (2,5 г, вихід 80 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

MS (ES+) маса/заряд = 350,41 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,54 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 3,70-3,66 (m, 4H), 3,61-3,57 (m, 4H), 3,33 (s, 3H), 1,57 (s, 6H).

Стадія 2. Метил-7-аміно-2,2-диметил-3-морфоліно-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-карбоксилат

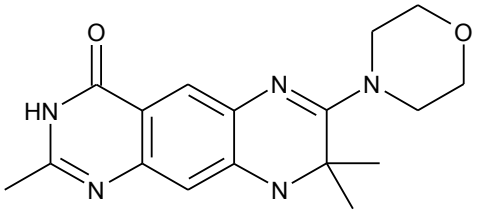


Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 1 шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 3 прикладу 14 (1,8 г, вихід 82,0 %).

MS (ES+) маса/заряд = 320,22 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,41 (s, 1H), 6,56 (s, 2H), 6,21 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,67-3,62 (m, 4H), 3,26-3,20 (m, 4H), 1,46 (s, 6H).

Стадія 3. 2,8,8-Триметил-7-морфоліно-3,8-дигідро-4H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-4-он

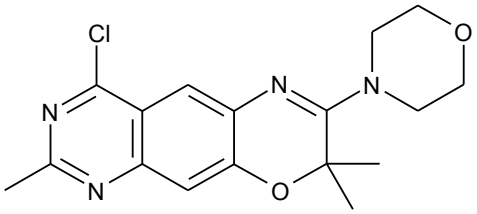


Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 2 шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 4 прикладу 14 (0,8 г, вихід 51,9 %).

MS (ES+) маса/заряд = 329,47 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,95 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 3,72-3,65 (m, 4H), 3,46-3,40 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 1,54 (s, 6H).

Стадія 4. 4-Хлор-2,8,8-триметил-7-морфоліно-8H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін

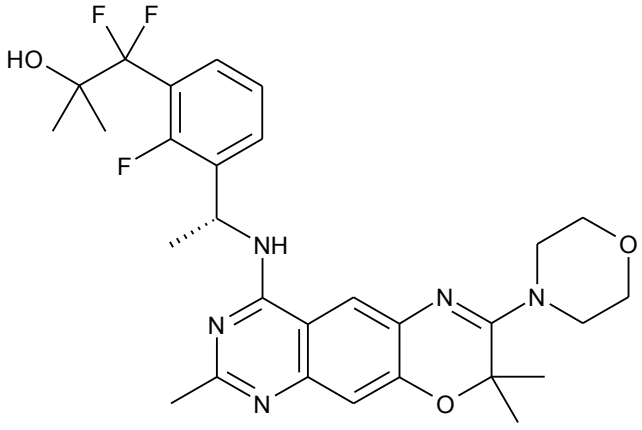


Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 3 шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 1 прикладу 28 (0,21 г, вихід 39,8 %).

MS (ES+) маса/заряд = 347,34 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,61 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 3,71-3,68 (m, 4H), 3,58-3,56 (m, 4H), 2,65 (s, 3H), 1,61 (s, 6H).

Стадія 5. (R)-1,1-Дифтор-1-(2-фтор-3-(1-((2,8,8-триметил-7-морфоліно-8H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-4-іл)аміно)етил)феніл)-2-метилпропан-2-ол (сполука 26)

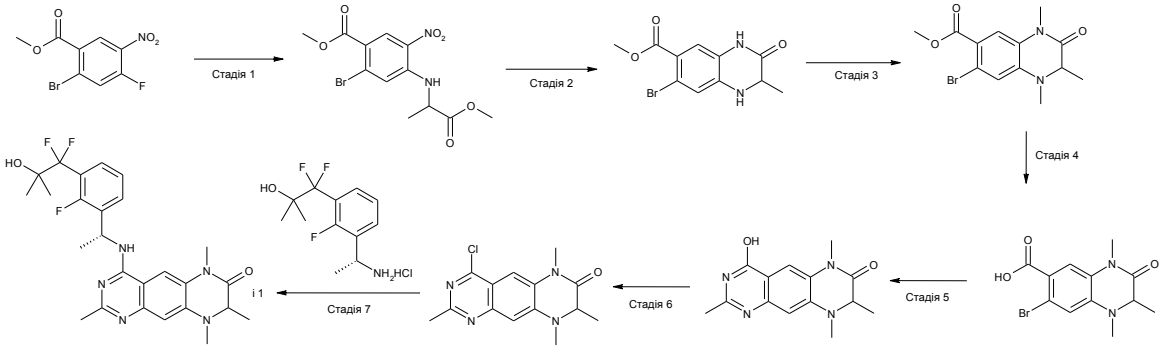


Указану в заголовку сполуку одержували за допомогою реакції проміжної сполуки стадії 4 та гідрохлориду (R)-1-(3-(1-аміноетил)-2-фторфеніл)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-олу (стадія 6а прикладу 4) із використанням подібного протоколу, указаного в стадії 2 прикладу 28 (0,081 г, вихід 33,6 %).

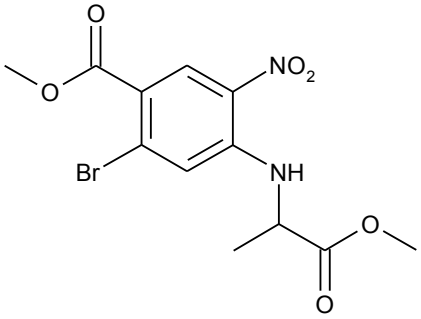
MS (ES+) маса/заряд = 558,32 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,26 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,67-7,58 (m, 1H), 7,33-7,26 (m, 1H), 7,25-7,14 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,85-5,74 (m, 1H), 5,32 (s, 1H), 3,73-3,67 (m, 4H), 3,47-3,42 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 1,58-1,51 (m, 9H), 1,24 (s, 3H), 1,21 (s, 3H).

Приклад 40. Одержання (R&S)-4-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8,9-тетраметил-8,9-дигідропіразино[2,3-g]хіназолін-7(6H)-ону (сполука 27)



Стадія 1. Метил-2-бром-4-((1-метокси-1-оксопропан-2-іл)аміно)-5-нітробензоат

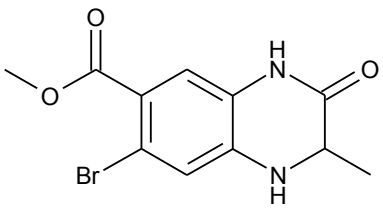


У перемішуваний розчин метил-2-бром-4-фтор-5-нітробензоату (10,0 г, 36,0 ммоль) (WO200879759) та метилаланінату (5,56 г, 54,0 ммоль) у DMF (100,0 мл) додавали TEA (12,53 мл, 90,0 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 80 °C протягом 2 год. Після завершення реакції забезпечували охолодження реакційної суміші до кімнатної температури, розбавляли етилацетатом (100,0 мл) і промивали за допомогою H_2O (50,0 мл x 3). Органічний шар висушували над безводним Na_2SO_4 та концентрували за зниженого тиску з одержанням неочищеного залишку. Неочищений залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії з використанням елюенту (0-20 %) етилацетату в н-гексані з одержанням указаної в заголовку сполуки метил-2-бром-4-((1-метокси-1-оксопропан-2-іл)аміно)-5-нітробензоату (10,0 г, вихід 77,0 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

MS (ES+) маса/заряд = 361,10 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,57 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 4,93-4,79 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 1,49 (d, J=6,9 Гц, 3H).

Стадія 2. Метил-7-бром-2-метил-3-оксо-1,2,3,4-тетрагідрохіноксалін-6-карбоксилат



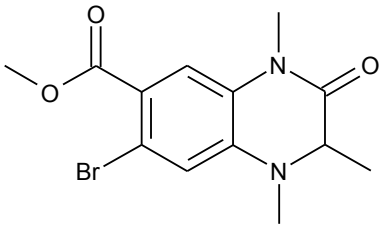
У перемішуваний розчин метил-2-бром-4-((1-метокси-1-оксопропан-2-іл)аміно)-5-нітробензоату (10,0 г, 27,7 ммоль) у безводному етанолі (100,0 мл) додавали хлорид олова(II) (26,3 г, 138,0 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 95 °C протягом 5 год. Після завершення реакції забезпечували охолодження суміші до кімнатної температури. Реакційну суміш потім нейтралізували водним $NaHCO_3$ (10 % 100,0 мл) і додавали етилацетат (100,0 мл), потім фільтрували на шарі целіту. Після розділення фільтрату водний шар екстрагували етилацетатом (200,0 мл x 2). Об'єднаний органічний шар промивали водою (100,0 мл x 2) і

насиченим сольовим розчином (100,0 мл), висушували над безводним Na_2SO_4 і концентрували за зниженого тиску з одержанням метил-7-бром-2-метил-3-оксо-1,2,3,4-тетрагідрохіноксалін-6-карбоксилату (6,5 г, вихід 78,0 %) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

MS (ES+) маса/заряд = 299,21 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,47 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,07-3,93 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 1,29 (d, J=6,7 Гц, 3H).

Стадія 3. Метил-7-бром-1,2,4-триметил-3-оксо-1,2,3,4-тетрагідрохіноксалін-6-карбоксилат

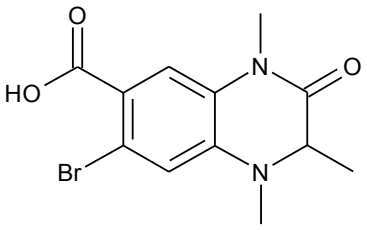


У перемішуваний розчин метил-7-бром-2-метил-3-оксо-1,2,3,4-тетрагідрохіноксалін-6-карбоксилату (3,0 г, 10,03 ммоль) у DMF (20,0 мл) додавали гідрид натрію (60 %) (1,44 г, 30,1 ммоль) і метилйодид (1,57 мл, 25,07 ммоль) і реакційну масу перемішували протягом 30 хв. при 0 °C. Після завершення реакції реакційну суміш гасили водою (50,0 мл). Водний шар екстрагували етилацетатом (100,0 мл), органічний шар промивали водою (100,0 мл) і сольовим розчином (100,0 мл), висушували над безводним Na_2SO_4 і концентрували за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки метил-7-бром-1,2,4-триметил-3-оксо-1,2,3,4-тетрагідрохіноксалін-6-карбоксилату (1,9 г, вихід 57,9 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

MS (ES+) маса/заряд = 327,22 (M+1), 329,22 (M+2).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,44 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,15 (q, J=6,8 Гц, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 1,08 (d, J=6,8 Гц, 3H).

Стадія 4. 7-Бром-1,2,4-триметил-3-оксо-1,2,3,4-тетрагідрохіноксалін-6-карбонова кислота

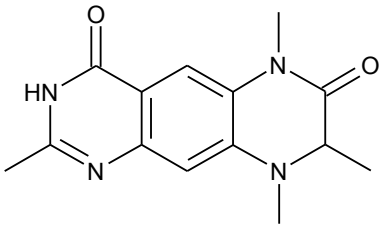


У перемішуваний розчин метил-7-бром-1,2,4-триметил-3-оксо-1,2,3,4-тетрагідрохіноксалін-6-карбоксилату (4,1 г, 12,53 ммоль) у метанолі (20,0 мл), THF (20,0 мл) і воді (20,0 мл) додавали гідроксид літію (3,0 г, 125 ммоль). Реакційну суміш потім перемішували при 25 °C протягом 16 год. Після завершення реакції реакційну масу концентрували за зниженого тиску з одержанням неочищеної сполуки. Підвищували основність неочищеної сполуки за допомогою 50 % $NaHCO_3$ (50,0 мл) і її екстрагували за допомогою етилацетату (100,0 мл x 2). Об'єднаний органічний шар промивали водою (50,0 мл x 2) і насиченим сольовим розчином (100,0 мл), висушували над безводним Na_2SO_4 і концентрували за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки 7-бром-1,2,4-триметил-3-оксо-1,2,3,4-тетрагідрохіноксалін-6-карбонової кислоти (3,2 г, вихід 82,0 %) у вигляді коричневої твердої речовини.

MS (ES+) маса/заряд = 313,21 (M+1), 315,15 (M+2).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,84 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,14 (q, J=6,8 Гц, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 1,07 (d, J=6,8 Гц, 3H).

Стадія 5. 2,6,8,9-Тетраметил-3,6,8,9-тетрагідропіразино[2,3-g]хіназолін-4,7-діон

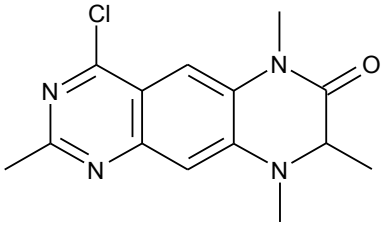


Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 4 шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 8 прикладу 30 (2,3 г, вихід 83,0 %).

MS (ES+) маса/заряд = 273,15 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,93 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,17 (q, J=6,8 Гц, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,09 (d, J=6,8 Гц, 3H).

Стадія 6. 4-Хлор-2,6,8,9-тетраметил-8,9-дигідропіразино[2,3-g]хіназолін-7(6H)-он

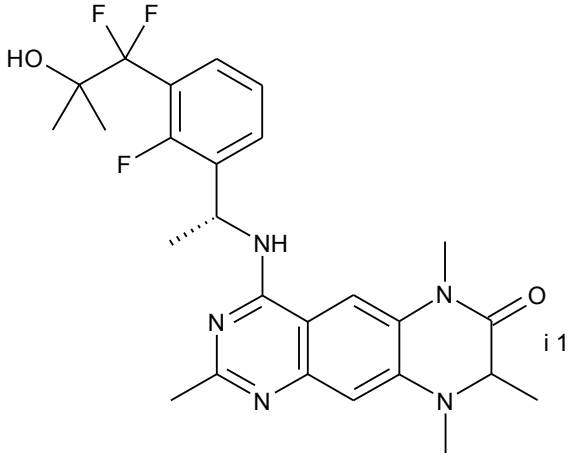


Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 5 шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 1 прикладу 28 (0,38 г, вихід 35,60 %).

MS (ES+) маса/заряд = 291,21 (M+1), 293,27 (M+2).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,43 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,38-4,27 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 1,18 (d, J=6,8 Гц, 3H).

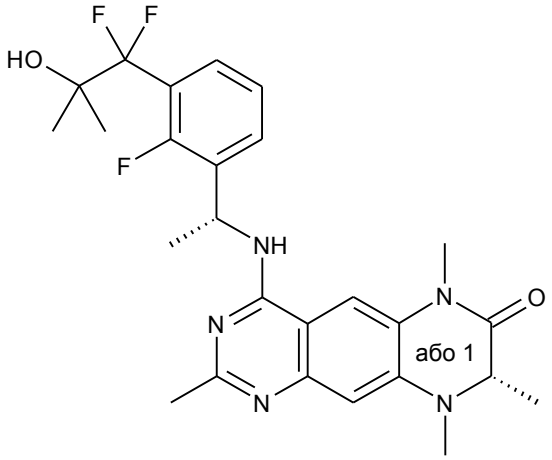
Стадія 7. (R&S)-4-(((R)-1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8,9-тетраметил-8,9-дигідропіразино[2,3-g]хіназолін-7(6H)-он



i 1

Указану в заголовку сполуку одержували за допомогою реакції проміжної сполуки стадії 6 та гідрохлориду (R)-1-(3-(1-аміноетил)-2-фторфеніл)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-олу (стадія 6а прикладу 4) із використанням подібного протоколу, указаного в стадії 2 прикладу 28 (0,35 г, вихід 54,80 %). Хіральне розділення представленої вище сполуки забезпечувало два стереоізомери, як указано нижче.

Пік 1: (S/R)-4-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8,9-тетраметил-8,9-дигідропіразино[2,3-g]хіназолін-7(6H)-он (сполука 27a)

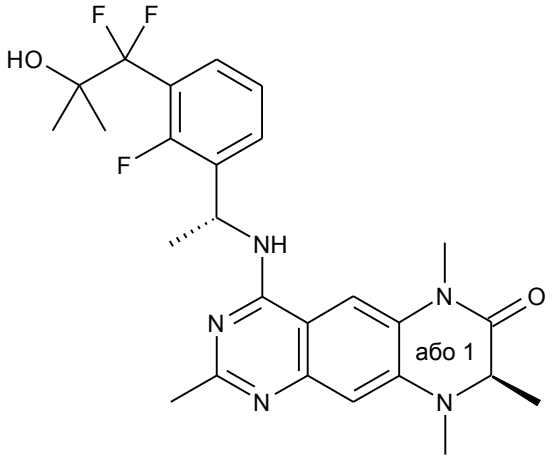


MS (ES+) маса/заряд = 502,31 (M+1).

Хіральна HPLC: ACN_0,1 % DEA-MEOH-0,1 % DEA (90:10), t_{ret}: 4,26 хв.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,52 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,67-7,60 (m, 1H), 7,36-7,31 (m, 1H), 7,26-7,22 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,94-5,80 (m, 1H), 5,34 (s, 1H), 4,25-4,11 (m, 1H), 3,47 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,60 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,11 (d, J=6,9 Гц, 3H).

Пік 2: (R/S)-4-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8,9-тетраметил-8,9-дигідропіразино[2,3-g]хіназолін-7(6H)-он (сполука 27b)

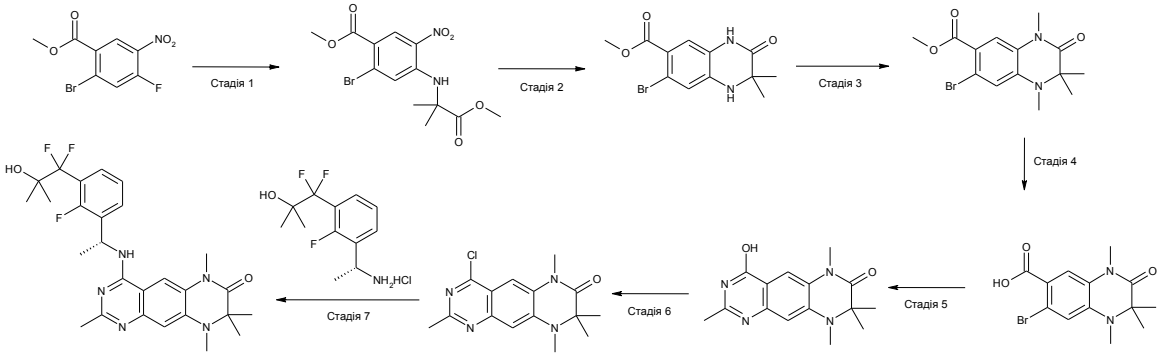


MS (ES+) маса/заряд = 502,31 (M+1).

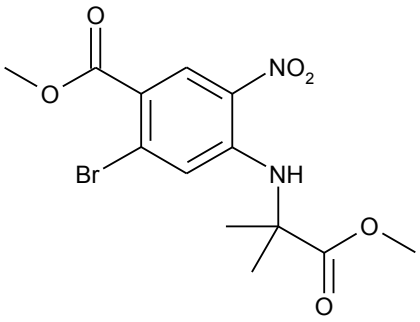
Хіральна HPLC: ACN_0,1 % DEA-MEOH-0,1 % DEA (90:10), t_{ret}: 4,64 хв.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,33 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,65-7,61 (m, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,25-7,20 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,89-5,84 (m, 1H), 5,34 (s, 1H), 4,28-4,13 (m, 1H), 3,47 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,62 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,13-1,09 (m, 3H).

Приклад 41. Одержання (R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8,8,9-пентаметил-8,9-дигідропіразино[2,3-g]хіназолін-7(6H)-ону (сполука 28)



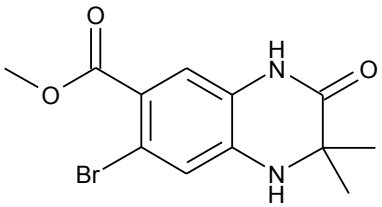
Стадія 1. Метил-2-бром-4-((1-метокси-2-метил-1-оксопропан-2-іл)аміно)-5-нітробензоат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки 2-бром-4-фтор-5-нітробензоату (WO200879759) шляхом застосування подібного протоколу, указаного в стадії 1 прикладу 40 (2,1 г, вихід 78,0 %).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,64 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,66 (d, J=4,3 Гц, 3H), 1,65 (s, 6H).

Стадія 2. Метил-7-бром-2,2-диметил-3-оксо-1,2,3,4-тетрагідрохіноксалін-6-карбоксилат

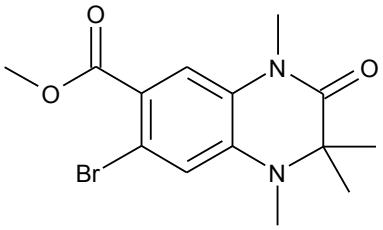


Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 1 шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 2 прикладу 40 (1,40, вихід 80,0 %).

MS (ES+) маса/заряд = 313,28 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,95 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 3,93 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 1,47 (s, 6H).

Стадія 3. Метил-7-бром-1,2,2,4-тетраметил-3-оксо-1,2,3,4-тетрагідрохіноксалін-6-карбоксилат

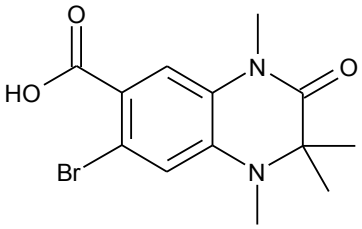


Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 2 шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 3 прикладу 40 (1,2 г, вихід 79,0 %).

MS (ES+) маса/заряд = 341,34 (M+1), 343,34 (M+2).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,44 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 1,31 (s, 6H).

Стадія 4. 7-Бром-1,2,2,4-тетраметил-3-оксо-1,2,3,4-тетрагідрохіноксалін-6-карбонова кислота

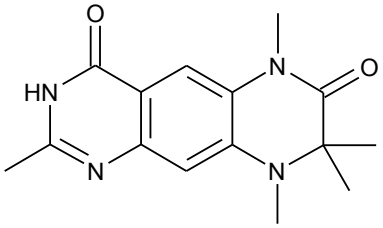


Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 3 шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 4 прикладу 40 (1,1 г, вихід 96,0 %).

MS (ES+) маса/заряд = 329,0 (M+2).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,92 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 1,30 (s, 6H).

Стадія 5. 2,6,8,8,9-Пентаметил-3,6,8,9-тетрагідропіразино[2,3-g]хіназолін-4,7-діон

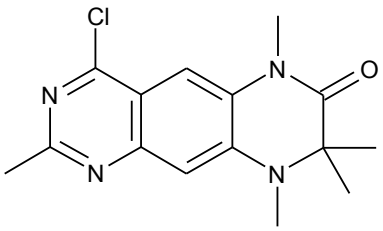


Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 4 шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 8 прикладу 30 (0,70 г, вихід 72,70 %).

MS (ES+) маса/заряд = 287,34 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,94 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,32 (s, 6H).

Стадія 6. 4-Хлор-2,6,8,8,9-пентаметил-8,9-дигідропіразино[2,3-g]хіназолін-7(6H)-он

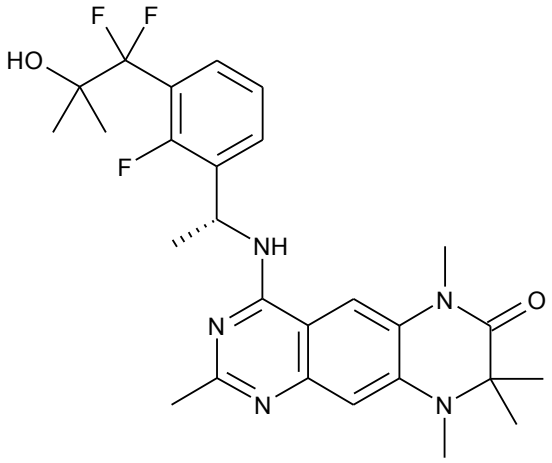


Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 5 шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 1 прикладу 28 (0,15 г, вихід 28,20 %).

MS (ES+) маса/заряд = 305,28 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,44 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,41 (s, 6H).

Стадія 7. (R)-4-((1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8,8,9-пентаметил-8,9-дигідропіразино[2,3-g]хіназолін-7(6H)-он

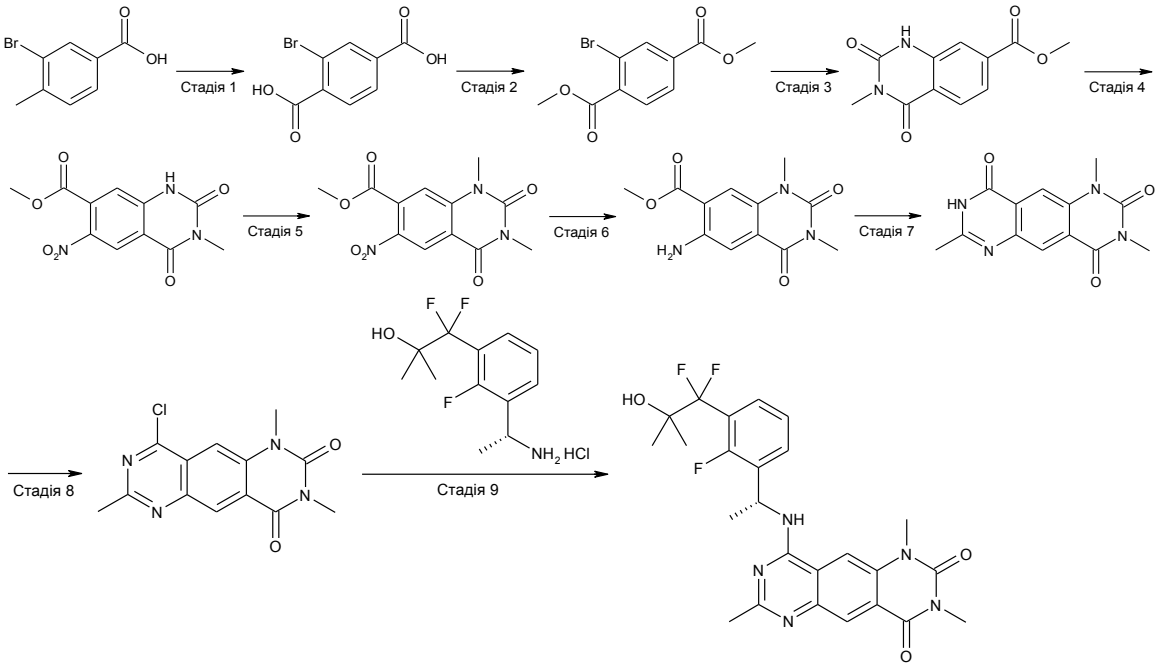


Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 6 із використанням відповідного хірального аміну шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 2 прикладу 28 (0,065 г, вихід 29,60 %).

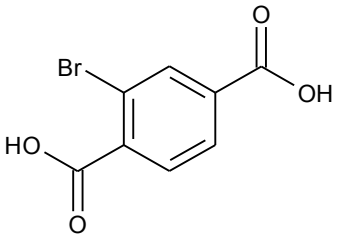
MS (ES+) маса/заряд = 516,28 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,96 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,75-7,71 (m, 1H), 7,45-7,34 (m, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,99-5,92 (m, 1H), 5,36 (s, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 1,69 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,21 (s, 3H).

Приклад 42. Одержання (R)-9-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-1,3,7-триметилпіримідо[4,5-g]хіназолін-2,4(1H,3H)-діону (сполука 29)



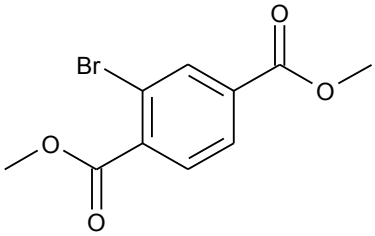
Стадія 1. 2-Бромтерефталева кислота



У розчин 3-бром-4-метилбензойної кислоти (15,0 г, 69,8 ммоль) у 200,0 мл 1:1 суміші трет-бутанолу і води додавали перманганат калію (62,8 г, 398 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 90 °C протягом 16 год. Після цього реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і фільтрували. Фільтрат концентрували і залишок додатково підкисляли концентрованою хлористоводневою кислотою. Одержаний у результаті розчин додатково розбавляли водою (10,0 мл) й одержані в результаті осади збирали шляхом фільтрації. Осади додатково висушували з одержанням 2-бромтерефталевої кислоти у вигляді неочищеної білої твердої речовини. Неочищений залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії із застосуванням елюенту 60-70 % етилацетату в н-гексані з одержанням указаної в заголовку сполуки 2-бромтерефталевої кислоти (15,1 г, вихід 88,0 %) у вигляді білої твердої речовини.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,60 (s, 2H), 8,15 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,98 (dd, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,83 (d, J=8,0 Гц, 1H).

Стадія 2. Диметил-2-бромтерефталат

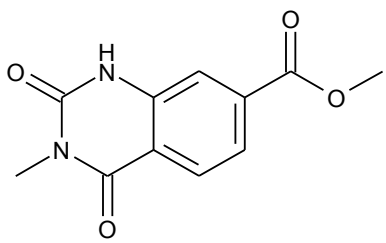


У перемішуваний розчин 2-бромтерефталевої кислоти (15,0 г, 61,2 ммоль) у метанолі (150,0 мл) додавали по краплях тіонілхлорид (4,91 мл, 67,3 ммоль) при 0 °C. Забезпечували нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури та додатково перемішували протягом 16 год. Реакцію відстежували за допомогою TLC, реакційну суміш концентрували. Насичений розчин бікарбонату натрію додавали в залишок та екстрагували із застосуванням дихлорметану (3×150,0 мл). Об'єднану органічну фазу промивали водою (200,0 мл), сольовим розчином (100,0 мл) і висушували над безводним сульфатом натрію. Цю реакційну суміш концентрували з одержанням 26,7 г неочищеного продукту, який очищали за допомогою колонкової хроматографії із застосуванням елюенту 0-30 % етилацетату в н-гексані з одержанням указаної в заголовку сполуки диметил-2-бромтерефталату (15,5 г, вихід 93 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

MS (ES+) маса/заряд = 274,04 (M+1).

1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,33 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,02 (dd, J=8,1, 1,6 Гц, 1H), 7,83 (d, J=8,2 Гц, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,97 (s, 3H).

Стадія 3. Метил-3-метил-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіназолін-7-карбоксилат

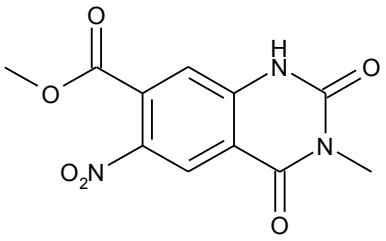


У розчин диметил-2-бромтерефталату (3,00 г, 10,99 ммоль) і 1-метилсечовини (1,06 г, 14,28 ммоль) в 1,4-діоксані (10,0 мл) додавали карбонат цезію (7,16 г, 21,97 ммоль), Xantphos (0,64 г, 1,099 ммоль) і трис(дибензиліденацетон)дипаладій(0) (1,00 г, 1,099 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 120 °С протягом 16 год. Реакційну суміш потім охолоджували до кімнатної температури та концентрували з одержанням неочищеної твердої речовини. У неочищену тверду речовину додавали 60,0 мл дихлорметану і перемішували протягом 5 хвилин. Цю реакційну суміш фільтрували з одержанням неочищеної твердої речовини, яку очищали за допомогою колонкової хроматографії із застосуванням елюенту 0-10 % метанолу в дихлорметані з одержанням указаної в заголовку сполуки метил-3-метил-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіназолін-7-карбоксилату (1,5 г, вихід 58,3 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

MS (ES+) маса/заряд = 235,27 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,63 (s, 1H), 8,06 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,80-7,67 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,27 (s, 3H).

Стадія 4. Метил-3-метил-6-нітро-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіназолін-7-карбоксилат

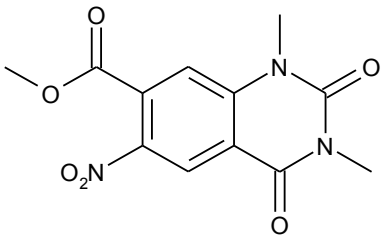


У розчин метил-3-метил-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіназолін-7-карбоксилату (0,5 г, 2,135 ммоль) у сірчаній кислоті (10,0 мл) при 0 °С повільно додавали нітрат калію (0,22 г, 2,13 ммоль). Цю реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 2 год. і виливали у льодяну воду (10,0 мл). Одержаний розчин екстрагували за допомогою 3×10,0 мл дихлорметану, промивали сольовим розчином, висушували над безводним сульфатом натрію. Цю реакційну суміш концентрували з одержанням неочищеного залишку, який очищали за допомогою колонкової хроматографії із використанням елюенту 0-50 % етилацетату в н-гексані з одержанням указаної в заголовку сполуки метил-3-метил-6-нітро-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіназолін-7-карбоксилату (0,5 г, вихід 84,0 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

MS (ES+) маса/заряд = 278,21 (M+).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,18 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,27 (s, 3H).

Стадія 5. Метил-1,3-диметил-6-нітро-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіназолін-7-карбоксилат

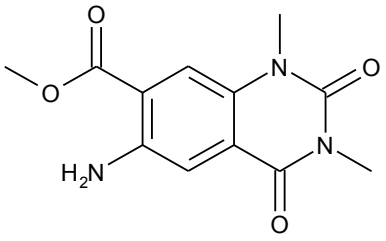


Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 4 шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 3 прикладу 40 (1,6 г, вихід 95,0 %).

MS (ES+) маса/заряд = 294,02 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,64 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,33 (s, 3H).

Стадія 6. Метил-6-аміно-1,3-диметил-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіназолін-7-карбоксилат

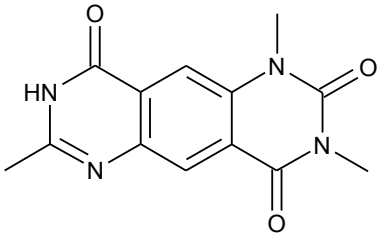


Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 5 шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 3 прикладу 14 (1,35 г, вихід 94,0 %), у вигляді брудно-білої твердої речовини.

MS (ES+) маса/заряд = 264,15 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,63 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,54 (d, J=1,8 Гц, 1H), 6,60 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 3,29 (s, 3H).

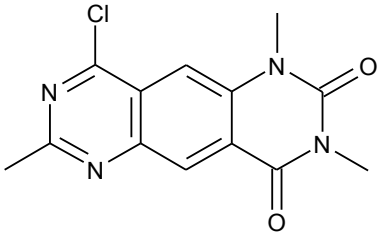
Стадія 7. 1,3,7-Триметил-1,8-дигідропіримідо[4,5-g]хіназолін-2,4,9(3H)-трион



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 6 шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 4 прикладу 14 (1,1 г, вихід 82,0 %).

MS (ES+) маса/заряд = 273,15 (M+1).

Стадія 8. 9-Хлор-1,3,7-триметилпіримідо[4,5-g]хіназолін-2,4(1H, 3H)-діон

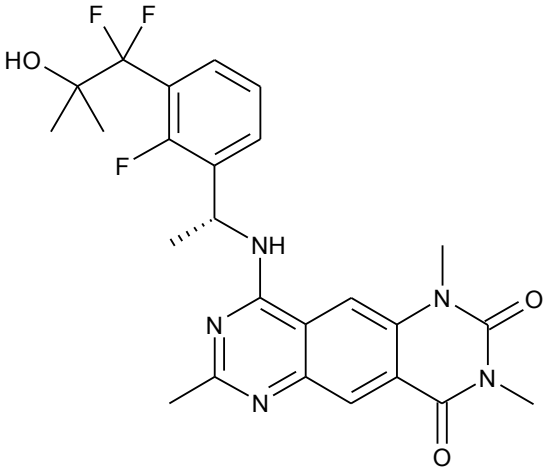


Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 7 шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 1 прикладу 28 (0,35 г, вихід 43,70 %).

MS (ES+) маса/заряд = 291,21 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,21 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).

Стадія 9. (R)-9-((1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-1,3,7-триметилпіримідо[4,5-g]хіназолін-2,4(1H,3H)-діон (6) (сполука 29)

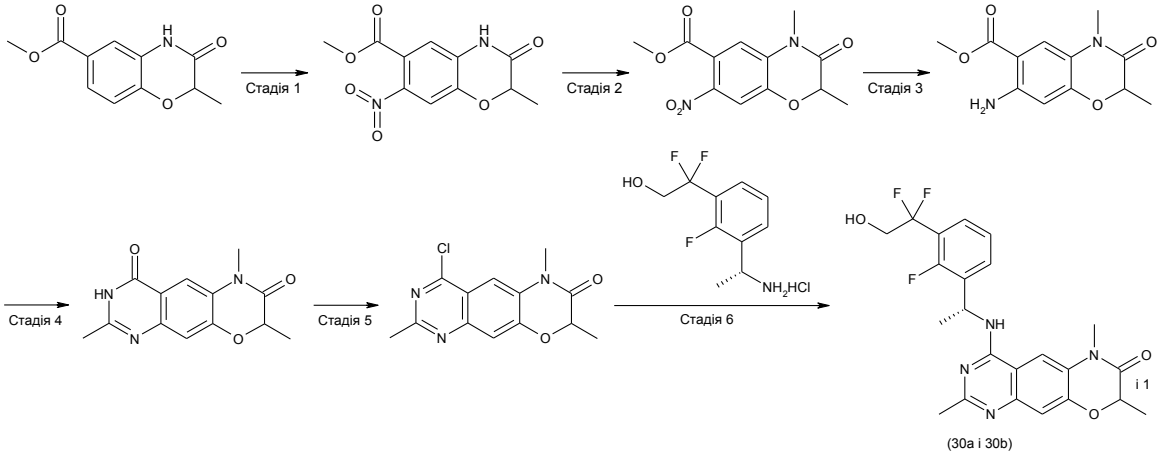


Указану в заголовку сполуку одержували за допомогою реакції проміжної сполуки стадії 8 та гідрохлориду (R)-1-(3-(1-аміноетил)-2-фторфеніл)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-олу (стадія 6а прикладу 4) із використанням подібного протоколу, указаного в стадії 2 прикладу 28 (0,04 г, вихід 23,19 %).

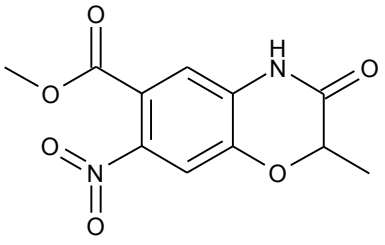
MS (ES+) маса/заряд = 502,43 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,81 (s, 1H), 8,24-8,18 (m, 2H), 7,65-7,58 (m, 1H), 7,39-7,29 (m, 1H), 7,25-7,20 (m, 1H), 5,88-5,79 (m, 1H), 5,35 (s, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,65 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,21 (s, 3H).

Приклад 43. (R&S)-4-(((R)-1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідроксиетил)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8-триметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-он (сполука 30)



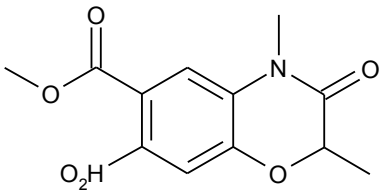
Стадія 1. Метил-2-метил-7-нітро-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 1 прикладу 14, із використанням метил-2-метил-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-карбоксилату (посилання: US5597820) (12,2 г, вихід 91 %).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,30 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 4,93 (q, J=6,8 Гц, 1H), 3,82 (s, 3H), 1,48 (d, J=6,8 Гц, 3H).

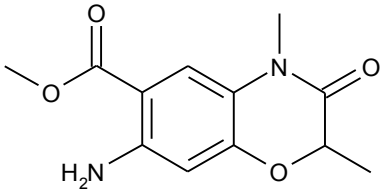
Стадія 2. Метил-2,4-диметил-7-нітро-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 1 шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 2 прикладу 14 (11,0 г, вихід 87,0 %).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,75 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 4,98 (q, J=6,8 Гц, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 1,50 (d, J=6,8 Гц, 3H).

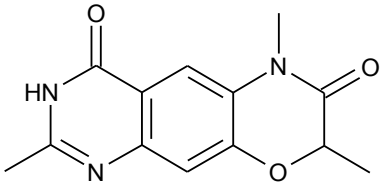
Стадія 3. Метил-7-аміно-2,4-диметил-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 2 шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 3 прикладу 14 (7,2 г, вихід 73,3 %).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,33 (s, 1H), 6,63 (s, 2H), 6,41 (s, 1H), 4,73 (q, J=6,7 Гц, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 1,41 (d, J=6,8 Гц, 3H).

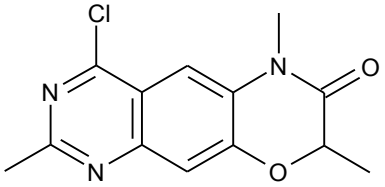
Стадія 4. 2,6,8-Триметил-3,6-дигідро-4H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-4,7(8H)-діон



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 3 шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 4 прикладу 14 (5,2 г, вихід 71,7 %).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,38 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,91 (q, J=6,8 Гц, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,49 (d, J=6,8 Гц, 3H).

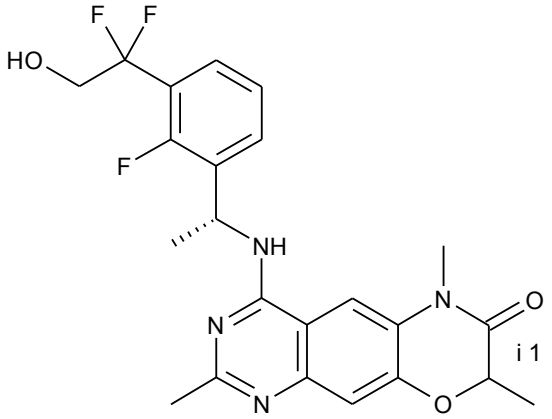
Стадія 5. 4-Хлор-2,6,8-триметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-он



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 4 шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 1 прикладу 28 (1,3 г, вихід 60,7 %).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,61 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 5,05 (q, J=6,8 Гц, 1H), 3,45 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 1,54 (d, J=6,8 Гц, 3H).

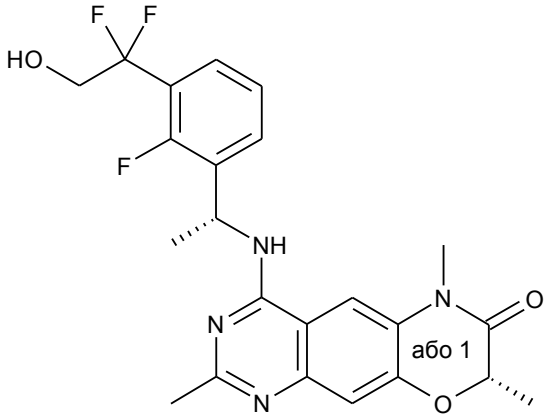
Стадія 6. (R&S)-4-(((R)-1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідроксиетил)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8-триметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-он (сполука 30)



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 5 із використанням відповідного хірального аміну шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 2 прикладу 28 (0,22 г, вихід 53,10 %).

Цю сполуку розділяли за допомогою хіральної препаративної HPLC з одержанням двох стереоізомерів, як указано нижче.

Пік 1: (S/R)-4-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідроксиетил)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8-триметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-он (сполука 30a)

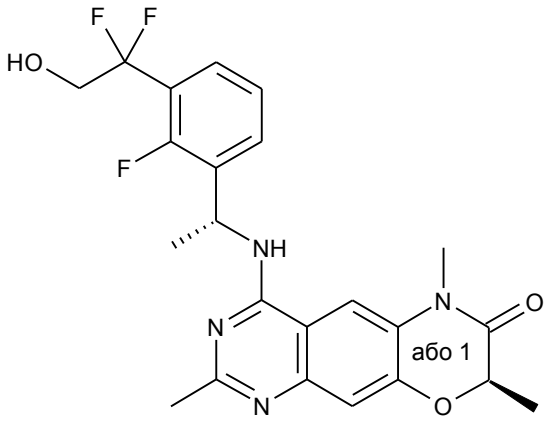


MS (ES+) маса/заряд = 461,17 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,35 (d, J=7,3 Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,65-7,60 (m, 1H), 7,45-7,40 (m, 1H), 7,29-7,23 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 5,87-5,78 (m, 1H), 5,73 (t, J=6,4 Гц, 1H), 4,92-4,82 (m, 1H), 4,01-3,88 (m, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,62 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,49 (d, J=6,7 Гц, 3H).

Хіральна HPLC: HEX 0,1 % DEA:IPA-MeOH (1:1) (60:40), t_{ret}: 4,72 хв.

Пік 2: (R/S)-4-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідроксиетил)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8-триметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-он (сполука 30b)

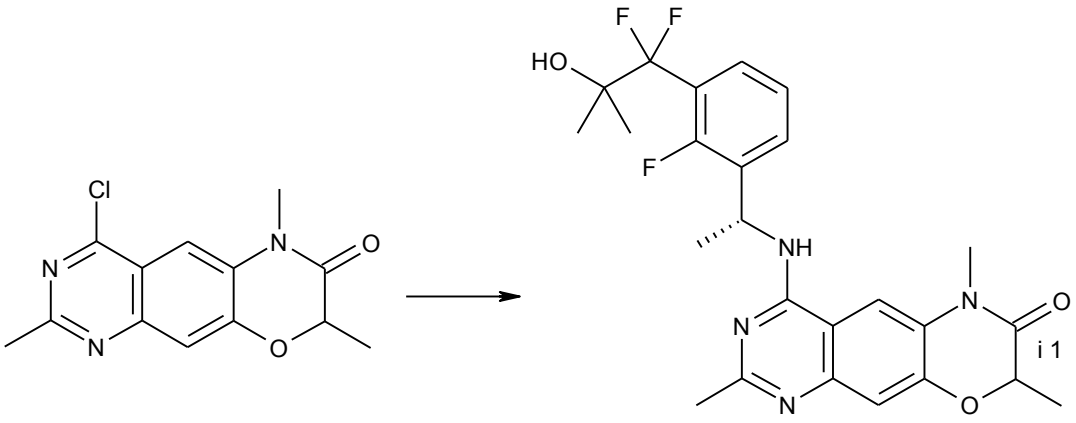


MS (ES+) маса/заряд = 461,17 (M+1).

i^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,35 (d, J=7,3 Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,70-7,61 (m, 1H), 7,47-7,38 (m, 1H), 7,26 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,10 (s, 1H), 5,89-5,77 (m, 1H), 5,77-5,71 (m, 1H), 4,94-4,84 (m, 1H), 4,01-3,89 (m, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,62 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,48 (d, J=6,8 Гц, 3H).

Хіральна HPLC: HEX 0,1 % DEA:IPA-MeOH (1:1) (60:40), t_{ret}: 5,41 хв.

Приклад 44. (R&S)-4-(((R)-1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8-триметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-он (сполука 31)

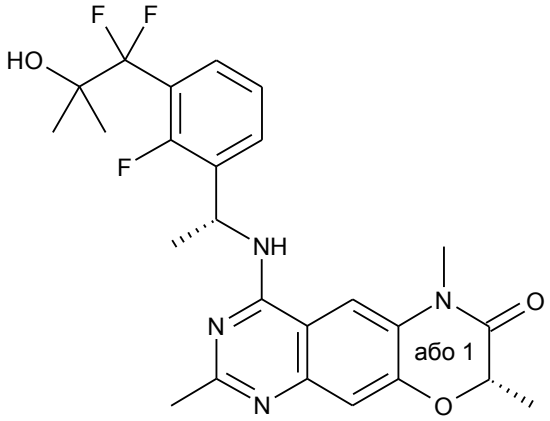


(31a) і (31b)

Указану в заголовку сполуку одержували шляхом реакції проміжної сполуки стадії 5 прикладу 43 і гідрохлориду (R)-1-(3-(1-аміноетил)-2-фторфеніл)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-олу (стадія 6a прикладу 4) із використанням подібного протоколу, указаного в стадії 2 прикладу 28 (0,3 г, вихід 54,80 %).

Два стереоізомери розділяли за допомогою хіральної препаративної HPLC.

Пік 1: (S/R)-4-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8-триметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-ону (сполука 31a)

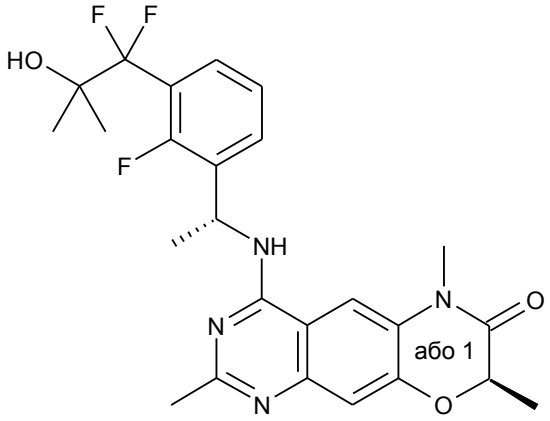


MS (ES+) маса/заряд = 489,1 (M+1).

Хіральна HPLC: HEX 0,1 % DEA:IPA-MeOH (1:1) (60:40), t_{ret}: 4,23 хв.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,51 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,63-7,58 (m, 1H), 7,38-7,26 (m, 1H), 7,25-7,18 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 5,91-5,78 (m, 1H), 5,34 (s, 1H), 4,95-4,79 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,62 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,50 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,21 (s, 3H).

Пік 2: (R/S)-4-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8-триметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-он (сполука 31b)

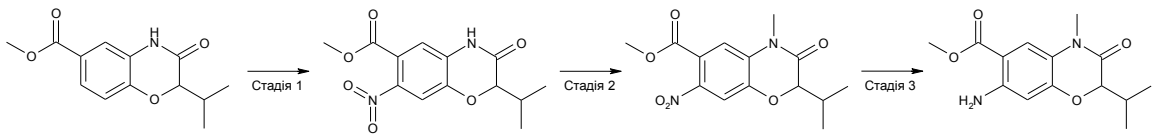


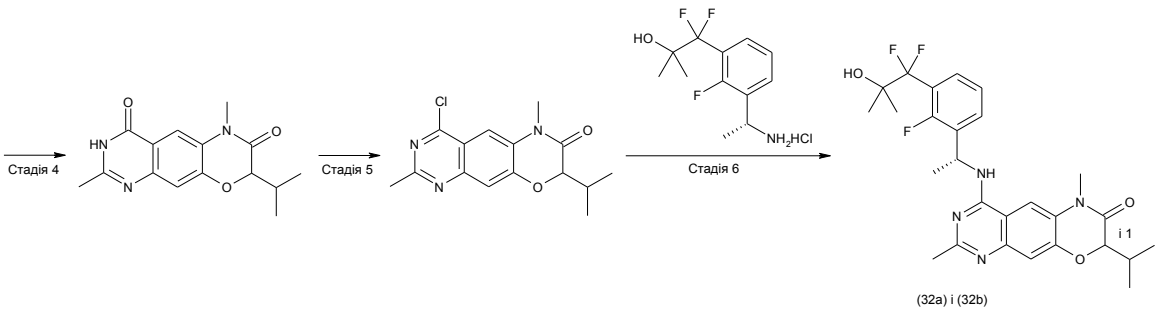
MS (ES+) маса/заряд = 489,2 (M+1).

Хіральна HPLC: HEX 0,1 % DEA:IPA-MeOH (1:1) (60:40), t_{ret}: 4,69 хв.

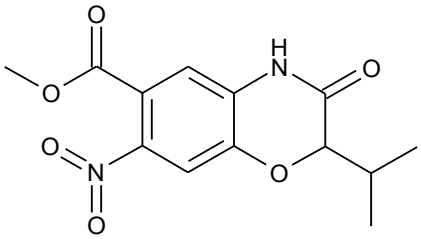
^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,57 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,65-7,60 (m, 1H), 7,41-7,27 (m, 1H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,91-5,77 (m, 1H), 5,34 (s, 1H), 4,97-4,85 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,62 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,49 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,21 (s, 3H).

Приклад 45. (R&S)-4-(((R)-1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8-ізопропіл-2,6-диметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-он (сполука 32)





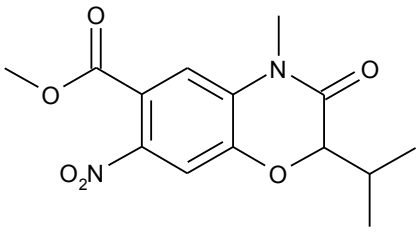
Стадія 1. Метил-2-ізопропіл-7-нітро-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-6-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з метил-2-ізопропіл-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-6-карбоксилату (одержаний за допомогою способу, описаного у WO2017/40963) шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 1 прикладу 14 (5,10 г, вихід 90,0 %).

^{1}Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,33 (s, 1Н), 7,71 (s, 1Н), 7,22 (s, 1Н), 4,67 (d, J=4,9 Гц, 1Н), 3,82 (s, 3Н), 2,31-2,19 (m, 1Н), 1,04 (d, J=6,9 Гц, 3Н), 0,94 (d, J=6,7 Гц, 3Н).

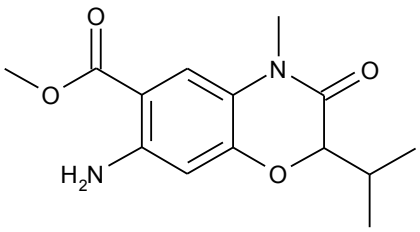
Стадія 2. Метил-2-ізопропіл-4-метил-7-нітро-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-6-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 1 шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 2 прикладу 14 (4,10 г, вихід 78,0 %).

^{1}Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,77 (s, 1Н), 7,50 (s, 1Н), 4,69 (d, J=5,3 Гц, 1Н), 3,85 (s, 3Н), 3,36 (s, 3Н), 2,27-2,19 (m, 1Н), 1,14-0,99 (m, 3Н), 0,94 (d, J=6,7 Гц, 3Н).

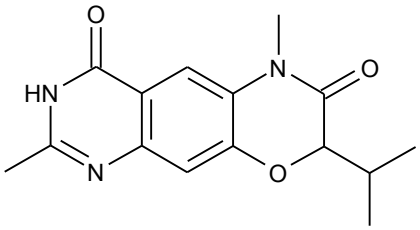
Стадія 3. Метил-7-аміно-2-ізопропіл-4-метил-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-6-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 2 шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 3 прикладу 14 (2,81 г, вихід 78,0 %).

^{1}Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,32 (s, 1Н), 6,61 (s, 2Н), 6,41 (s, 1Н), 4,43 (d, J=5,7 Гц, 1Н), 3,78 (s, 3Н), 3,23 (s, 3Н), 2,23-2,17 (m, 1Н), 0,98 (d, J=6,9 Гц, 3Н), 0,90 (d, J=6,7 Гц, 3Н).

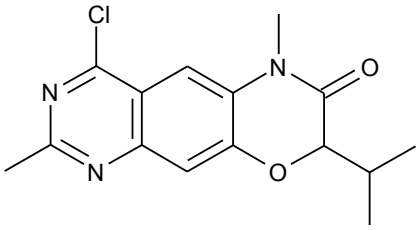
Стадія 4. 8-Ізопропіл-2,6-диметил-3,6-дигідро-4H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-4,7(8H)-діон



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 3 шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 4 прикладу 14 (1,75 г, вихід 60,5 %).

MS (ES+) маса/заряд = 288,0 (M+1).

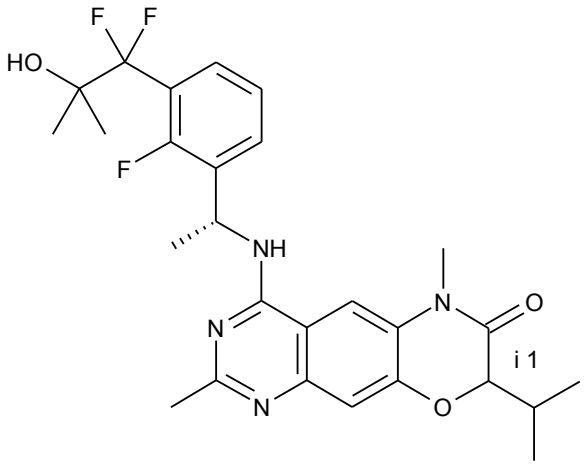
Стадія 5. 4-Хлор-8-ізопропіл-2,6-диметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-он



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 4 шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 1 прикладу 28 (0,95 г, вихід 59,5 %).

MS (ES+) маса/заряд = 306,34 (M+), 308,40 (M+2).

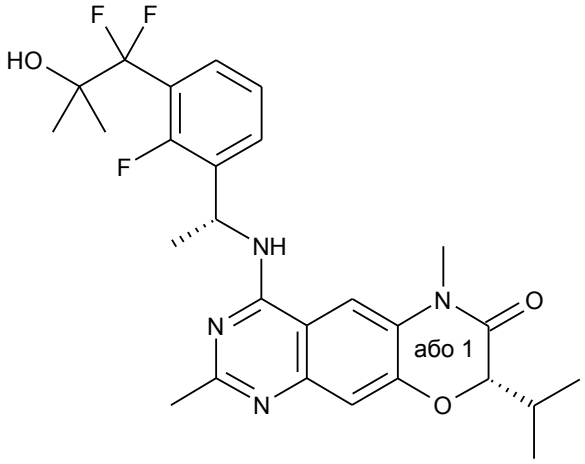
Стадія 6. (R&S)-4-(((R)-1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8-ізопропіл-2,6-диметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-он (сполука 32)



Указану в заголовку сполуку одержували шляхом реакції проміжної сполуки стадії 5 і гідрохлориду (R)-1-(3-(1-аміноетил)-2-фторфеніл)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-олу (стадія 6а прикладу 4) шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 2 прикладу 28 (0,3 г, вихід 50,76 %).

Хіральне розділення представленої вище сполуки забезпечувало два стереоізомери, як указано нижче.

Пік 1: (S/R)-4-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8-ізопропіл-2,6-диметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-он (сполука 32a)

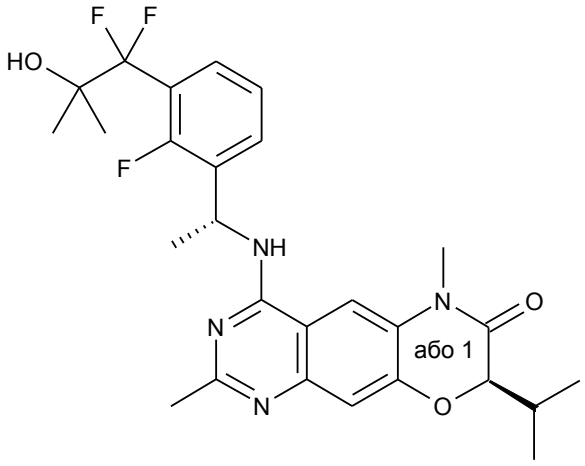


MS (ES+) маса/заряд = 516,82 (M+).

Хіральна HPLC: HEX 0,1 % DEA:IPA-MeOH (1:1) (60:40), t_{ret}: 3,95 хв.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,48 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,66-7,57 (m, 1H), 7,38-7,27 (m, 1H), 7,23 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 5,89-5,75 (m, 1H), 5,34 (s, 1H), 4,58 (d, J=5,7 Гц, 1H), 3,47 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,22-2,07 (m, 1H), 1,61 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,03 (d, J=6,8 Гц, 3H), 0,94 (d, J=6,7 Гц, 3H).

Пік 2: (R/S)-4-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8-ізопропіл-2,6-диметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-он (сполука 32b)

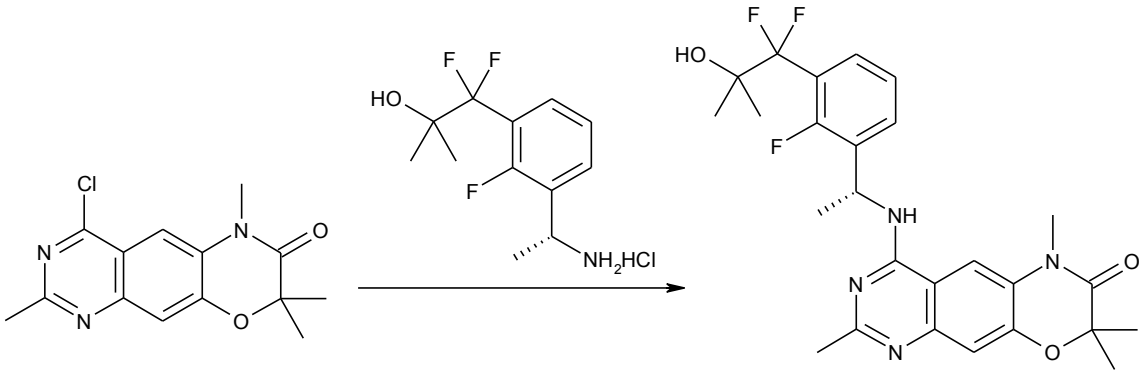


MS (ES+) маса/заряд = 516,82 (M+).

Хіральна HPLC: HEX 0,1 % DEA:IPA-MeOH (1:1) (60:40), t_{ret}: 4,49 хв.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,53 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,72-7,57 (m, 1H), 7,41-7,28 (m, 1H), 7,22 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 5,89-5,75 (m, 1H), 5,34 (s, 1H), 4,58 (d, J=6,1 Гц, 1H), 3,47 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,22-2,07 (m, 1H), 1,62 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,01 (d, J=6,8 Гц, 3H), 0,93 (d, J=6,7 Гц, 3H).

Приклад 46. (R)-4-((1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-он (сполука 33)

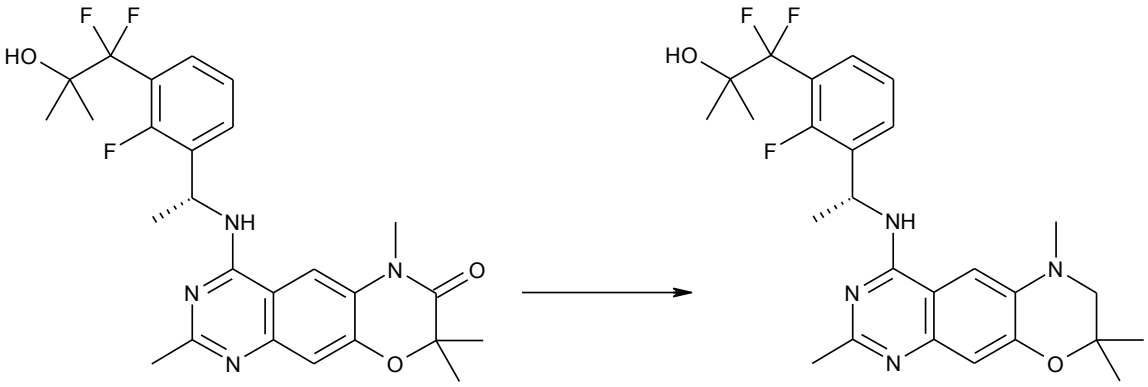


Указану в заголовку сполуку одержували шляхом реакції проміжної сполуки стадії 5 прикладу 31 і гідрохлориду (R)-1-(3-(1-аміноетил)-2-фторфеніл)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-олу (стадія 6а прикладу 4) із використанням подібного протоколу, указаного в стадії 2 прикладу 28 (0,070 г, вихід 27,1 %) (сполука 33).

MS (ES+) маса/заряд = 503,4 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,38 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,64-7,59 (m, 1H), 7,39-7,27 (m, 1H), 7,23 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,92-5,75 (m, 1H), 5,34 (s, 1H), 3,40 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,61 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,21 (s, 3H).

Приклад 47. (R)-1,1-Дифтор-1-(2-фтор-3-(1-((2,6,8,8-тетраметил-7,8-дигідро-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-4-іл)аміно)етил)феніл)-2-метилпропан-2-ол (сполука 34)

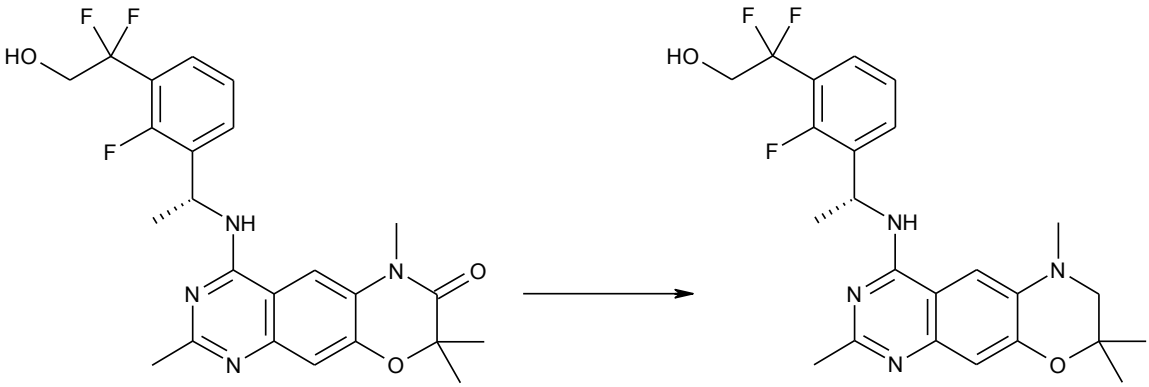


Указану в заголовку сполуку одержували з прикладу 46 шляхом використання подібного протоколу, указаного в прикладі 23 (0,037 г, вихід 29,30 %).

MS (ES+) маса/заряд = 489,24 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,96 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,32-7,28 (m, 1H), 7,23-7,17 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,89-5,73 (m, 1H), 5,34 (s, 1H), 3,12 (s, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,58 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,21 (s, 3H).

Приклад 48. (R)-2,2-Дифтор-2-(2-фтор-3-(1-((2,6,8,8-тетраметил-7,8-дигідро-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-4-іл)аміно)етил)феніл)етан-1-ол (сполука 35)

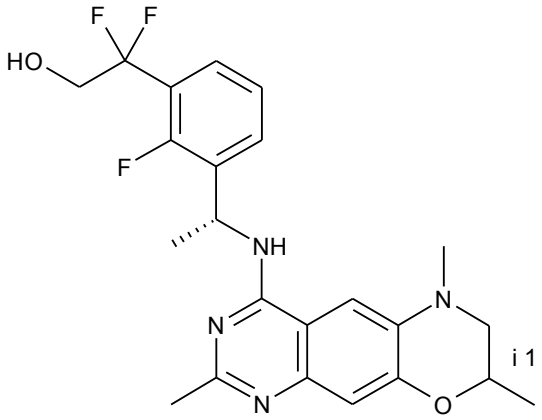


Указану в заголовку сполуку одержували з прикладу 31 шляхом використання подібного протоколу, указаного в прикладі 23 (0,015 г, вихід 17,17 %).

MS (ES+) маса/заряд = 461,23 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,09 (s, 1H), 7,67-7,63 (m, 1H), 7,45-7,36 (m, 2H), 7,27-7,23 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,88-5,78 (m, 1H), 5,72 (t, J=6,4 Гц, 1H), 3,99-3,88 (m, 2H), 3,13 (s, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,60 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,33 (s, 3H).

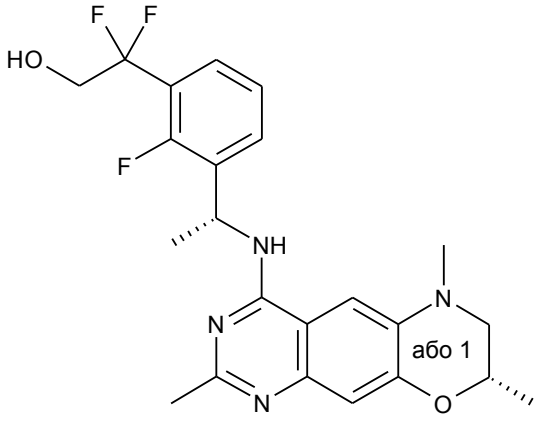
Приклад 49. (R&S)-2,2-Дифтор-2-(2-фтор-3-((R)-1-((2,6,8-триметил-7,8-дигідро-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-4-іл)аміно)етил)феніл)етан-1-ол (сполука 36)



Два стереоізомери синтезували окремо, як указано нижче.

Пік 1: 2,2-дифтор-2-(2-фтор-3-((R)-1-(((S/R)-2,6,8-триметил-7,8-дигідро-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-4-іл)аміно)етил)феніл)етан-1-ол (сполука 36a)

Указану в заголовку сполуку одержували зі сполуки 30a шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 1 прикладу 23.



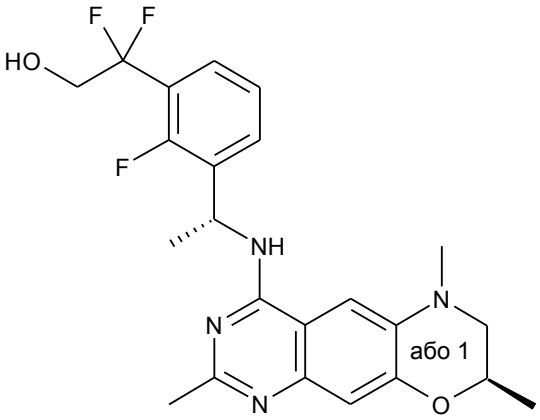
MS (ES+) маса/заряд = 447,17 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,93 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,49-7,32 (m, 2H), 7,26-7,22 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,85-5,78 (m, 1H), 5,78-5,71 (m, 1H), 4,44-4,38 (m, 1H), 3,99-3,90 (m, 2H), 3,45-3,32 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,59 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,34 (d, J=6,2 Гц, 3H).

Пік 2: 2,2-дифтор-2-(2-фтор-3-((R)-1-(((R/S)-2,6,8-триметил-7,8-дигідро-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-4-іл)аміно)етил)феніл)етан-1-ол

(сполука 36b)

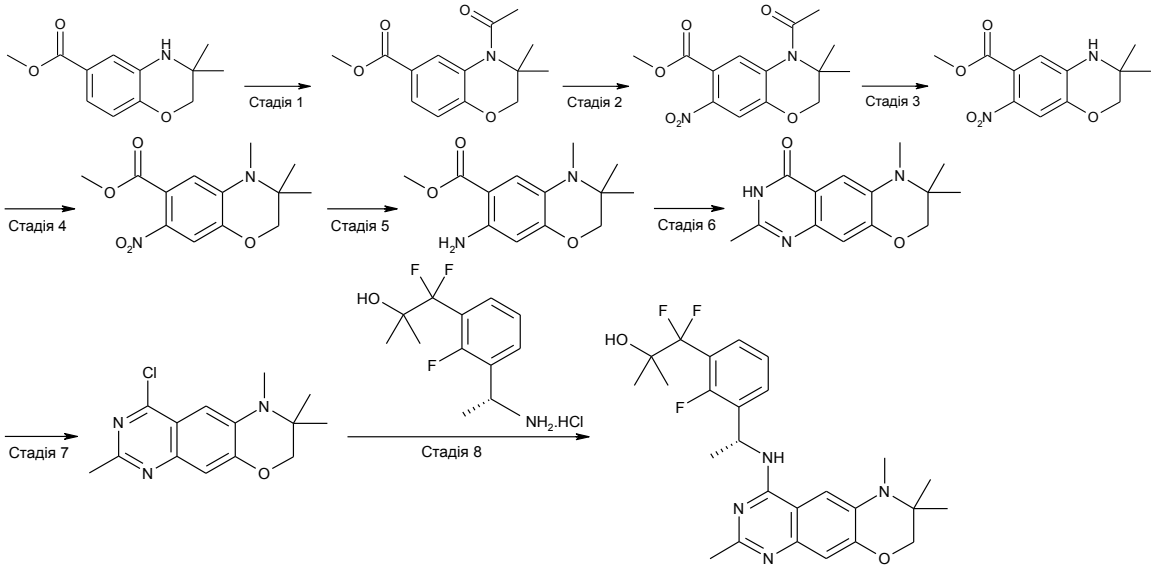
Указану в заголовку сполуку одержували зі сполуки 30b шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 1 прикладу 23.



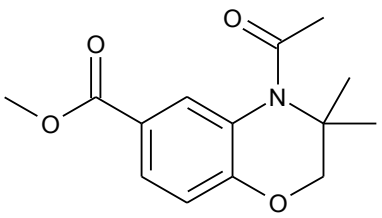
MS (ES+) маса/заряд = 447,17 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,16 (s, 1H), 8,03 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,68-7,60 (m, 1H), 7,43-7,38 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,28-7,21 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,87-5,81 (m, 1H), 4,46-4,39 (m, 1H), 3,98-3,87 (m, 2H), 3,45-3,32 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,59 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,34 (d, J=6,3 Гц, 3H).

Приклад 50. (R)-1,1-Дифтор-1-(2-фтор-3-(1-((2,6,7,7-тетраметил-7,8-дигідро-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-4-іл)аміно)етил)феніл)-2-метилпропан-2-ол (сполука 37)



Стадія 1. Метил-4-ацетил-3,3-диметил-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-карбоксилат

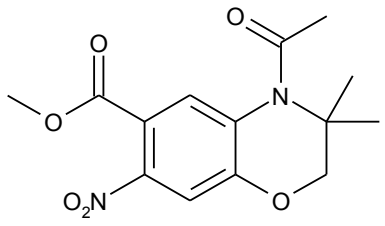


У розчин метил-3,3-диметил-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-карбоксилату (8,1 г, 36,6 ммоль) (посилання: WO40963) і піридину (29,6 мл, 366 ммоль) у DCM (80,0 мл) додавали ацетилхлорид (3,90 мл, 54,9 ммоль) при 0 °C і реакційну суміш перемішували за кімнатної температури в атмосфері азоту протягом 16 год. Після завершення реакції реакційну суміш виливали у воду й екстрагували за допомогою DCM (50,0 мл x 3), органічний шар промивали за

допомогою 30,0 мл води, 20,0 мл сольового розчину, висушували над безводним Na_2SO_4 і концентрували за зниженого тиску та неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії з градієнтом етилацетат-н-гексан з одержанням указаної в заголовку сполуки (8,9 г, 92,0 %) у вигляді безбарвної напівтвердої речовини.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,70-7,61 (m, 2H), 7,05 (d, J=8,4 Гц, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,44 (s, 6H).

Стадія 2. Метил-4-ацетил-3,3-диметил-7-нітро-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-карбоксилат

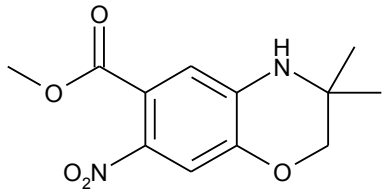


Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 1 шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 1 прикладу 14 (5,1 г, вихід 87,0 %).

GCMS маса/заряд 308,18 (M+).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,67 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,43 (s, 6H).

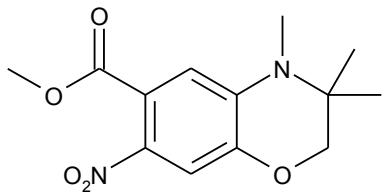
Стадія 3. Метил-3,3-диметил-7-нітро-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-карбоксилат



У розчин метил-4-ацетил-3,3-диметил-7-нітро-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-карбоксилату (5,1 г, 16,54 ммоль) у MeOH (50,0 мл) додавали K_2CO_3 (9,15 г, 66,2 ммоль) за кімнатної температури та реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 1 год. Розчинник випарювали та залишок розбавляли водою (200,0 мл) та екстрагували за допомогою DCM (100,0 мл x 3), органічний шар промивали сольовим розчином (50,0 мл), висушували над безводним Na_2SO_4, концентрували за зниженого тиску і неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії в градієнті етилацетат:н-гексан з одержанням указаної в заголовку сполуки (4,1 г, 93,0 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

MS (ES+) маса/заряд = 266,18 (M+).

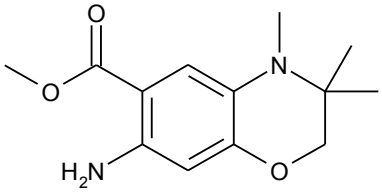
Стадія 4. Метил-3,3,4-триметил-7-нітро-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 3 шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 2 прикладу 14 (3,5 г, вихід 83,0 %).

MS (ES+) маса/заряд = 280,09 (M+).

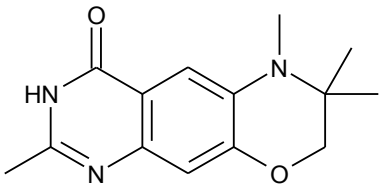
Стадія 5. Метил-7-аміно-3,3,4-триметил-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 4 шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 3 прикладу 14 (2,95 г, вихід 97,0 %).

MS (ES+) маса/заряд = 250,12 (M+).

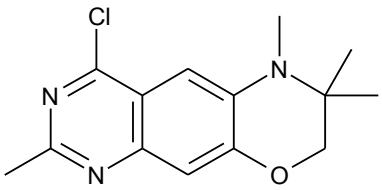
Стадія 6. 2,6,7,7-Тетраметил-3,6,7,8-тетрагідро-4H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-4-он



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 5 шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 4 прикладу 14 (2,7 г, вихід 90,0 %).

MS (ES+) маса/заряд = 260,0 (M+1).

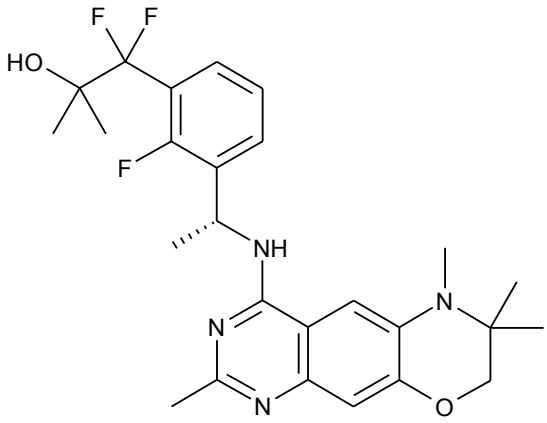
Стадія 7. 4-Хлор-2,6,7,7-тетраметил-7,8-дигідро-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 6 шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 1 прикладу 28 (0,35 г, вихід 40,8 %).

MS (ES+) маса/заряд = 278,27 (M+1).

Стадія 8. (R)-1,1-Дифтор-1-(2-фтор-3-(1-((2,6,7,7-тетраметил-7,8-дигідро-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-4-іл)аміно)етил)феніл)-2-метилпропан-2-ол (сполука 37)

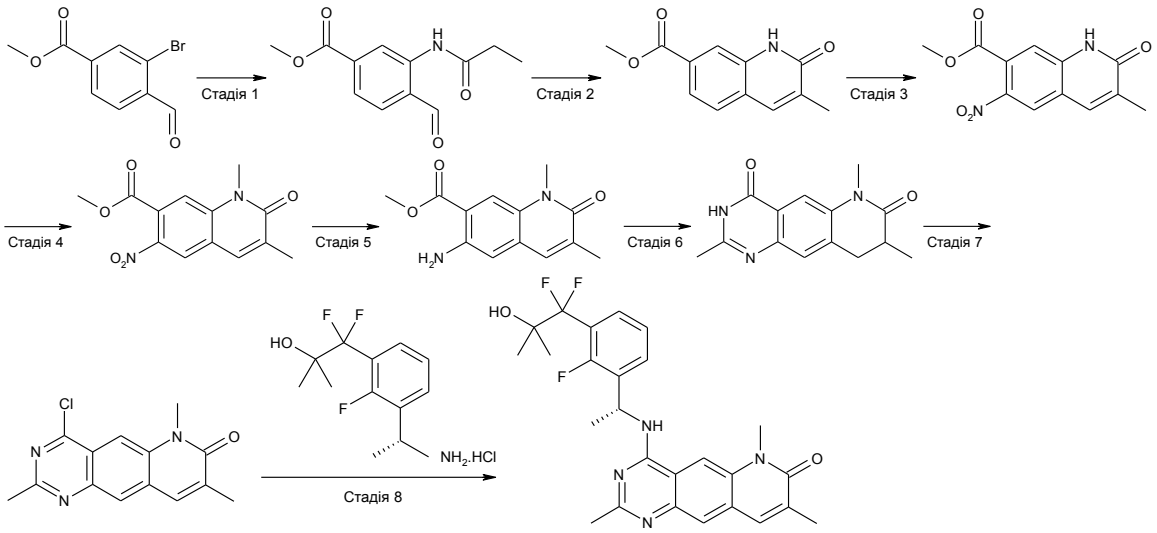


Указану в заголовку сполуку одержували шляхом реакції проміжної сполуки стадії 7 і гідрохлориду (R)-1-(3-(1-аміноетил)-2-фторфеніл)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-олу (стадія 6а прикладу 4) шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 2 прикладу 28 (0,094 г, вихід 21,38 %).

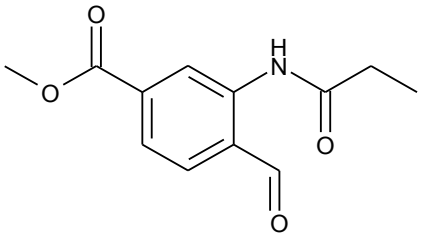
MS (ES+) маса/заряд = 489,12 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,00 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,33-7,27 (m, 2H), 7,22-7,18 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,86-5,76 (m, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,01 (s, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,58 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,20 (s, 6H).

Приклад 51. (R)-4-((1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8-триметилпіридо[2,3-g]хіназолін-7(6H)-он (сполука 38)



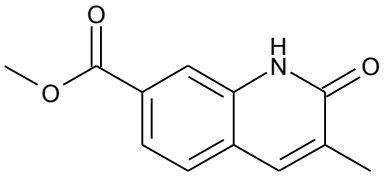
Стадія 1. Метил-4-форміл-3-пропіонамідобензоат



У перемішуваний розчин метил-3-бром-4-формілбензоату (3,0 г, 12,34 ммоль) (Tetrahedron, 2008, vol. 64, # 4, p. 688-695, European Journal of Medicinal Chemistry, 2015, vol. 92, p. 818-838) додавали пропіонамід (1,35 г, 18,51 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (1,13 г, 1,234 ммоль), Xantphos (1,43 г, 2,47 ммоль) і Cs_2CO_3 (10,05 г, 30,9 ммоль) в інертній атмосфері. Реакційну суміш перемішували при 75 °C протягом 12 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Реакційну суміш розбавляли водою (50,0 мл) та екстрагували етилацетатом (100,0 мл). Органічні шари промивали сольовим розчином (30,0 мл) і концентрували. Одержаний залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії із використанням елюенту 0-50 % етилацетату в н-гексані з одержанням указаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (1,8 г, вихід 62,0 %).

MS (ES+) маса/заряд = 235,14 (M+).

Стадія 2. Метил-3-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-7-карбоксилат

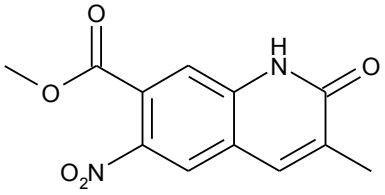


Розчин метил-4-форміл-3-пропіонамідобензоату (2,9 г, 12,33 ммоль) і K_2CO_3 (2,56 г, 18,49 ммоль) у DMF (10,0 мл) перемішували при 100 °C протягом 2 год. в інертній атмосфері. Реакційну суміш розбавляли водою (30,0 мл) та екстрагували етилацетатом (50,0 мл x 2). Об'єднаний органічний шар відокремлювали, висушували над безводним Na_2SO_4, концентрували за зниженого тиску та неочищений продукт очищали за допомогою флеш-

хроматографії із використанням градієнта елюенту етилацетат:н-гексан з одержанням 1,5 г указаної в заголовку сполуки, вихід 56,0 %, у вигляді жовтої твердої речовини.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,96 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,69 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).

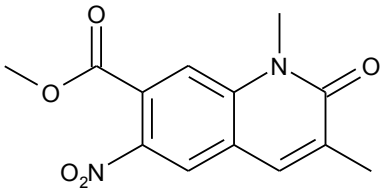
Стадія 3. Метил-3-метил-6-нітро-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-7-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 2 шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 1 прикладу 14 (1,0 г, вихід 92 %).

MS (ES+) маса/заряд = 260,96 (M-1).

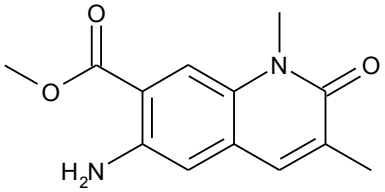
Стадія 4. Метил-1,3-диметил-6-нітро-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-7-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 3 шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 2 прикладу 14 (0,90 г, вихід 85 %).

MS (ES+) маса/заряд = 277,08 (M+1).

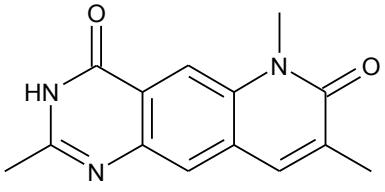
Стадія 5. Метил-6-аміно-1,3-диметил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-7-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 4 шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 3 прикладу 14 (0,65 г, вихід 81,0 %).

MS (ES+) маса/заряд = 247,21 (M+1).

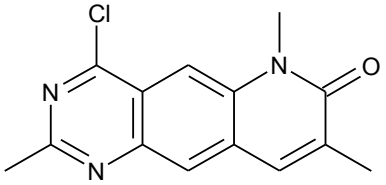
Стадія 6. 2,6,8-Триметил-3,6-дигідропіридо[2,3-g]хіназолін-4,7-діон



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 5 шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 4 прикладу 14 (0,20 г, вихід 38,6 %).

MS (ES+) маса/заряд = 256,02 (M+1).

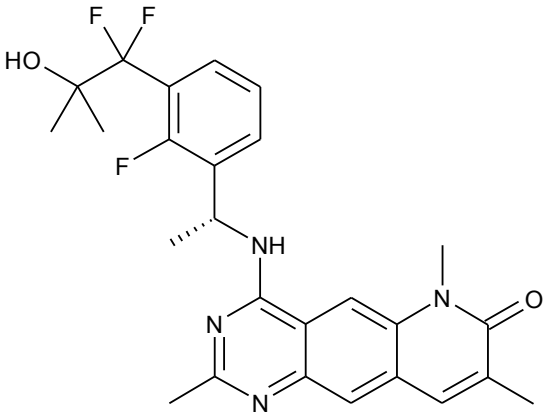
Стадія 7. 4-Хлор-2,6,8-триметилпіридо[2,3-g]хіназолін-7(6H)-он



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 6 шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 1 прикладу 28 (0,19 г, вихід 89,0 %).

MS (ES+) маса/заряд = 274,08 (M+1).

Стадія 8. (R)-4-((1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8-триметилпіридо[2,3-g]хіназолін-7(6H)-он (сполука 38)

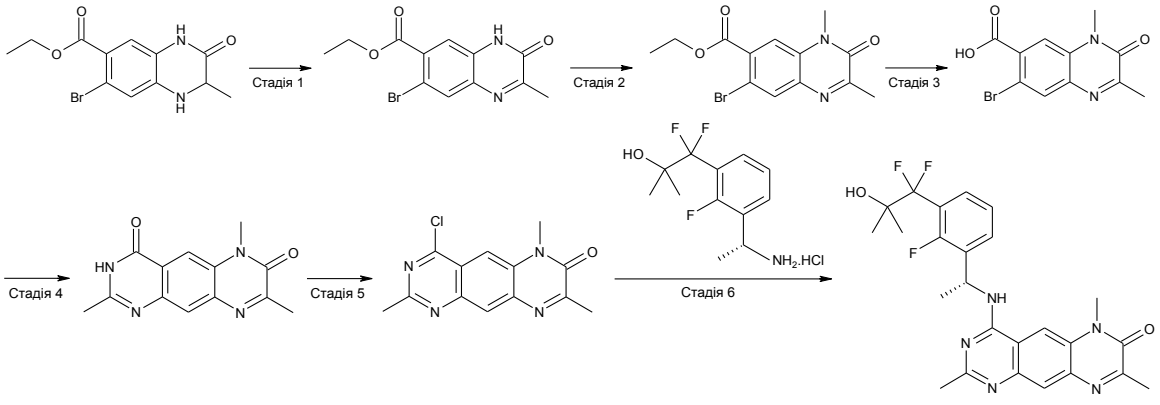


Указану в заголовку сполуку одержували шляхом реакції проміжної сполуки стадії 7 і гідрохлориду (R)-1-(3-(1-аміноетил)-2-фторфеніл)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-олу (стадія 6а прикладу 4) шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 2 прикладу 28 (0,03 г, вихід 8,92 %).

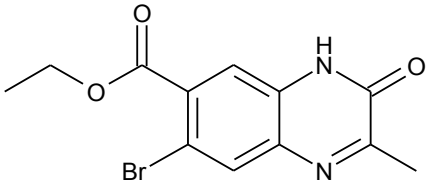
MS (ES+) маса/заряд = 485,24 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,64 (d, J=7,3 Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,94-7,88 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,71-7,45 (m, 1H), 7,41-7,29 (m, 1H), 7,27-7,18 (m, 1H), 5,92-5,83 (m, 1H), 5,34 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,65 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,22 (s, 3H).

Приклад 52. (R)-4-((1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8-триметилпіразино[2,3-g]хіназолін-7(6H)-он (сполука 39)



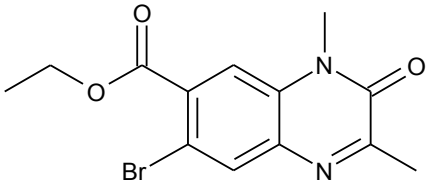
Стадія 1. Етил-7-бром-2-метил-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-6-карбоксилат



У перемішуваний розчин етил-7-бром-2-метил-3-оксо-1,2,3,4-тетрагідрохіноксалін-6-карбоксилату (4,6 г, 14,69 ммоль) (WO2019/243823) у THF (50,0 мл) додавали діоксид марганцю (12,77 г, 147,0 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 25^{0}C протягом 16 год. Після завершення реакції реакційну суміш фільтрували через шар целіту, промивали за допомогою етилацетату (100,0 мл) і фільтрат випарювали під вакуумом з одержанням указаної в заголовку сполуки у вигляді брудно-білої твердої речовини (3,5 г, 77,0 %).

MS (ES+) маса/заряд =311,21 (M+1).

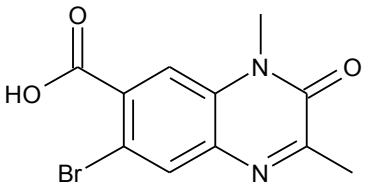
Стадія 2. Етил-7-бром-2,4-диметил-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-6-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 1 шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 3 прикладу 40 (2,8 г, вихід 77,0 %).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,04 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 4,39 (q, J=7,1 Гц, 2H), 3,61 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,36 (t, J=7,1 Гц, 3H).

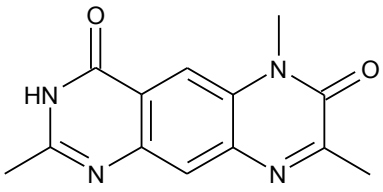
Стадія 3. 7-Бром-2,4-диметил-3-оксо-3,4-дигідрохіноксалін-6-карбонова кислота



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 2 шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 4 прикладу 40 (1,8 г, вихід 70,4 %).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,78 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,47 (s, 3H).

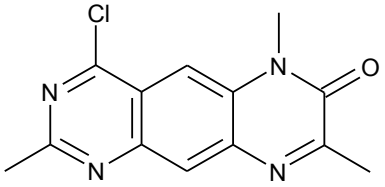
Стадія 4. 2,6,8-Триметил-3,6-дигідропіразино[2,3-g]хіназолін-4,7-діон



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 3 шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 8 прикладу 30 (1,49 г, вихід 90,0 %).

MS (ES+) маса/заряд = 257,14 (M+1).

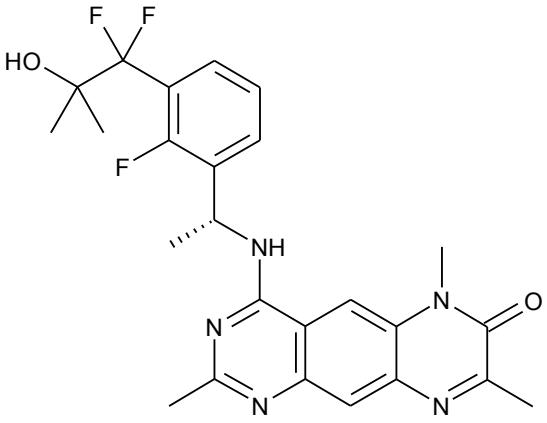
Стадія 5. 4-Хлор-2,6,8-триметилпіразино[2,3-g]хіназолін-7(6H)-он



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 4 шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 1 прикладу 28 (0,05 г, вихід 11,66 %).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,43 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,71 (s, 3H).

Стадія 6. (R)-4-((1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8-триметилпіразино[2,3-g]хіназолін-7(6H)-он (сполука 39)

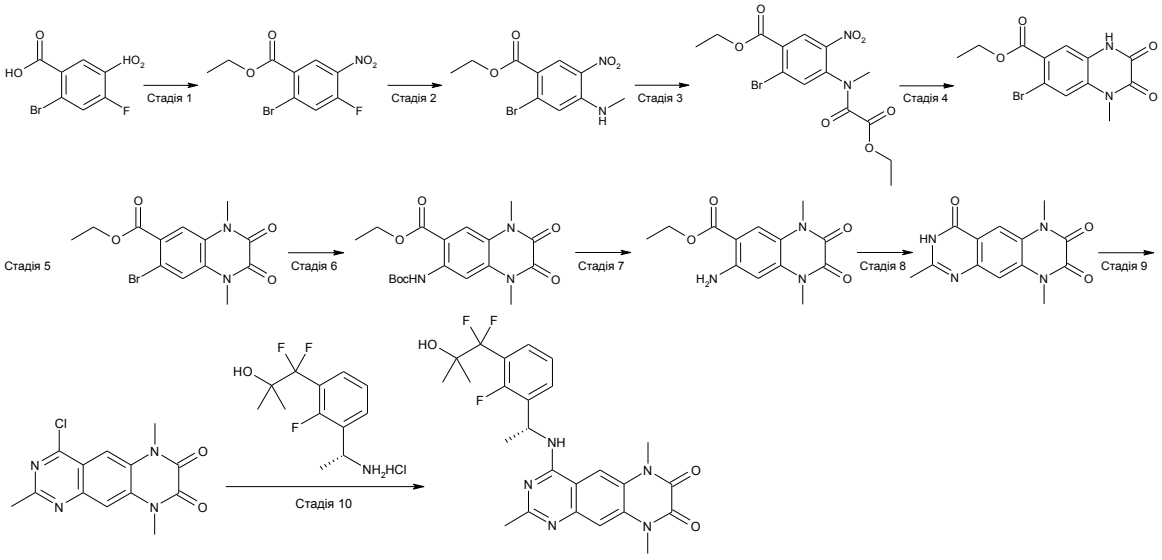


Указану в заголовку сполуку одержували шляхом реакції проміжної сполуки стадії 5 і гідрохлориду (R)-1-(3-(1-аміноетил)-2-фторфеніл)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-олу (стадія 6а прикладу 4) шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 2 прикладу 28 (0,023 г, вихід 15,31 %).

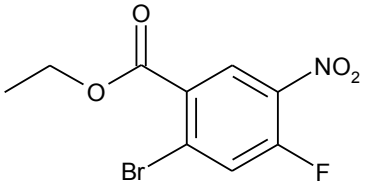
MS (ES+) маса/заряд = 486,36 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,67 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,65-7,60 (m, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,25-7,20 (m, 1H), 5,90-5,82 (m, 1H), 5,34 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,65 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,22 (s, 3H).

Приклад 53. (R)-4-((1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,9-триметил-6,9-дигідропіразино[2,3-g]хіназолін-7,8-діон (сполука 40)



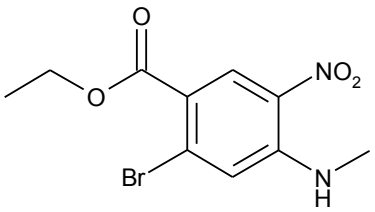
Стадія 1. Етил-2-бром-4-фтор-5-нітробензоат



У перемішуваний розчин 2-бром-4-фтор-5-нітробензойної кислоти (40,5 г, 153,0 ммоль) (US2018/291002, 2018, A1) в етанолі (300,0 мл) при 0 °C додавали по краплях H_2SO_4 (16,35 мл, 307,0 ммоль) протягом 30 хв. Реакційну суміш нагрівали при 100 °C протягом 16 год. Перебіг реакції відстежували за допомогою TLC. Реакційну суміш концентрували і гасили за допомогою насич. розчину $NaHCO_3$ (100,0 мл) та екстрагували етилацетатом (2×200,0 мл). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином (100,0 мл) і висушували над безводним сульфатом натрію та розчинник випарювали за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки етил-2-бром-4-фтор-5-нітробензоату (36,5 г, вихід 81,0 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,53 (d, J=7,9 Гц, 1H), 8,22 (d, J=10,8 Гц, 1H), 4,38 (q, J=7,1 Гц, 2H), 1,35 (t, J=7,1 Гц, 3H).

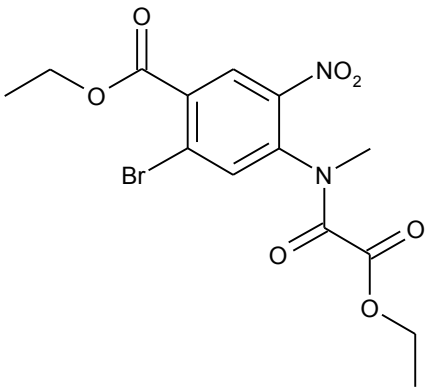
Стадія 2. Етил-2-бром-4-(метиламіно)-5-нітробензоат



У перемішуваний розчин етил-2-бром-4-фтор-5-нітробензоату (6,0 г, 20,54 ммоль) в етанолі (60,0 мл) і 40 % метенаміну (7,97 мл, 41,1 ммоль) в етанолі додавали при 0 °C. Після додавання одержану суміш перемішували протягом 1 год. при 0 °C. Перебіг реакції відстежували за допомогою TLC. У реакційну суміш додавали діетиловий етер (100,0 мл) й осад розділяли шляхом фільтрації. Продукт висушували за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки етил-2-бром-4-(метиламіно)-5-нітробензоату (5,4 г, вихід 87,0 %) у вигляді жовтого порошку.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,70-8,46 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 4,28 (q, J=7,1 Гц, 2H), 3,00 (d, J=4,5 Гц, 3H), 1,32 (t, J=7,1 Гц, 3H).

Стадія 3. Етил-2-бром-4-(2-етокси-N-метил-2-оксоацетамідо)-5-нітробензоат

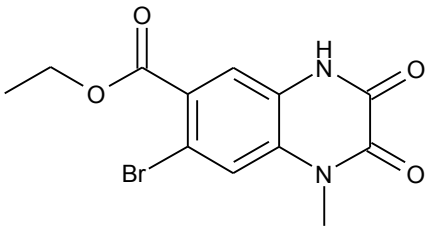


У перемішуваний розчин етил-2-бром-4-(метиламіно)-5-нітробензоату (5,3 г, 17,49 ммоль) у THF (50,0 мл) повільно додавали TEA (24,37 мл, 175 ммоль) та етилоксалілхлорид (19,57 мл, 175 ммоль) при 0 °C. Після завершення додавання реакційну суміш перемішували при 75 °C протягом 30 хв. Перебіг реакції відстежували за допомогою TLC. Реакційну суміш доводили до кімнатної температури, гасили за допомогою насич. розчину $NaHCO_3$ (100,0 мл) та екстрагували

за допомогою етилацетату (2×200,0 мл). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином (100,0 мл) і висушували над безводним сульфатом натрію і розчинник випарювали за зниженого тиску з одержанням неочищеного продукту (6,0 г) у вигляді липкої твердої речовини, яку використовували як таку для наступної реакції.

MS (ES+) маса/заряд = 403,1 (M+1).

Стадія 4. Етил-7-бром-1-метил-2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіноксалін-6-карбоксилат

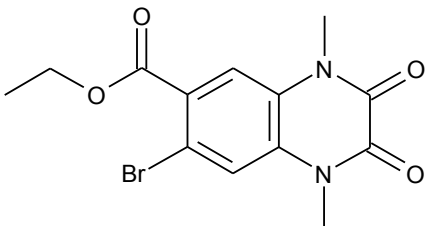


У перемішуваний розчин етил-2-бром-4-(2-етокси-N-метил-2-оксоацетамідо)-5-нітробензоату (6,0 г, 14,88 ммоль) у THF (30,0 мл), етанолі (30,0 мл) і воді (30,0 мл) додавали дитіонат натрію (9,20 г, 44,6 ммоль) за кімнатної температури і реакційну масу нагрівали при 100 °C протягом 3 год. Перебіг реакції відстежували за допомогою TLC. Після завершення реакції її охолоджували до кімнатної температури та гасили водою. Реакційну масу екстрагували етилацетатом (2×100,0 мл). Органічний шар промивали водою (100,0 мл), висушували над безводним сульфатом натрію і випарювали за зниженого тиску з одержанням неочищеного залишку, який очищали за допомогою флеш-хроматографії із використанням елюенту (1-5 %) метанолу в DCM з одержанням указаної в заголовку сполуки етил-7-бром-1-метил-2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіноксалін-6-карбоксилату (1,9 г, вихід 39,0 %) у вигляді білої твердої речовини.

MS (ES+) маса/заряд = 327,22 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,15 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 4,33 (q, J=7,1 Гц, 2H), 3,50 (s, 3H), 1,33 (t, J=7,1 Гц, 3H).

Стадія 5. Етил-7-бром-1,4-диметил-2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіноксалін-6-карбоксилат

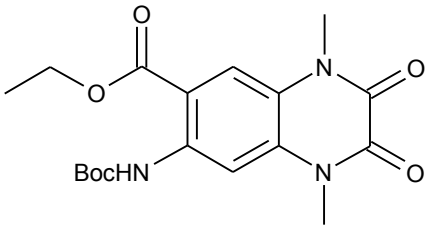


У перемішуваний розчин етил-7-бром-1-метил-2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіноксалін-6-карбоксилату (1,9 г, 5,81 ммоль) у DMF (50,0 мл) додавали K_2CO_3 (2,41 г, 17,42 ммоль) із наступним додаванням по краплях метилйодиду (1,09 мл, 17,42 ммоль) і реакційну масу перемішували при 25 °C протягом 3 год. Перебіг реакції відстежували за допомогою TLC. Після завершення реакції її гасили водою, тверду осаджену речовину фільтрували. Одержану тверду речовину висушували за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки етил-7-бром-1,4-диметил-2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіноксалін-6-карбоксилату (1,7 г, вихід 86,0 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

MS (ES+) маса/заряд = 341,22 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,71 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 4,36 (q, J=7,1 Гц, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 1,36 (t, J=7,1 Гц, 3H).

Стадія 6. Етил-7-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-1,4-диметил-2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіноксалін-6-карбоксилат

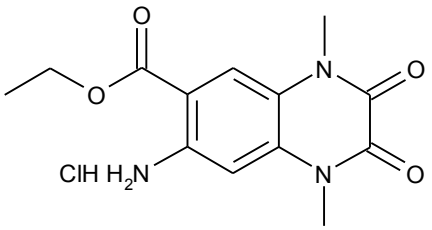


У перемішуваний розчин етил-7-бром-1,4-диметил-2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіноксалін-6-карбоксилату (0,6 г, 1,76 ммоль) у 1,4-діоксані (15,0 мл) додавали трет-бутилкарбамат (0,31 г, 2,64 ммоль), Cs_2CO_3 (0,688 г, 2,110 ммоль) і суспензію дегазували азотом протягом 10 хв. В одержане додавали Xantphos (0,122 г, 0,211 ммоль) і трис(дибензиліденацетон)дипаладій(0) (0,081 г, 0,088 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 110 °С протягом 3 год. Перебіг реакції відстежували за допомогою TLC. Реакційну суміш охолоджували до к. т. і розчинник видаляли за зниженого тиску з одержанням неочищеної сполуки. Неочищену сполуку очищали за допомогою флеш-хроматографії із використанням елюенту (0-10 %) метанолу в DCM з одержанням указаної в заголовку сполуки етил-7-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-1,4-диметил-2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіноксалін-6-карбоксилату (0,6 г, вихід 90,0 %) у вигляді коричневої твердої речовини.

MS (ES+) маса/заряд = 378,35 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,22 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 4,37 (q, J=7,1 Гц, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 1,51 (s, 9H), 1,37 (s, 3H).

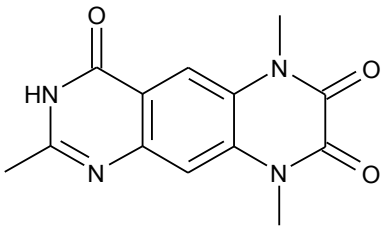
Стадія 7. Гідрохлорид етил-7-аміно-1,4-диметил-2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіноксалін-6-карбоксилату



У перемішуваний розчин етил-7-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-1,4-диметил-2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіноксалін-6-карбоксилату (0,6 г, 1,59 ммоль) в 1,4-діоксані (5,0 мл) додавали 4 М HCl в діоксані (9,94 мл, 39,7 ммоль) і реакційну масу нагрівали при 60 °С протягом 1,5 год. Перебіг реакції відстежували за допомогою TLC, при цьому після завершення реакції реакційну масу випарювали за зниженого тиску з одержанням неочищеного гідрохлориду етил-7-аміно-1,4-диметил-2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіноксалін-6-карбоксилату (0,48 г, вихід 96,0 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

MS (ES+) маса/заряд = 278,21 (M+1).

Стадія 8. 2,6,9-Триметил-6,9-дигідропіразино[2,3-g]хіназолін-4,7,8(3H)-трион

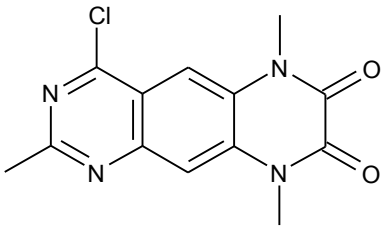


Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 7 шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 4 прикладу 14 (0,31 г, вихід 74,4 %).

MS (ES+) маса/заряд = 273,15 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,26 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).

Стадія 9. 4-Хлор-2,6,9-триметил-6,9-дигідропіразино[2,3-g]хіназолін-7,8-діон

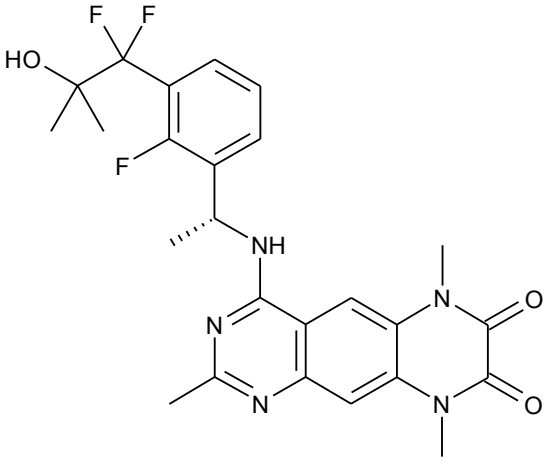


Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 8 шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 1 прикладу 28 (0,22 г, вихід 74,10 %).

MS (ES+) маса/заряд = 291,21 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,87 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 2,75 (s, 3H).

Стадія 10. (R)-4-((1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,9-триметил-6,9-дигідропіразино[2,3-g]хіназолін-7,8-діон (сполука 41)

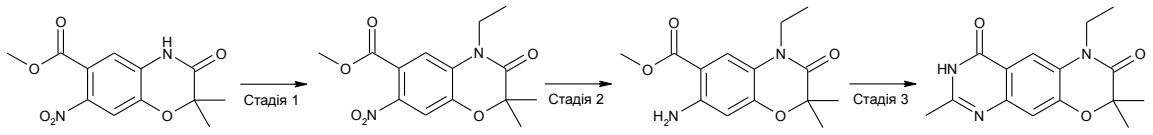


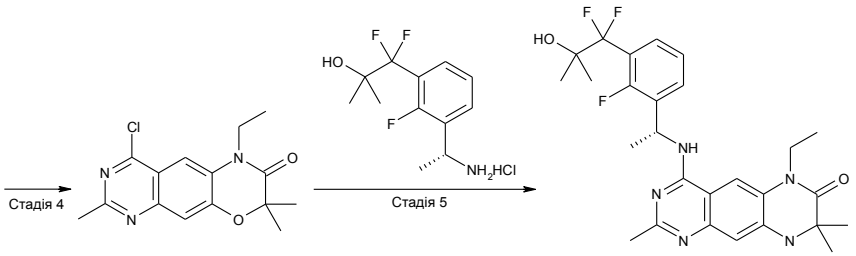
Указану в заголовку сполуку одержували шляхом реакції проміжної сполуки стадії 9 і гідрохлориду (R)-1-(3-(1-аміноетил)-2-фторфеніл)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-олу (стадія 6а прикладу 4) шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 2 прикладу 28 (0,2 г, вихід 55,2 %).

MS (ES+) маса/заряд = 502,31 (M+1).

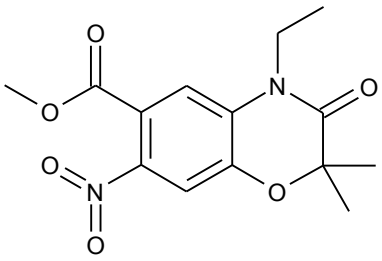
^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,54 (d, J=7,3 Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,63-7,58 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,37-7,28 (m, 1H), 7,27-7,19 (m, 1H), 5,92-5,78 (m, 1H), 5,35 (s, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,63 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,22 (s, 3H).

Приклад 54. Одержання (R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-6-етил-2,8,8-триметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-ону (сполука 41)





Стадія 1. Метил-4-етил-2,2-диметил-7-нітро-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-карбоксилат

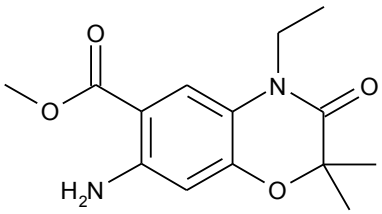


Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 1 прикладу 18 шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 2 прикладу 14 (5,7 г, вихід 74,0 %).

MS (ES+) маса/заряд = 309,34 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,72 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 4,09-3,94 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 1,47 (s, 6H), 1,20-1,05 (m, 3H).

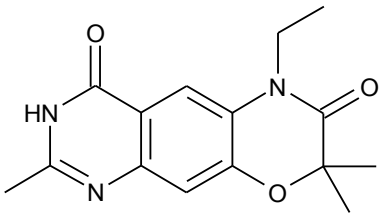
Стадія 2. Метил-7-аміно-4-етил-2,2-диметил-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 1 шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 3 прикладу 14 (3,48 г, вихід 70,0 %).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,35 (s, 1H), 6,61 (s, 2H), 6,39 (s, 1H), 3,84 (q, J=7,1 Гц, 2H), 3,79 (s, 3H), 1,39 (s, 6H), 1,12 (t, J=7,1 Гц, 3H).

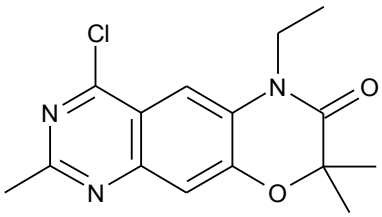
Стадія 3. 6-Етил-2,8,8-триметил-3,6-дигідро-4H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-4,7(8H)-діон



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 2 шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 4 прикладу 14 (3,2 г, вихід 89,0 %).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,20 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,01 (q, J=7,0 Гц, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,46 (s, 6H), 1,19 (t, J=7,1 Гц, 3H).

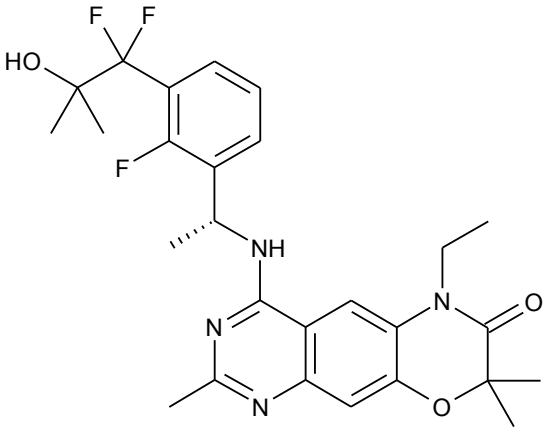
Стадія 4. 4-Хлор-6-етил-2,8,8-триметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-он



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 3 шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 1 прикладу 28 (1,8 г, вихід 53,7 %).

MS (ES+) маса/заряд = 306,1 (M+1).

Стадія 5. (R)-4-((1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-6-етил-2,8,8-триметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-он

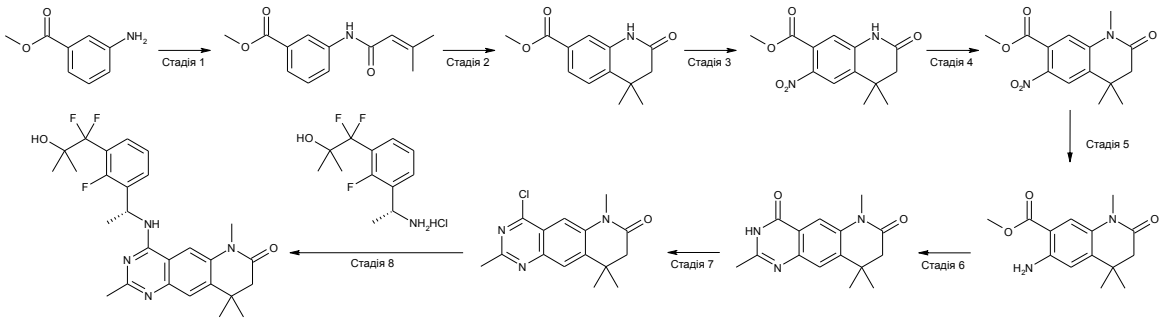


Указану в заголовку сполуку одержували шляхом реакції проміжної сполуки стадії 4 і гідрохлориду (R)-1-(3-(1-аміноетил)-2-фторфеніл)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-олу (стадія 6а прикладу 4) шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 2 прикладу 28 (0,52 г, вихід 77,0 %).

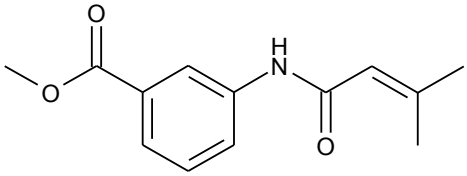
MS (ES+) маса/заряд = 517,3 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,34 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,62-7,58 (m, 1H), 7,36-7,27 (m, 1H), 7,25-7,21 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,86-5,79 (m, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,17-4,11 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,62 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,32-1,19 (m, 9H).

Приклад 55. Одержання (R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,9,9-тетраметил-8,9-дигідропіридо[2,3-g]хіназолін-7(6H)-ону (сполука 42)



Стадія 1. Метил-3-(3-метилбут-2-енамідо)бензоат

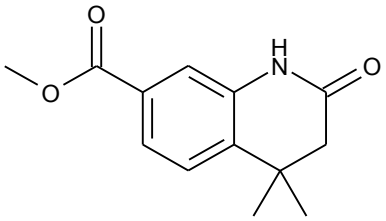


У перемішуваний розчин метил-3-амінобензоату (10,0 г, 66,2 ммоль) у DCM (100,0 мл) додавали N,N-діізопропілетиламін (57,8 мл, 331,0 ммоль), додавали по краплях 3-метилбут-2-еноїлхлорид (8,63 г, 72,8 ммоль) протягом 10 хв. і потім 4-диметиламінопіридин (0,81 г, 6,62 ммоль) за кімнатної температури. Одержану в результаті реакційну суміш перемішували протягом 16 год. Перебіг реакції відстежували за допомогою TLC. Після завершення реакції реакційну суміш розбавляли за допомогою DCM (100,0 мл). Органічний шар відокремлювали і промивали водою (100,0 мл) і сольовим розчином (100,0 мл). Відокремлений органічний шар висушували над безводним Na_2SO_4, фільтрували та концентрували. Неочищену масу очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії із використанням елюенту 0-70 % етилацетату в н-гексані з одержанням указаної в заголовку сполуки метил-3-(3-метилбут-2-енамідо)бензоату (14,0 г, вихід 91,0 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

MS (ES+) маса/заряд = 234,17 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,06 (s, 1H), 8,45-8,26 (m, 1H), 7,99-7,73 (m, 1H), 7,71-7,53 (m, 1H), 7,47-7,29 (m, 1H), 5,97-5,66 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,17-2,10 (m, 3H), 1,91-1,85 (m, 3H).

Стадія 2. Метил-4,4-диметил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-карбоксилат

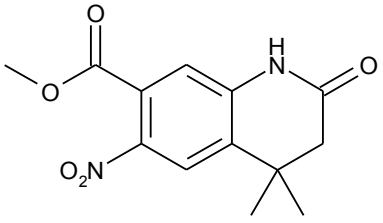


Перемішувану суміш метил-3-(3-метилбут-2-енамідо)бензоату (5,0 г, 21,43 ммоль) і хлориду алюмінію (5,72 г, 42,9 ммоль) нагрівали при 150 °C протягом 1 год. Перебіг реакції відстежували за допомогою TLC. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та розчиняли етилацетатом (100,0 мл). Органічний шар промивали водою (30,0 мл), сольовим розчином (30,0 мл). Відокремлений органічний шар висушували над Na_2SO_4, фільтрували і концентрували за зниженого тиску й одержану тверду речовину очищали від діетилового етеру з одержанням указаної в заголовку сполуки метил-3-(3-метилбут-2-енамідо)бензоату (1,33 г, 26,6 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

MS (ES+) маса/заряд = 234,25 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,34 (s, 1H), 7,58 (dd, J=8,0, 1,8 Гц, 1H), 7,50 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,44 (d, J=8,1 Гц, 1H), 3,84 (s, 3H), 1,25 (s, 6H).

Стадія 3. Метил-4,4-диметил-6-нітро-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-карбоксилат

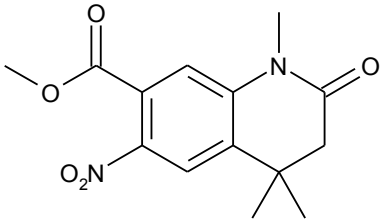


Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 2 шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 4 прикладу 42 (0,23 г, вихід 96,0 %).

MS (ES+) маса/заряд = 278,91 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,84 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,39 (s, 2H), 1,29 (s, 6H).

Стадія 4. Метил-1,4,4-триметил-6-нітро-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-карбоксилат

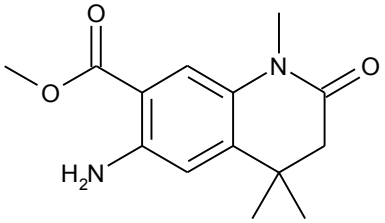


Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 3 шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 3 прикладу 40 (0,21 г, вихід 87,0 %).

MS (ES+) маса/заряд = 292,94 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,03 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 2,59 (s, 2H), 1,29 (s, 6H).

Стадія 5. Метил-6-аміно-1,4,4-триметил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-карбоксилат

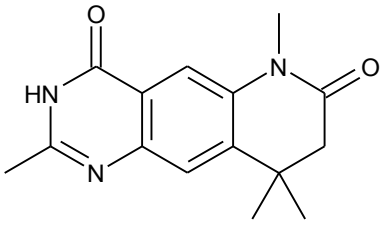


Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 4 шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 3 прикладу 14 (0,17 г, вихід 88,0 %).

MS (ES+) маса/заряд = 263,33 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,31 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,53 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 2,39 (s, 2H), 1,19 (s, 6H).

Стадія 6. 4-Хлор-2,6,9,9-тетраметил-8,9-дигідропіридо[2,3-g]хіназолін-7(6H)-он

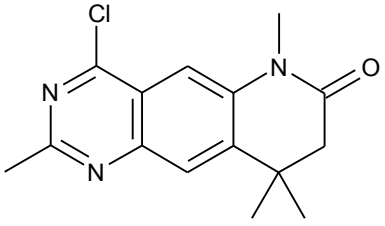


Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 5 шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 4 прикладу 14 (0,13 г, вихід 79,0 %).

MS (ES+) маса/заряд = 272,25 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,20 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,52 (s, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,29 (s, 6H).

Стадія 7. 4-Хлор-2,6,9,9-тетраметил-8,9-дигідропіридо[2,3-g]хіназолін-7(6H)-он

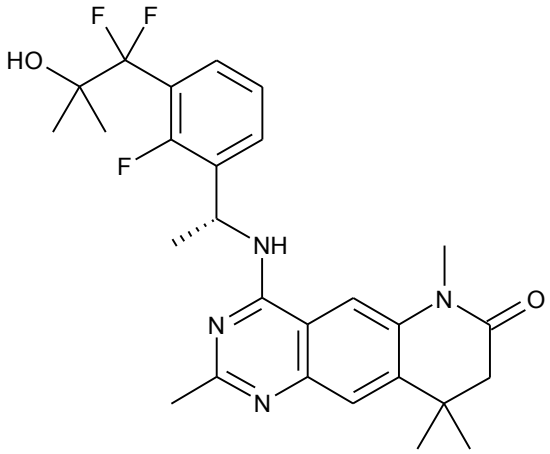


Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 6 шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 1 прикладу 28 (0,07 г, вихід 61,8 %).

MS (ES+) маса/заряд = 289,21 (M+).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,64 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,54 (s, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,30 (s, 6H).

Стадія 8. (R)-4-((1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,9,9-тетраметил-8,9-дигідропіридо[2,3-g]хіназолін-7(6H)-он.

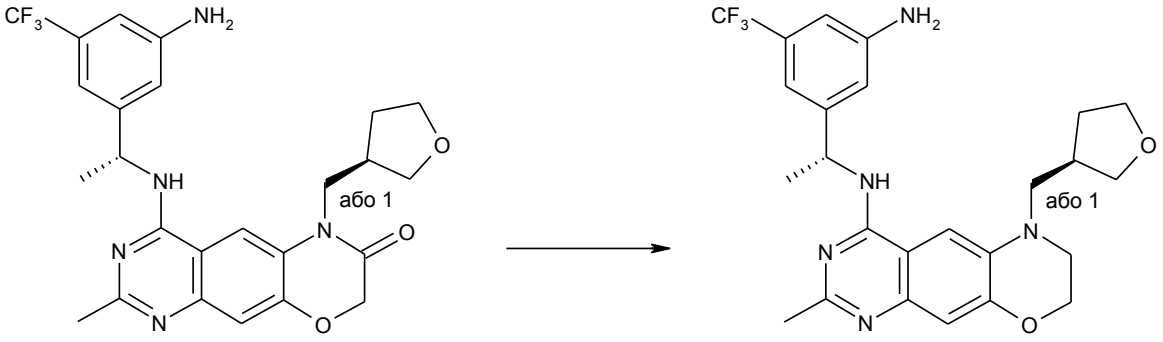


Указану в заголовку сполуку одержували шляхом реакції проміжної сполуки стадії 7 і гідрохлориду (R)-1-(3-(1-аміноетил)-2-фторфеніл)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-олу (стадія 6а прикладу 4) шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 2 прикладу 28 (0,025 г, вихід 24,12 %).

MS (ES+) маса/заряд = 501,50 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,40 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,63-7,56 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,35-7,27 (m, 1H), 7,24-7,17 (m, 1H), 5,89-5,77 (m, 1H), 5,35 (s, 1H), 3,48 (s, 3H), 2,53 (s, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,61 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,21 (s, 3H).

Приклад 56. Одержання N-((R)-1-(3-аміно-5-(трифторметил)феніл)етил)-2-метил-6-(((R/S)-тетрагідрофуран-3-іл)метил)-7,8-дигідро-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-4-аміну (сполука 43)

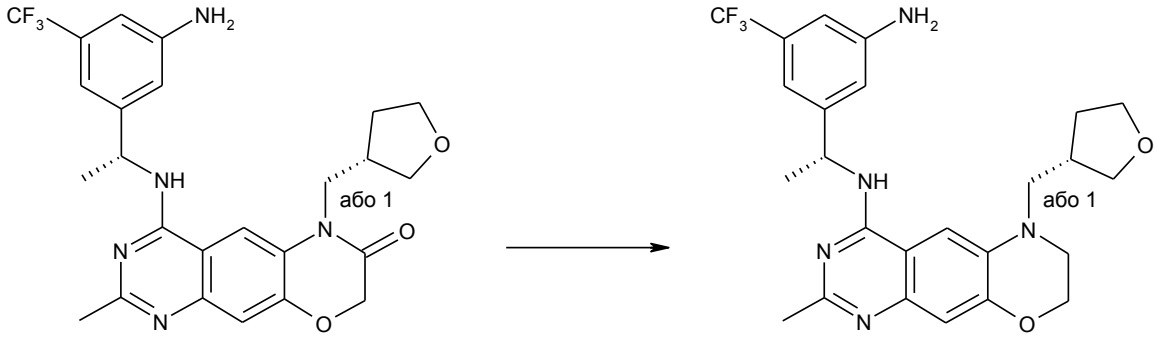


Указану в заголовку сполуку одержували з прикладу 24а шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 1 прикладу 23 (0,005 г, вихід 17,14 %).

MS (ES+) маса/заряд = 488,20 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,20 (s, 1H), 7,86 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,35-7,32 (m, 1H), 6,91-6,74 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 5,69-5,46 (m, 3H), 4,41-4,22 (m, 2H), 3,90-3,77 (m, 1H), 3,77-3,69 (m, 1H), 3,54-3,37 (m, 3H), 3,35-3,26 (m, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,08-1,96 (m, 1H), 1,72-1,66 (m, 1H), 1,60-1,52 (m, 3H).

Приклад 57. Одержання N-((R)-1-(3-аміно-5-(трифторметил)феніл)етил)-2-метил-6-(((S/R)-тетрагідрофуран-3-іл)метил)-7,8-дигідро-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-4-аміну (сполука 44)

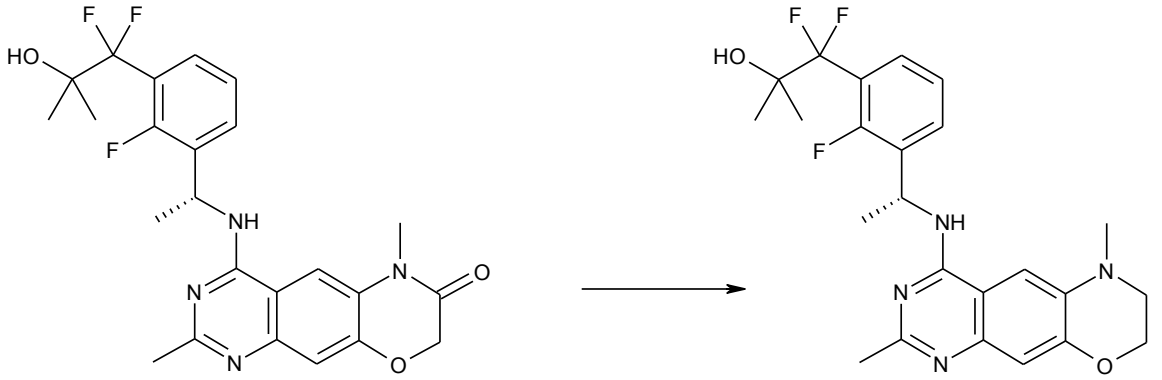


Указану в заголовку сполуку одержували з прикладу 24b шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 1 прикладу 23 (0,005 г, вихід 12,86 %) (сполука 44).

MS (ES+) маса/заряд = 488,24 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,22 (s, 1H), 7,82 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,94-6,79 (m, 2H), 6,69 (d, J=1,9 Гц, 1H), 5,75-5,35 (m, 3H), 4,37-4,19 (m, 2H), 3,88-3,78 (m, 2H), 3,70-3,67 (m, 2H), 3,54-3,45 (m, 3H), 2,80-2,62 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,10-1,94 (m, 1H), 1,71-1,61 (m, 1H), 1,56 (d, J=7,0 Гц, 3H).

Приклад 58. Одержання (R)-1-(3-(1-((2,6-диметил-7,8-дигідро-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-4-іл)аміно)етил)-2-фторфеніл)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-олу (сполука 45)

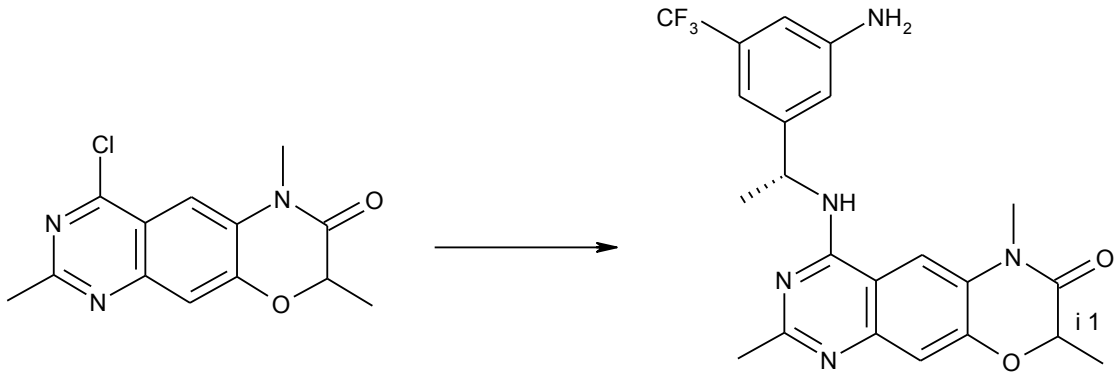


Указану в заголовку сполуку одержували з прикладу 16 шляхом використання подібного протоколу, указаного в прикладі 23 (0,008 г, вихід 27,4 %) (сполука 45)

MS (ES+) маса/заряд = 461,20 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,96 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,64-7,51 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,36-7,24 (m, 1H), 7,22-7,18 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,92-5,73 (m, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,39-4,25 (m, 2H), 3,43-3,36 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,58 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,21 (s, 3H).

Приклад 59. (R&S)-4-(((R)-1-(3-Аміно-5-(трифторметил)феніл)етил)аміно)-2,6,8-триметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-он (сполука 46)

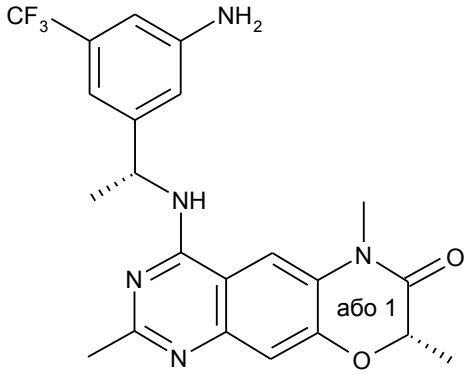


Сполука (46a) і (46b)

Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 5 прикладу 43 та з використанням придатного хірального аміну шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 2 прикладу 28 (0,2 г, вихід 40,20 %).

Два стереоізомери розділяли за допомогою хіральної препаративної HPLC.

Пік 1: (S/R)-4-(((R)-1-(3-аміно-5-(трифторметил)феніл)етил)аміно)-2,6,8-триметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-он (сполука 46a)

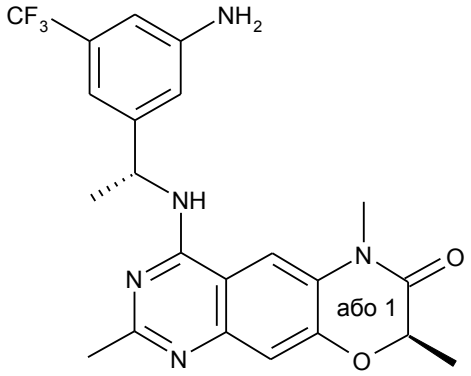


MS (ES+) маса/заряд = 446,17 (M+1).

Хіральна HPLC: HEX 0,1 % DEA:IPA-DCM (1:1) (70:30), t_{ret}: 5,16 хв.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,26 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,71 (bs, 1H), 5,66-5,58 (m, 1H), 5,56 (s, 2H), 4,91-4,81 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,57 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,49 (d, J=6,8 Гц, 3H).

Пік 2: (R/S)-4-(((R)-1-(3-аміно-5-(трифторметил)феніл)етил)аміно)-2,6,8-триметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-он (сполука 46b)

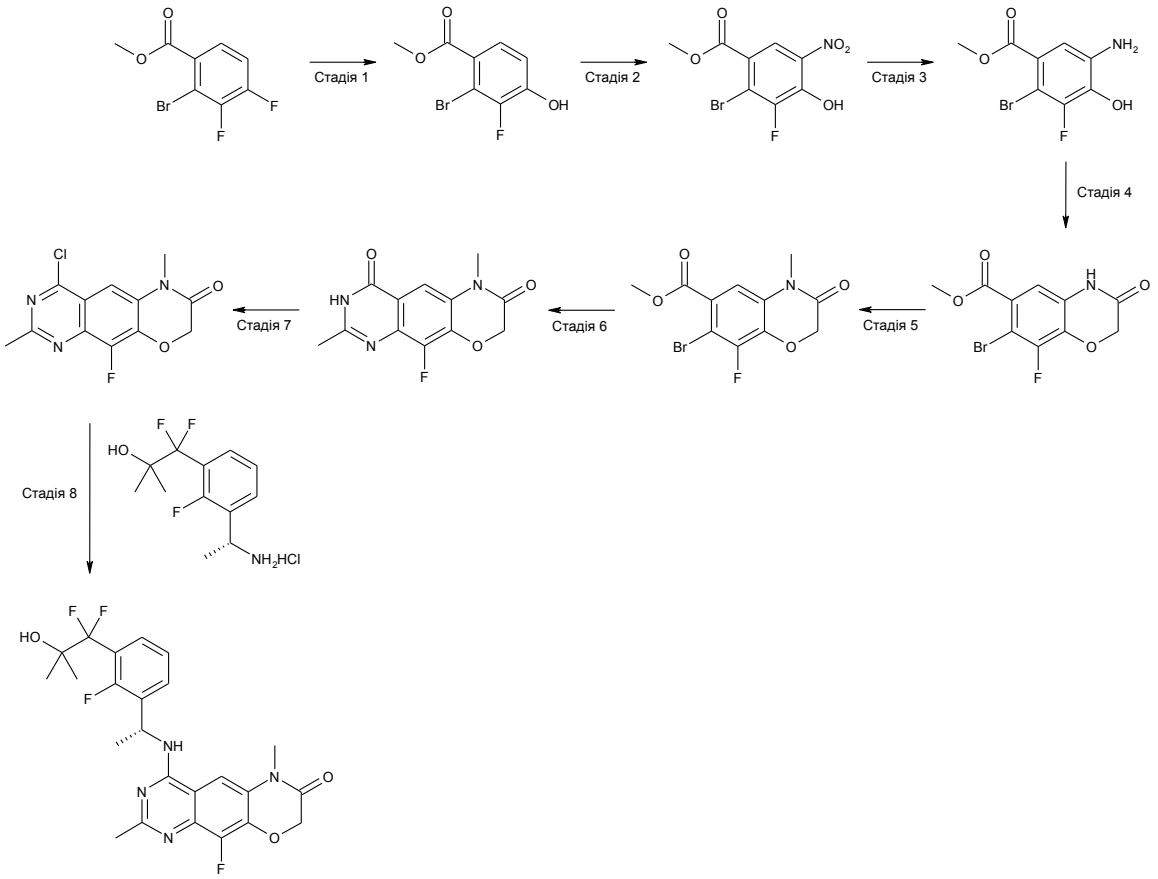


MS (ES+) маса/заряд = 446,11 (M+1).

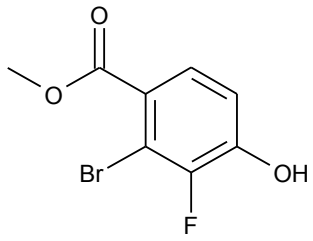
Хіральна HPLC: HEX 0,1 % DEA:IPA-MeOH (1:1) 0,1 % DEA (70:30), t_{ret}: 6,11 хв.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,25 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,91-6,86 (m, 2H), 6,72-6,70 (m, 1H), 5,64-5,58 (m, 1H), 5,58-5,54 (m, 2H), 4,93-4,83 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,57 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,48 (d, J=6,8 Гц, 3H).

Приклад 60. Одержання (R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-10-фтор-2,6-диметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-ону (сполука 47)



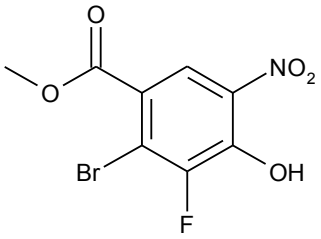
Стадія 1. Метил-2-бром-3-фтор-4-гідроксибензоат



У флакон із загвинчуваною пробкою додавали N-гідроксиацетамід (5,38 г, 71,7 ммоль), K_2CO_3 (16,52 г, 120,0 ммоль), метил-2-бром-3,4-дифторбензоат (6,0 г, 23,90 ммоль) і DMSO (20,0 мл). Посудину запечатували, нагрівали при 80 °C протягом 2 год. і відстежували перетворення за допомогою TLC. Реакційну суміш охолоджували до к. т. і гасили за допомогою приблизно 9 екв. 2 M HCl до кінцевого pH приблизно 3-6. Водну фазу екстрагували етилацетатом (2×100,0 мл). Об'єднаний органічний шар промивали водою (20,0 мл), сольовим розчином (20,0 мл), висушували над сульфатом натрію і випарювали за зниженого тиску з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії із 40 % етилацетату в н-гексані як елюенту з одержанням указаної в заголовку сполуки (5,5 г, вихід 92,0 %) у вигляді білої твердої речовини.

MS (ES+) маса/заряд = 247,14 (M-2) (режим -ve).

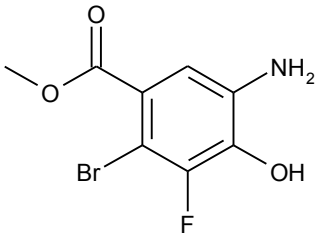
Стадія 2. Метил-2-бром-3-фтор-4-гідрокси-5-нітробензоат



У перемішуваний розчин метил-2-бром-3-фтор-4-гідроксибензоату (5,5 г, 22,09 ммоль) в H_2SO_4 (10,0 мл) при 0 °C додавали частинами нітропероксикислоту калію (2,46 г, 24,29 ммоль) протягом 10 хв., реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 3 год. Реакційну суміш виливали в льодяну воду, осаджену тверду речовину фільтрували і висушували за зниженого тиску з одержанням неочищеної сполуки. Неочищену сполуку очищали за допомогою флеш-хроматографії із 40 % етилацетату в н-гексані як елюенту з одержанням указаної в заголовку сполуки (6,0 г, вихід 92,0 %).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,00 (s, 1H), 8,21-8,40 (m, 1H), 3,86 (s, 3H).

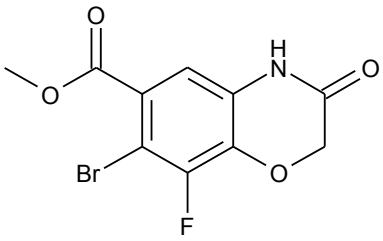
Стадія 3. Метил-5-аміно-2-бром-3-фтор-4-гідроксибензоат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 2 та шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 3 прикладу 14 (5,0 г, вихід 93,0 %).

MS (ES+) маса/заряд = 264,02 (M+).

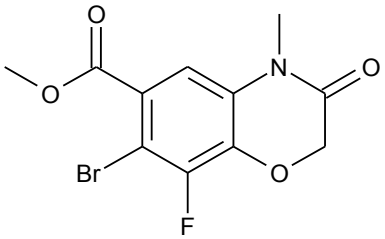
Стадія 4. Метил-7-бром-8-фтор-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-карбоксилат



У суміш метил-5-аміно-2-бром-3-фтор-4-гідроксибензоату (3,5 г, 13,26 ммоль) у DMF (40,0 мл) додавали Et_3N (5,54 мл, 39,8 ммоль), і додавали по краплях 2-бромацетилбромід (3,21 г, 15,91 ммоль) протягом 10 хв. і нагрівали при 80 °C протягом 2 год. Перебіг реакції відстежували за допомогою TLC. Забезпечували охолодження реакційної суміші до кімнатної температури, розбавляли етилацетатом (100,0 мл) і промивали за допомогою H_2O (20,0 мл). Органічний шар висушували над сульфатом натрію і концентрували з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії із 10 % етилацетату в н-гексані як елюенту з одержанням указаної в заголовку сполуки (3,7 г, вихід 92,0 %).

MS (ES+) маса/заряд = 302,21 (M-2) (режим -ve).

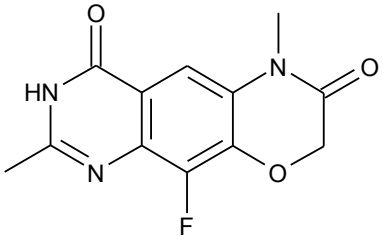
Стадія 5. Метил-7-бром-8-фтор-4-метил-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 4 та шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 2 прикладу 14 (1,9 г, вихід 79,0 %).

MS (ES+) маса/заряд = 319,34 (M+1).

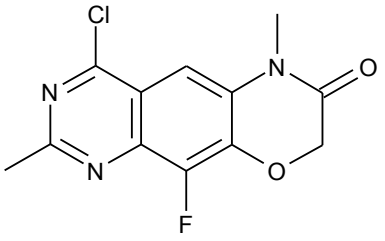
Стадія 6. 10-Фтор-2,6-диметил-3,6-дигідро-4H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-4,7(8H)-діон



Суміш метил-7-бром-8-фтор-4-метил-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-карбоксилату (0,5 г, 1,57 ммоль), гідрохлориду ацетимідаміду (0,223 г, 2,36 ммоль), йодиду міді(I) (0,06 г, 0,314 ммоль) і карбонату цезію (1,02 г, 3,14 ммоль) у DMF (10,0 мл) нагрівали при 120 °C протягом 12 год. Перебіг реакції відстежували за допомогою TLC. Реакційну масу виливали у воду й екстрагували етилацетатом (2×100,0 мл). Об'єднаний органічний шар промивали водою, сольовим розчином, висушували над безводним сульфатом натрію і концентрували за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,35 г, вихід 85,0 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

MS (ES+) маса/заряд = 264,15 (M+1).

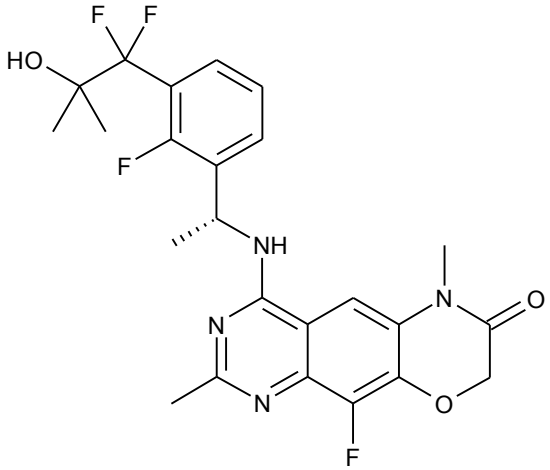
Стадія 7. 4-Хлор-10-фтор-2,6-диметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-он



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 6 та шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 1 прикладу 28 (0,25 г, вихід 78,0 %).

MS (ES+) маса/заряд = 282,15 (M+1).

Стадія 8. (R)-4-((1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-10-фтор-2,6-диметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-он (сполука 47)

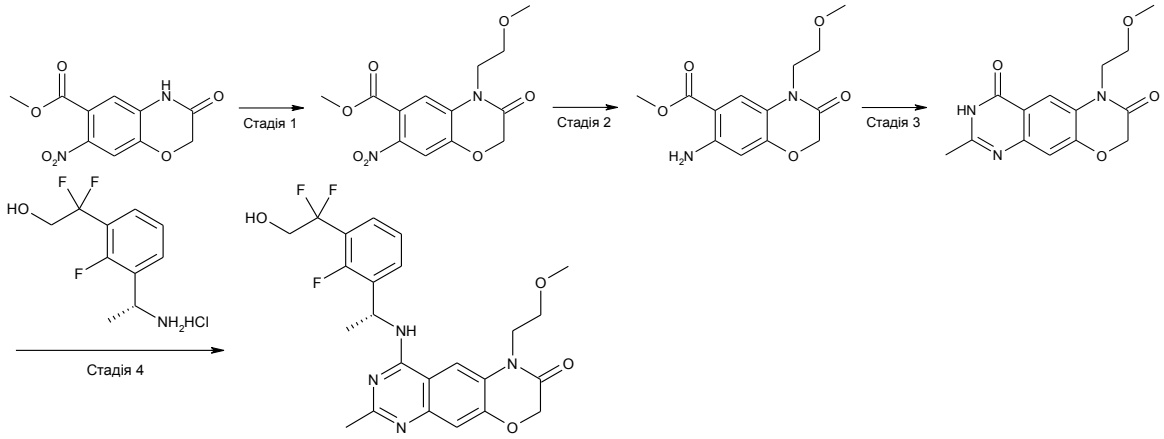


Указану в заголовку сполуку одержували шляхом реакції проміжної сполуки стадії 7 і гідрохлориду (R)-1-(3-(1-аміноетил)-2-фторфеніл)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-олу (стадія 6а прикладу 4) шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 2 прикладу 28 (0,025 г, вихід 5,72 %).

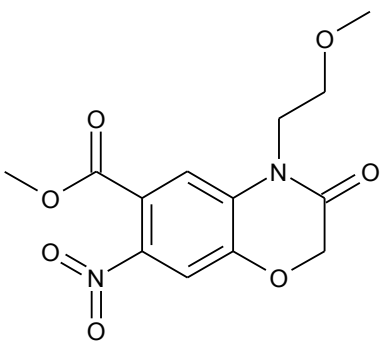
MS (ES+) маса/заряд = 493,36 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,49 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,52-7,65 (m, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,25-7,20 (m, 1H), 5,89-5,73 (m, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,88 (s, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,61 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,21 (s, 3H).

Приклад 61. Одержання (R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідроксиетил)-2-фторфеніл)етил)аміно)-6-(2-метоксиетил)-2-метил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-ону (сполука 48)



Стадія 1. Метил-4-(2-метоксиетил)-7-нітро-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-карбоксилат

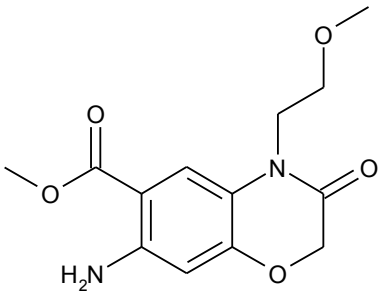


Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 1 прикладу 14 і 1-бром-2-метоксиетану шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 2 прикладу 14 (1,6 г, вихід 87,0 %).

MS (ES+) маса/заряд = 311,34 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,61 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,17 (t, J=5,3 Гц, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,69 (t, J=5,3 Гц, 2H), 3,36 (s, 3H).

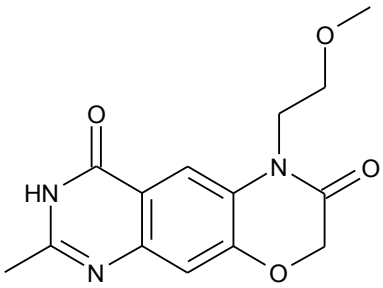
Стадія 2. Метил-7-аміно-4-(2-метоксиетил)-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 1 та шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 3 прикладу 14 (1,4 г, вихід 97,0 %).

MS (ES+) маса/заряд = 281,1 (M+1).

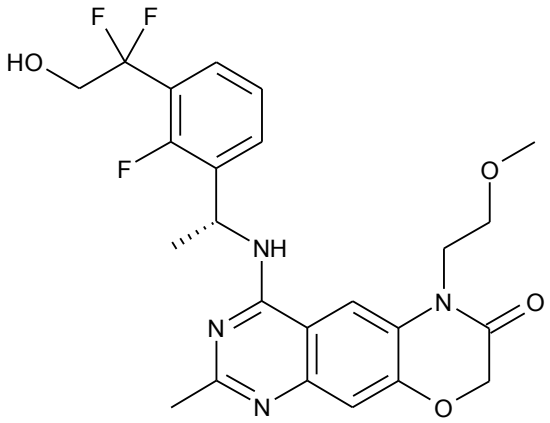
Стадія 3. 4-Гідрокси-6-(2-метоксиетил)-2-метил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-он



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 2 та шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 4 прикладу 14 (0,3 г, вихід 20,76 %).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,17 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,17 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,59 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).

Стадія 4. (R)-4-((1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідроксиетил)-2-фторфеніл)етил)аміно)-6-(2-метоксиетил)-2-метил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-он (сполука 48)

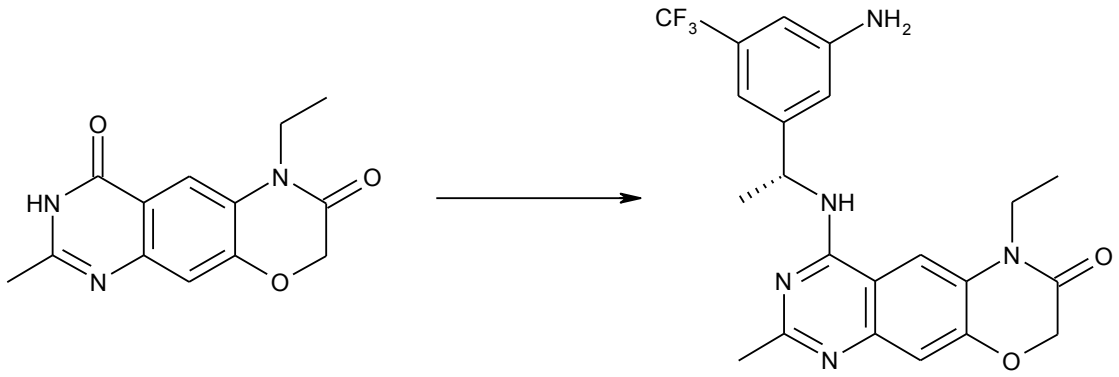


Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 3 та із використанням придатного хірального аміну шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 5 прикладу 14 (0,02 г, вихід 4,01 %).

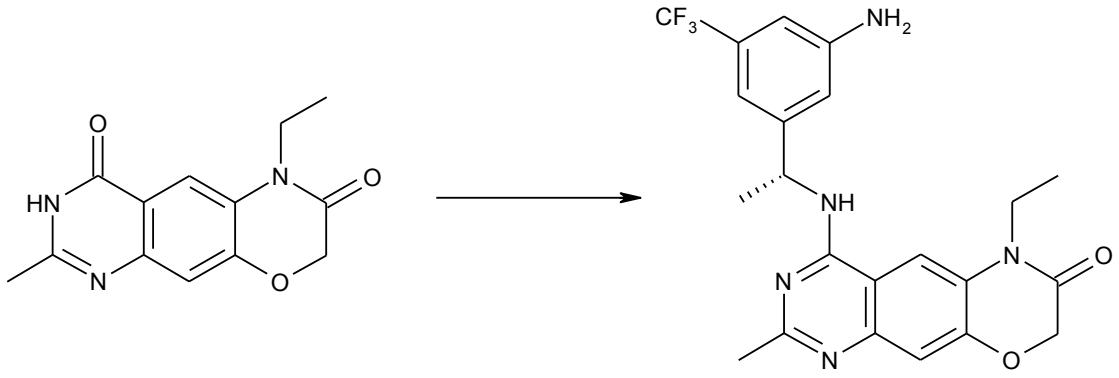
MS (ES+) маса/заряд = 491,17 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,35 (d, J=7,3 Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,64-7,61 (m, 1H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,28-7,25 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 5,85-5,77 (m, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,47-4,20 (m, 3H), 3,94 (t, J=14,4 Гц, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,63 (d, J=7,1 Гц, 3H).

Приклад 62. Одержання (R)-4-((1-(3-аміно-5-(трифторметил)феніл)етил)аміно)-6-етил-2-метил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-ону (сполука 49)



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 3 прикладу 26 та шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 5 прикладу 14 (0,089 г, вихід 17,27 %)

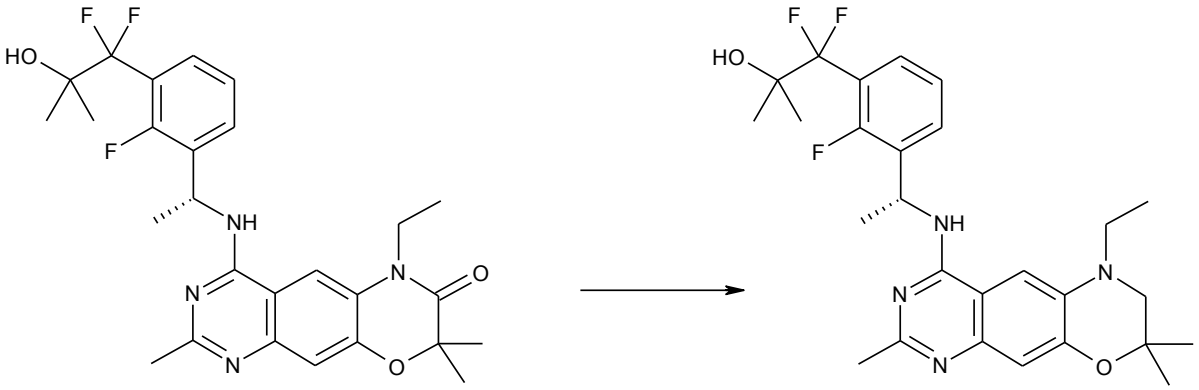


Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 3 прикладу 26 та шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 5 прикладу 14 (0,089 г, вихід 17,27 %) (сполука 49).

MS (ES+) маса/заряд = 446,2 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,27 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,93-6,83 (m, 2H), 6,73-6,69 (m, 1H), 5,68-5,58 (m, 1H), 5,57 (s, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,26-3,99 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,58 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,22 (t, J=7,0 Гц, 3H).

Приклад 63. Одержання (R)-1-(3-(1-((6-етил-2,8,8-триметил-7,8-дигідро-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-4-іл)аміно)етил)-2-фторфеніл)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-олу (сполука 50)

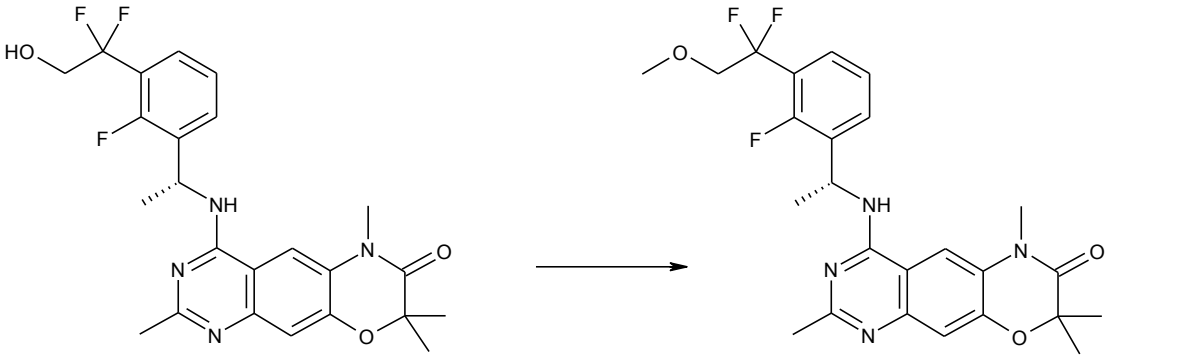


Указану в заголовку сполуку одержували з прикладу 41 шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 1 прикладу 23 (0,165 г, вихід 42,4 %).

MS (ES+) маса/заряд = 503,2 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,92 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,62-7,57 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,34-7,25 (m, 1H), 7,22-7,18 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,85-5,78 (m, 1H), 5,33 (s, 1H), 3,65-3,54 (m, 2H), 3,14 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,58 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,18 (m, 3H).

Приклад 64. Одержання (R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-метоксиетил)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-ону (сполука 51)

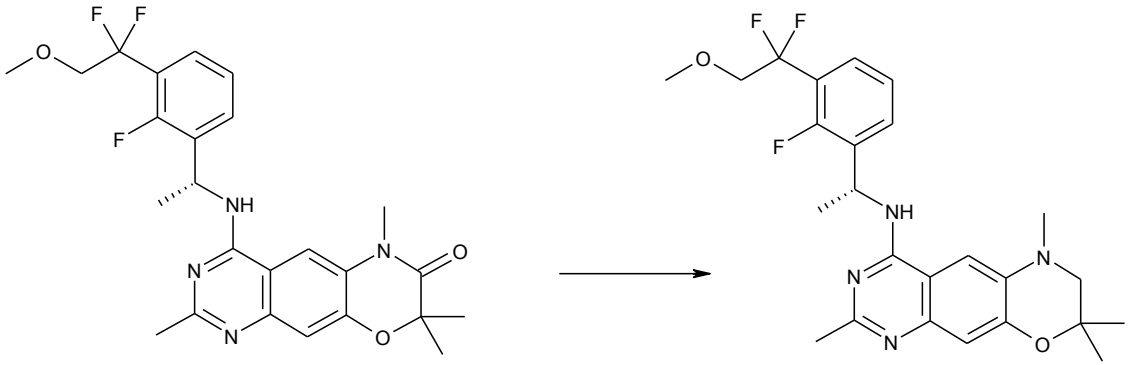


Перемішуваний розчин (R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідроксиетил)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-ону, сполуки 18 (0,25 г, 0,53 ммоль), у DMF (5,0 мл) дегазували за допомогою N2, додавали NaH (0,023 г, 0,58 ммоль) при 0 °C і перемішували протягом 5 хв., а потім додавали по краплях йодметан (0,036 мл, 0,58 ммоль) при 0 °C протягом 30 хв. Перебіг реакції відстежували за допомогою TLC. Після завершення реакції суміш гасили в 10,0 мл льодяної води, тверду осаджену речовину фільтрували і висушували з одержанням неочищеної твердої сполуки. Неочищену тверду речовину очищали за допомогою флеш-хроматографії із використанням (5-6 % метанолу в DCM) як елюенту з одержанням указаної в заголовку сполуки (R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-метоксиетил)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-ону (0,140 г, вихід 54,4 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

MS (ES+) маса/заряд = 489,2 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,38 (d, J=7,1 Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,68-7,64 (m, 1H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,30-7,26 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,85-5,78 (m, 1H), 4,00 (t, J=14,0 Гц, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,62 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,46 (s, 3H).

Приклад 65. Одержання (R)-N-(1-(3-(1,1-дифтор-2-метоксиетил)-2-фторфеніл)етил)-2,6,8,8-тетраметил-7,8-дигідро-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-4-аміну (сполука 52)

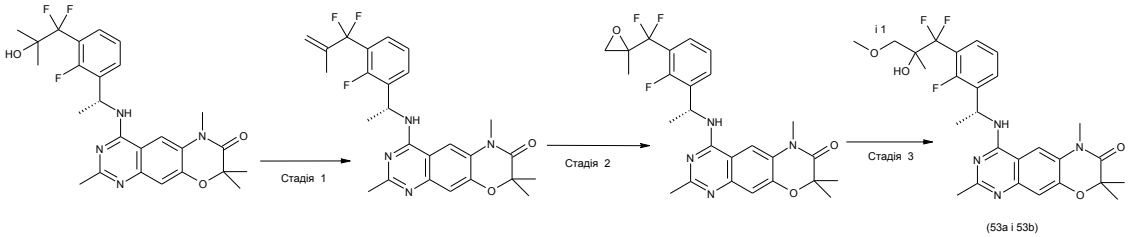


Указану в заголовку сполуку одержували з прикладу 51 шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 1 прикладу 23 (0,036 г, вихід 37,1 %).

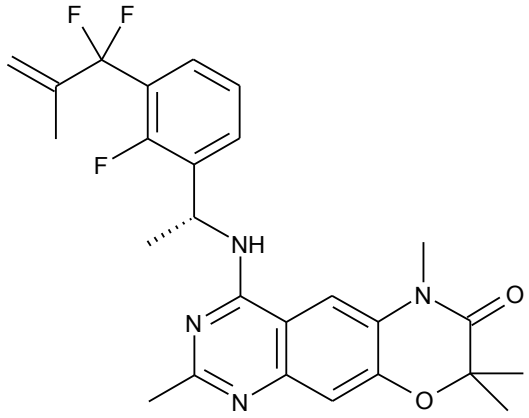
MS (ES+) маса/заряд = 475,17 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 7,95 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,67-7,63 (m, 1H), 7,45-7,36 (m, 2H), 7,27-7,23 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,85-5,78 (m, 1H), 3,99 (t, J=14,0 Гц, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,12 (s, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,59 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,33 (s, 3H).

Приклад 66. Одержання (R&S)-4-(((1R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-3-метокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-ону (сполука 53)



Стадія 1. (R)-4-((1-(3-(1,1-Дифтор-2-метилаліл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-он

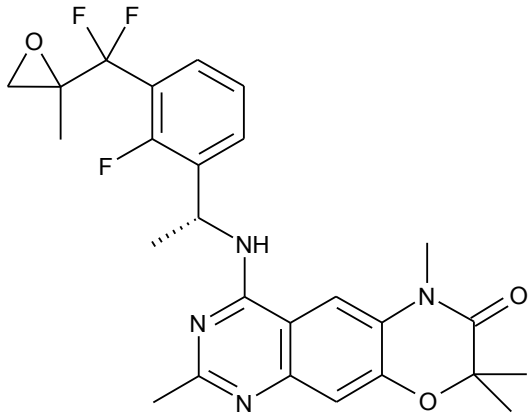


У перемішуваний розчин (R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-ону (0,4 г, 0,796 ммоль) у DCM (2,0 мл) додавали трифторид диметиламіносірки (0,315 мл, 2,388 ммоль) при -78 °C і його перемішували протягом 30 хв. Перебіг реакції відстежували за допомогою TLC. Реакційну суміш розбавляли за допомогою 20,0 мл дихлорметану, промивали за допомогою 10,0 мл 10 % HCl, 5,0 мл води та сольовим розчином. Органічний шар відокремлювали, висушували над сульфатом натрію і випарювали за зниженого тиску з одержанням неочищеної сполуки. Неочищену сполуку очищали за допомогою флеш-хроматографії із використанням

елюенту (0-10 %) метанолу в дихлорметані з одержанням указаної в заголовку сполуки (R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-метилаліл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-ону (0,37 г, вихід 96,0 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

MS (ES+) маса/заряд = 485,33 (M+1).

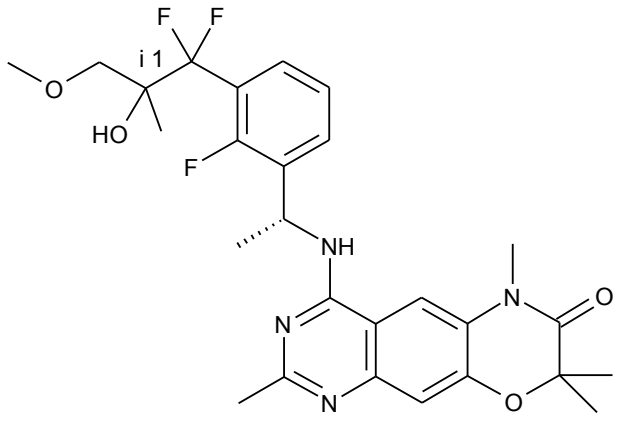
Стадія 2. 4-(((1R)-1-(3-(Дифтор(2-метилоксиран-2-іл)метил)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-он



Перемішуваний розчин (R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-метилаліл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-ону (0,32 г, 0,660 ммоль) розчиняли в мурашиній кислоті (5,0 мл), додавали 50 % пероксид водню (0,02 мл, 0,660 ммоль) і реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 16 год. Перебіг реакції відстежували за допомогою TLC. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном і підвищували її основність за допомогою насиченого бікарбонату натрію. Органічний шар відокремлювали, висушували над сульфатом натрію і випарювали за зниженого тиску з одержанням неочищеної сполуки. Неочищену сполуку очищали за допомогою флеш-хроматографії із використанням елюенту (0-10 %) метанолу в дихлорметані з одержанням указаної в заголовку сполуки 4-(((1R)-1-(3-(дифтор(2-метилоксиран-2-іл)метил)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-ону (0,33 г, вихід 100,0 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

MS (ES+) маса/заряд = 501,09 (M+1).

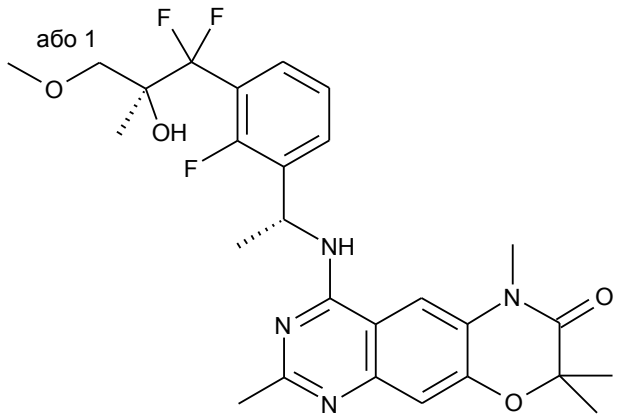
Стадія 3. (R&S)-4-(((1R)-1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-3-метокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-он



У перемішуваний розчин 4-(((1R)-1-(3-(дифтор(2-метилоксиран-2-іл)метил)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-ону (0,13 г, 0,26 ммоль) у метанолі (2,0 мл) додавали 30 % метоксид натрію у метанолі (0,234 г, 1,299 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 80 °C протягом 24 год. Перебіг реакції відстежували за допомогою TLC. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та розчинник видаляли in vacuo. Неочищену реакційну суміш розбавляли за допомогою 20,0 мл

дихлорметану та промивали за допомогою 5,0 мл води і 5,0 мл сольового розчину. Органічний шар відокремлювали, висушували над сульфатом натрію і випарювали з одержанням неочищеної сполуки. Неочищену сполуку очищали за допомогою флеш-хроматографії із використанням елюенту (0-10 %) метанолу в дихлорметані з одержанням 0,14 г указаної в заголовку сполуки, при цьому тверду сполуку піддавали хіральному препаративному очищенню з одержанням обох ізомерів у вигляді брудно-білої твердої речовини. Хіральне розділення представленої вище сполуки забезпечувало два стереоізомери.

Пік 1: 4-(((R)-1-(3-((S/R)-1,1-дифтор-2-гідрокси-3-метокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-он (сполука 53a)

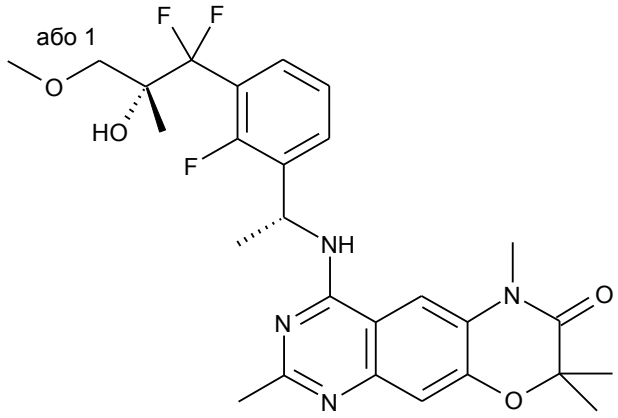


MS (ES+) маса/заряд = 533,50 (M+1).

Хіральна HPLC: HEX 0,1 % DEA: IPA-MeOH (1:1) (85:15), t_{ret}: 9,78 хв.

Пік 1: ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,42 (bs, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,34-7,27 (m, 1H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,87-5,81 (m, 1H), 5,48 (s, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,33-3,28 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,61 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,22 (s, 3H).

Пік 2: 4-(((R)-1-(3-((R/S)-1,1-дифтор-2-гідрокси-3-метокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-он (сполука 53b)

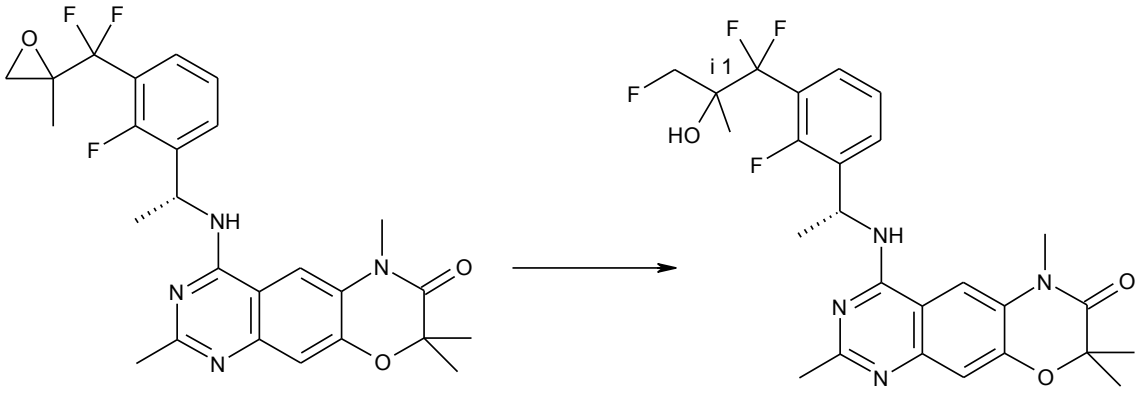


MS (ES+) маса/заряд = 533,5 (M+1).

Хіральна HPLC: HEX 0,1 % DEA: IPA-MeOH (1:1) (85:15), t_{ret}: 10,64 хв.

Пік 2: ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,35 (d, J=7,4 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,63-7,59 (m, 1H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,87-5,81 (m, 1H), 5,50 (s, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,33-3,25 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,60 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,24 (s, 3H).

Приклад 67. Одержання (R&S)-4-(((1R)-1-(2-фтор-3-(1,1,3-трифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)феніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-ону (сполука 54)

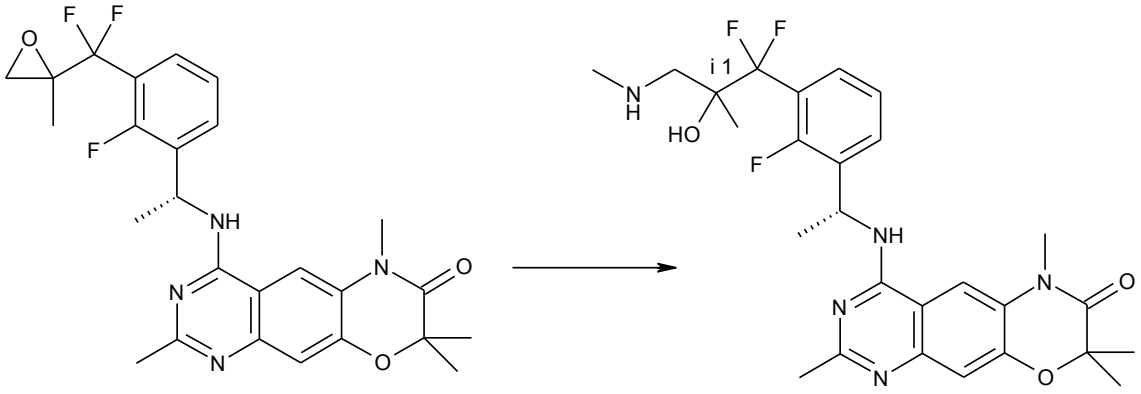


У перемішуваний розчин 4-(((1R)-1-(3-(дифтор(2-метилоксиран-2-іл)метил)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-ону (0,20 г, 0,40 ммоль) (стадія 2 прикладу 66) у дихлорметані (10,0 мл) додавали HF-піридин (0,28 г, 1,998 ммоль) при 0 °C. Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 16 год. Перебіг реакції відстежували за допомогою TLC. Неочищену реакційну суміш розбавляли за допомогою 20,0 мл дихлорметану та промивали за допомогою 10,0 мл насиченого розчину бікарбонату натрію, 5,0 мл води і 5,0 мл сольового розчину. Органічний шар відокремлювали, висушували над сульфатом натрію, випарювали за зниженого тиску з одержанням неочищеної сполуки. Неочищену сполуку очищали за допомогою флеш-хроматографії із використанням елюенту (0-10 %) метанолу в дихлорметані з одержанням 0,280 г неочищеної сполуки, яку піддавали очищенню за допомогою препаративної RP-хроматографії з одержанням указаної в заголовку сполуки (R&S)-4-(((1R)-1-(2-фтор-3-(1,1,3-трифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)феніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-ону (0,099 г, вихід 47,6 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

MS (ES+) маса/заряд = 521,42 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,39-8,34 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,65-7,61 (m, 1H), 7,38-7,29 (m, 1H), 7,27-7,23 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,91 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,88-5,78 (m, 1H), 4,58-4,22 (m, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,31 (d, J=3,8 Гц, 3H), 1,61 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,27 (d, J=8,0 Гц, 3H).

Приклад 68. Одержання (R&S)-4-(((1R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метил-3-(метиламіно)пропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-ону (сполука 55)



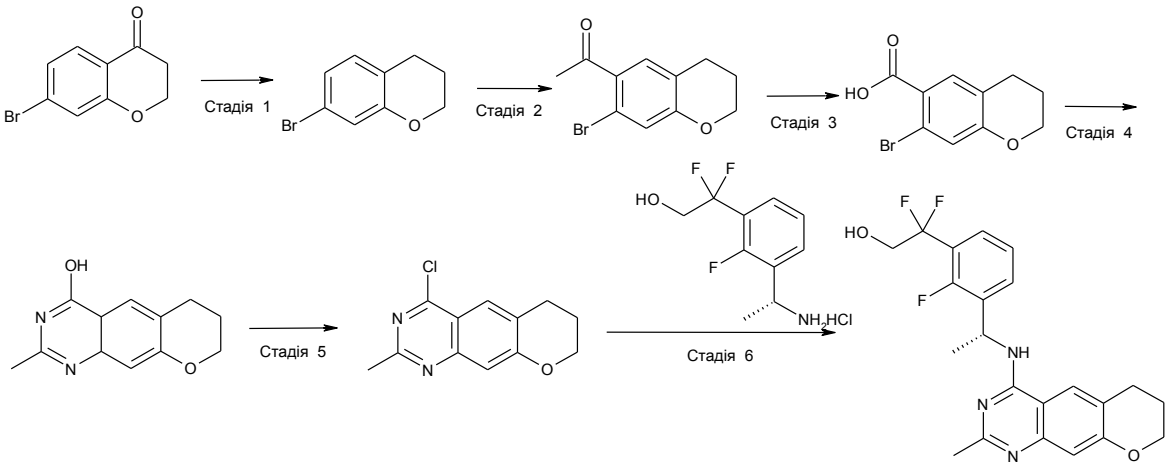
У розчин 4-(((1R)-1-(3-(дифтор(2-метилоксиран-2-іл)метил)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-ону (0,16 г, 0,320 ммоль) (стадія 2 прикладу 66) в IPA (3,0 мл) додавали метанамін в етанолі (301,0 мг, 3,20 ммоль), потім воду (1,0 мл) і TEA (0,089 мл, 0,64 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 80 °C протягом 16 год. Перебіг реакції відстежували за допомогою TLC. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної

температури та розчинник видаляли in vacuo. Неочищену реакційну суміш розбавляли за допомогою 20,0 мл дихлорметану та промивали за допомогою 5,0 мл води, 5,0 мл сольового розчину. Органічний шар відокремлювали, висушували над сульфатом натрію і випарювали за зниженого тиску з одержанням неочищеної сполуки. Одержану неочищену сполуку очищали за допомогою флеш-хроматографії із використанням елюенту (0-10 %) метанолу в дихлорметані з одержанням 0,3 г твердої сполуки, яку піддавали очищенню за допомогою препаративної RP-хроматографії з одержанням указаної в заголовку сполуки (R&S)-4-(((1R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метил-3-(метиламіно)пропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-ону (0,13 г, вихід 77,0 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

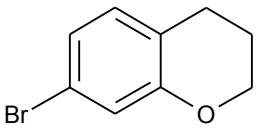
MS (ES+) маса/заряд = 532,13 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,39-8,34 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,63-7,59 (m, 1H), 7,33-7,30 (m, 1H), 7,25-7,21 (m, 1H), 7,08-7,06 (m, 1H), 5,87-5,79 (m, 1H), 5,36 (s, 1H), 3,47 (s, 3H), 2,71-2,55 (m, 2H), 2,35-2,27 (m, 6H), 1,64-1,56 (m, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,26 (s, 3H).

Приклад 69. Одержання (R)-2,2-дифтор-2-(2-фтор-3-(1-((2-метил-7,8-дигідро-6H-пірано[3,2-g]хіназолін-4-іл)аміно)етил)феніл)етан-1-олу (сполука 56)



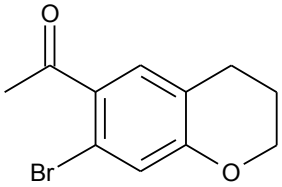
Стадія 1. 7-Бромхроман



У суміш 7-бромхроман-4-ону (8,0 г, 35,2 ммоль) у TFA (70,0 мл) додавали триетилсилан (28,1 мл, 176,0 ммоль) за кімнатної температури і реакційну суміш перемішували протягом 16 год. за кімнатної температури. Розчинник випарювали за зниженого тиску і розбавляли за допомогою 90,0 мл води і в суміш додавали 90,0 мл водного розчину бікарбонату натрію з наступною екстракцією етилацетатом (90,0 мл x 3). Органічний шар промивали водним розчином бікарбонату натрію, насиченим сольовим розчином і висушували над сульфатом натрію та розчинник відганяли за зниженого тиску з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії із використанням елюенту 10 % етилацетат:н-гексан з одержанням указаної в заголовку сполуки 7-бромхроману (5,5 г, вихід 73,3 %).

^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,02-6,95 (m, 2H), 6,92-6,87 (m, 1H), 4,29-4,10 (m, 2H), 2,75 (t, J=6,5 Гц, 2H), 2,11-1,91 (m, 2H).

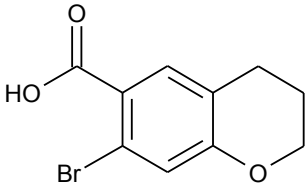
Стадія 2. 1-(7-Бромхроман-6-іл)етан-1-он



У перемішуваний розчин ацетилхлориду (2,39 мл, 33,6 ммоль) у сухому DCM (50,0 мл) у бані з температурою -10 °C додавали малими частинами хлорид алюмінію (3,79 г, 28,4 ммоль). Суміш перемішували протягом 15 хв., поки розчин не ставав однорідним. Цей розчин додавали по краплях у розчин 7-бромхроману (5,5 г, 25,8 ммоль) у дихлорметані (10,0 мл) при -10 °C протягом 10 хв. Після завершення додавання розчин перемішували при -10 °C протягом 30 хв. і за кімнатної температури протягом 1 год. Розчин виливали в суміш 50,0 г подрібненого льоду та 10,0 мл конц. HCl. Суміш екстрагували дихлорметаном (50,0 мл x 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, висушували над Na_2SO_4 і концентрували за зниженого тиску з одержанням неочищеного залишку. Неочищений залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії із використанням елюенту 10-15 % етилацетату в н-гексані з одержанням указаної в заголовку сполуки 1-(7-бромхроман-6-іл)етан-1-ону (6,1 г, вихід 93,0 %), твердої сполуки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,37 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,26-4,16 (m, 2H), 2,80-2,72 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,05-2,02 (m, 2H).

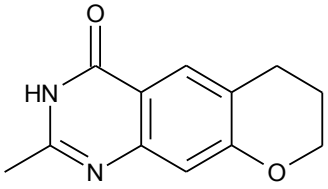
Стадія 3. 7-Бромхроман-6-карбонова кислота



У перемішуваний розчин гідроксиду калію (13,72 г, 245,0 ммоль) у воді (50,0 мл) при 0 °C додавали по краплях бром (4,20 мл, 82,0 ммоль) протягом 10 хв. В одержаний розчин додавали по краплях 1-(7-бромхроман-6-іл)етан-1-он (5,2 г, 20,38 ммоль) при 0 °C протягом 10 хв. Реакційну суміш нагрівали при 55 °C і підтримували протягом 16 год. Перебіг реакції відстежували за допомогою TLC. Реакцію охолоджували до кімнатної температури і гасили за допомогою 40,0 мл тіосульфату натрію. Суміш підкисляли до pH 2-3 за допомогою конц. HCl (30,0 мл). Осаджену тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали водою та висушували за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки 7-бромхроман-6-карбонової кислоти (5,21 г, вихід 99 %).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,62 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,19 (t, J=5,1 Гц, 2H), 2,72 (t, J=6,4 Гц, 2H), 1,96-1,86 (m, 2H).

Стадія 4. 2-Метил-3,6,7,8-тетрагідро-4H-пірано[3,2-g]хіназолін-4-он

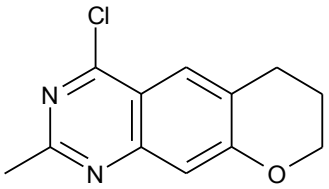


Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 3 шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 8 прикладу 30 (1,80 г, вихід 41,2 %).

MS (ES+) маса/заряд = 217,51 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,04-11,77 (m, 1H), 7,78 (d, J=1,2 Гц, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,45-4,09 (m, 2H), 2,87 (t, J=6,4 Гц, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,14-1,86 (m, 2H).

Стадія 5. 4-Хлор-2-метил-7,8-дигідро-6H-пірано[3,2-g]хіназолін

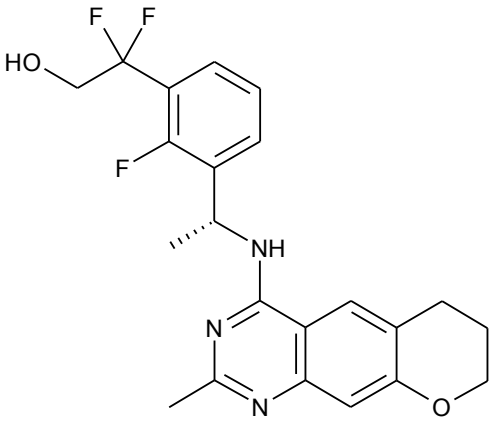


Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 4 шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 1 прикладу 28 (0,35 г, вихід 64,5 %).

MS (ES+) маса/заряд = 235,33 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,95 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,17 (s, 1H), 4,51-4,26 (m, 2H), 3,05 (t, J=6,1 Гц, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,10-1,95 (m, 2H).

Стадія 6. (R)-2,2-Дифтор-2-(2-фтор-3-(1-((2-метил-7,8-дигідро-6H-пірано[3,2-g]хіназолін-4-іл)аміно)етил)феніл)етан-1-ол (сполука 56)

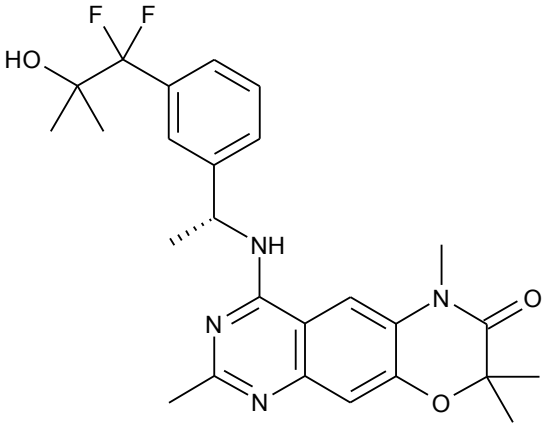


Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 5 із використанням придатного хірального аміну шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 2 прикладу 28 (0,03 г, вихід 10,87 %).

MS (ES+) маса/заряд = 417,04 (M+).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,23-8,12 (m, 2H), 7,64 (t, J=7,0 Гц, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 7,24 (t, J=7,7 Гц, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,84-5,65 (m, 2H), 4,28-4,20 (m, 2H), 3,94 (t, J=14,4 Гц, 2H), 2,95 (t, J=6,4 Гц, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,02-1,97 (m, 2H), 1,57 (d, J=7,0 Гц, 3H).

Приклад 70. Одержання (R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)феніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-ону (сполука 57)

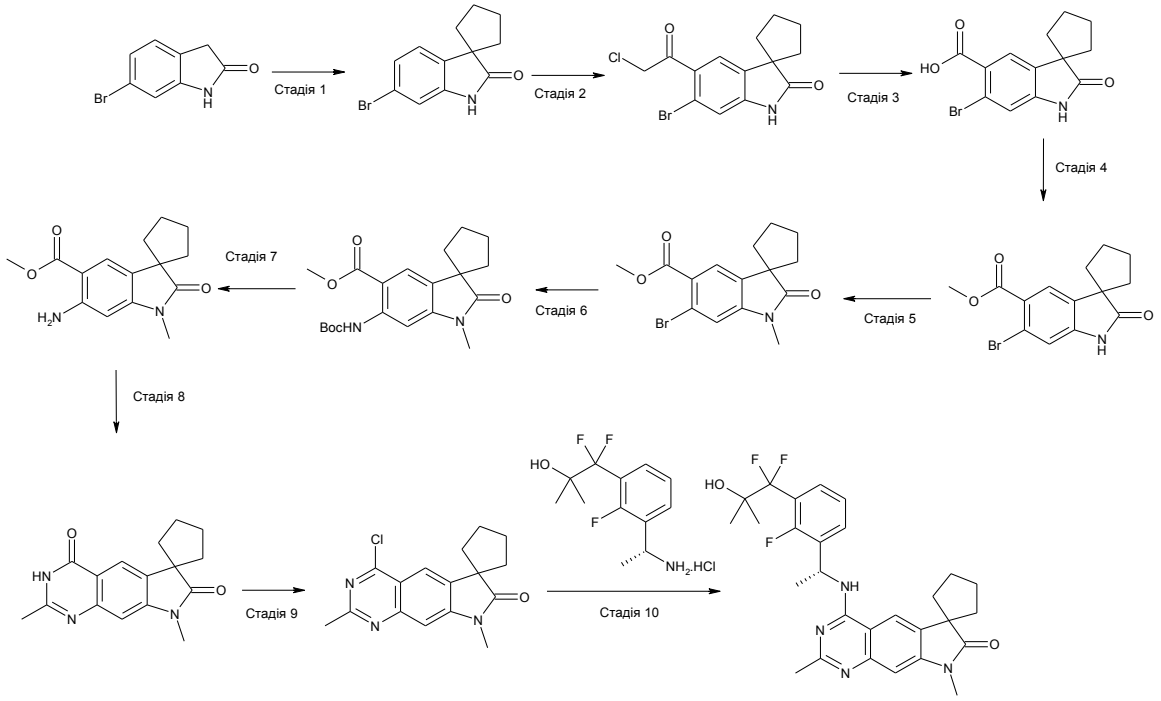


Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 5 прикладу 31 із використанням придатного хірального аміну шляхом використання подібного протоколу, указаного в стадії 2 прикладу 28 (0,072 г, вихід 43,30 %).

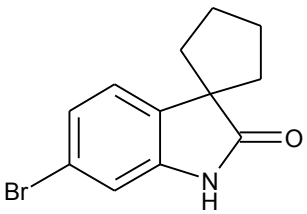
MS (ES+) маса/заряд = 485,42 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) d 8,32 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,59-7,56 (m, 1H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,36-7,32 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,71-5,62 (m, 1H), 5,25 (s, 1H), 3,44 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,63 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,14 (s, 6H).

Приклад 71. Одержання (R)-4'-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2',8'-диметилспіро[циклопентан-1,6'-піроло[3,2-g]хіназолін]-7'(8'H)-ону (сполука 58)



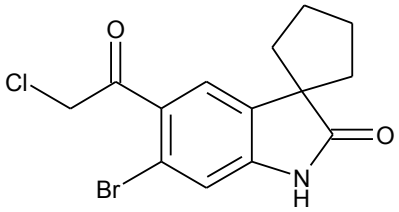
Стадія 1. 6'-Бромспіро[циклопентан-1,3'-індолін]-2'-он



У перемішувану суспензію 6-броміндолін-2-ону (30,0 г, 141 ммоль) і TMEDA (42,4 мл, 283,0 ммоль) у THF (500,0 мл) додавали по краплях n-BuLi (113,0 мл, 283 ммоль) протягом 30 хвилин при -78 °C. Реакційну суміш перемішували протягом 1 год. із наступним додаванням по краплях 1,4-дибромбутану (84,0 мл, 707 ммоль) протягом 10 хв. Реакційну суміш нагрівали до -20 °C протягом 1 год., потім - до кімнатної температури і перемішували протягом 3 год. Реакційну суміш гасили насиченим розчином хлориду амонію й екстрагували за допомогою етилацетату (2×500,0 мл). Органічний шар промивали водою, сольовим розчином, висушували над безводним Na_2SO_4 і випарювали. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії в 10 % етилацетат-н-гексан з одержанням указаної в заголовку сполуки (14,0 г, 37,2 %).

MS(ES+) маса/заряд = 266,0 (M+1).

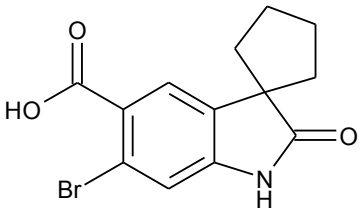
Стадія 2. 6'-Бром-5'-(2-хлорацетил)спіро[циклопентан-1,3'-індолін]-2'-он



У суспензію 6'-бромспіро[циклопентан-1,3'-індолін]-2'-ону (4,4 г, 16,53 ммоль) і хлориду алюмінію (7,94 г, 59,5 ммоль) в 1,2-дихлоретані (50,0 мл) додавали по краплях 2-хлорацетилхлорид (2,76 мл, 34,7 ммоль) при 0 °С. Одержану суміш перемішували при 0 °С протягом 20 хв. і при 50 °С протягом 17 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і виливали в лід. Тверду речовину відфільтровували та промивали водою. Тверду речовину висушували під вакуумом з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії в 20 % етилацетат-н-гексані як елюенті з одержанням указаної в заголовку сполуки (5,0 г, вихід 88,0 %).

MS(ES+) маса/заряд = 344,22 (M+1).

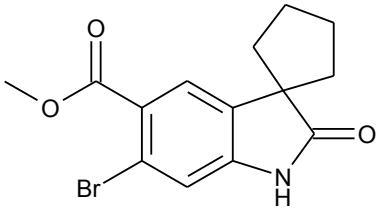
Стадія 3. 6'-Бром-2'-оксоспіро[циклопентан-1,3'-індолін]-5'-карбонова кислота



Суміш 6'-бром-5'-(2-хлорацетил)спіро[циклопентан-1,3'-індолін]-2'-ону (5,0 г, 14,59 ммоль) і піридину (34,2 мл, 423 ммоль) нагрівали при 90 °С протягом 2,5 год. Утворений осад відфільтровували та промивали етанолом (25,0 мл). У цю тверду речовину додавали водний NaOH (50,0 мл, 2,5 М) й одержану суміш нагрівали при 80 °С протягом 2 год. з одержанням темно-червоного розчину. Реакційну суміш підкисляли із використанням хлористоводневої кислоти (5,0 М) до pH=2-3 з одержанням жовтої твердої речовини. Одержану тверду речовину фільтрували, промивали водою (30,0 мл) і висушували під вакуумом з одержанням указаної в заголовку сполуки (1,5 г, вихід 33,1 %).

MS(ES+) маса/заряд = 310,28 (M+1).

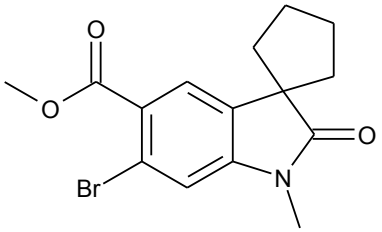
Стадія 4. Метил-6'-бром-2'-оксоспіро[циклопентан-1,3'-індолін]-5'-карбоксилат



У суспензію 6'-бром-2'-оксоспіро[циклопентан-1,3'-індолін]-5'-карбонової кислоти (1,5 г, 4,84 ммоль) у MeOH (20,0 мл) додавали H_2SO_4 (0,258 мл, 4,84 ммоль) при 0 °С і реакційну суміш перемішували при 90 °С протягом 48 год. Суміш охолоджували до кімнатної температури, MeOH випарювали і залишок нейтралізували із використанням водн. розчину бікарбонату натрію. Осаджену тверду речовину фільтрували, промивали водою і висушували у вакуумі з одержанням указаної в заголовку сполуки (вихід 1,5 г, 96 %).

MS(ES+) маса/заряд = 323,90 (M), 326,15 (M+2).

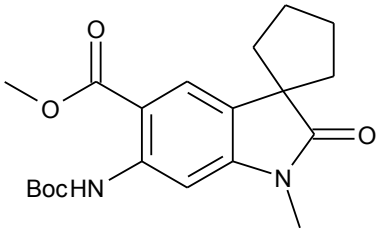
Стадія 5. Метил-6'-бром-1'-метил-2'-оксоспіро[циклопентан-1,3'-індолін]-5'-карбоксилат



В охолоджений льодом розчин метил-6'-бром-2'-оксоспіро[циклопентан-1,3'-індолін]-5'-карбоксилату (1,5 г, 4,63 ммоль) у DMF (10,0 мл) додавали K_2CO_3 (0,799 г, 5,78 ммоль) і MeI (0,318 мл, 5,09 ммоль) протягом 10 хв. Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 6 год. Реакційну суміш виливали у льодяну воду, тверду речовину фільтрували і висушували з одержанням указаної в заголовку сполуки (1,4 г, вихід 89 %).

MS(ES+) маса/заряд = 338,40 (M), 340,22 (M+2).

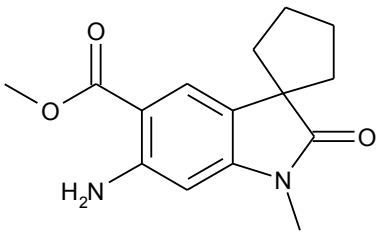
Стадія 6. Метил-6'-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-1'-метил-2'-оксоспіро[циклопентан-1,3'-індолін]-5'-карбоксилат



У перемішуваний розчин метил-6'-бром-1'-метил-2'-оксоспіро[циклопентан-1,3'-індолін]-5'-карбоксилату (0,90 г, 2,66 ммоль) у сухому 1,4-діоксані (15,0 мл) додавали трет-бутилкарбамат (0,34 г, 2,93 ммоль). Реакційну суміш дегазували азотом протягом 10 хв. із наступним додаванням Cs_2CO_3 (1,56 г, 4,79 ммоль), Xantphos (0,185 г, 0,319 ммоль) і $Pd_2(dba)_3$ (0,122 г, 0,133 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 120 °C протягом 1 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії з використанням градієнта етилацетат-н-гексан з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,90 г, вихід 90 %).

MS(ES+) маса/заряд = 375,3 (M+1).

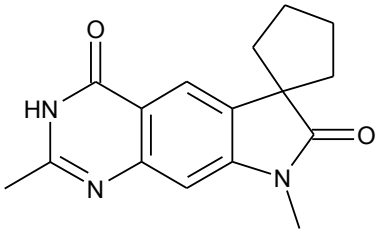
Стадія 7. Метил-6'-аміно-1'-метил-2'-оксоспіро[циклопентан-1,3'-індолін]-5'-карбоксилат



У перемішуваний розчин метил-6'-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-1'-метил-2'-оксоспіро[циклопентан-1,3'-індолін]-5'-карбоксилату (1,8 г, 4,81 ммоль) в 1,4-діоксані (10,0 мл) додавали HCl у діоксані (4 M, 8,0 мл) при 25 °C і реакційну суміш перемішували при 55 °C протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували у вакуумі з одержанням липкого залишку. Залишок розтирали в порошок із діетиловим етером з одержанням указаної в заголовку сполуки (1,0 г, вихід 66,9 %). Її використовували як таку для наступної реакції.

MS(ES+) маса/заряд = 275,27 (M+1).

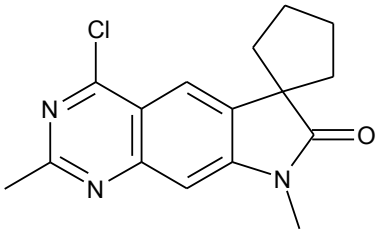
Стадія 8. 2',8'-Диметилспіро[циклопентан-1,6'-піроло[3,2-g]хіназолін]-4',7'(3'H, 8'H)-діон



У перемішуваний розчин метил-6'-аміно-1'-метил-2'-оксоспіро[циклопентан-1,3'-індолін]-5'-карбоксилату (0,6 г, 2,187 ммоль) в ацетонітрилі (15,0 мл) додавали MSA (1,420 мл, 21,87 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 100 °C протягом 36 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розчинник випарювали й одержаний залишок розчиняли в етилацетаті (25,0 мл). Органічний шар промивали водн. $NaHCO_3$ (2×10,0 мл) і водою (10,0 мл). Органічний шар відокремлювали, висушували над безводним Na_2SO_4 і випарювали з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,25 г, вихід 40,3 %).

MS(ES+) маса/заряд = 284,40 (M+1).

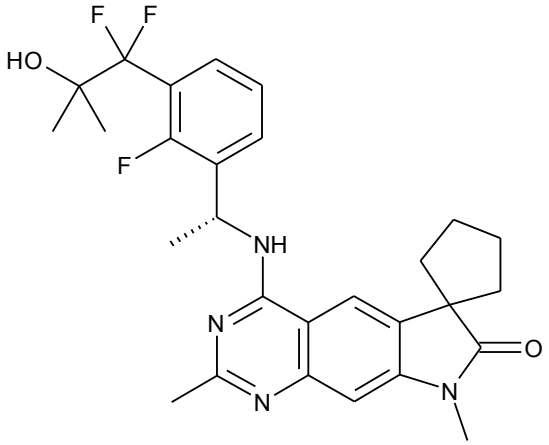
Стадія 9. 4'-Хлор-2',8'-диметилспіро[циклопентан-1,6'-піроло[3,2-g]хіназолін]-7'(8'H)-он



У суспензію 2',8'-диметилспіро[циклопентан-1,6'-піроло[3,2-g]хіназолін]-4',7'(3'H, 8'H)-діону (0,030 г, 0,106 ммоль) у хлорбензолі (3,0 мл) додавали DIPEA (0,050 мл, 0,286 ммоль) із наступним додаванням по краплях $POCl_3$ (0,025 мл, 0,265 ммоль) за кімнатної температури. Реакційну суміш перемішували при 90 °C протягом 2,5 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розчинник випарювали. Залишок виливали в льодяну воду й екстрагували етилацетатом (2×10,0 мл). Органічний шар відокремлювали, промивали сольовим розчином (25,0 мл), висушували над Na_2SO_4 і концентрували під вакуумом з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,030 г, вихід 94 %).

MS(ES+) маса/заряд = 302,34 (M+1).

Стадія 10. (R)-4'-((1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2',8'-диметилспіро[циклопентан-1,6'-піроло[3,2-g]хіназолін]-7'(8'H)-он (сполука 58)



У перемішуваний розчин 4'-хлор-2',8'-диметилспіро[циклопентан-1,6'-піроло[3,2-g]хіназолін]-7'(8'H)-ону (0,060 г, 0,199 ммоль) в 1,4-діоксані (3,0 мл) додавали гідрохлорид (R)-1-(3-(1-аміноетил)-2-фторфеніл)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-олу (0,068 г, 0,239 ммоль) і DIPEA (0,174 мл, 0,994 ммоль) за кімнатної температури. Реакційну суміш перемішували при 120 °C

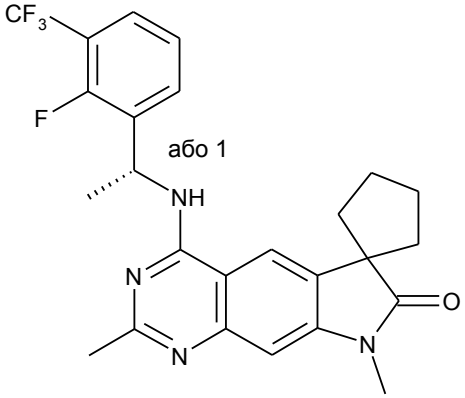
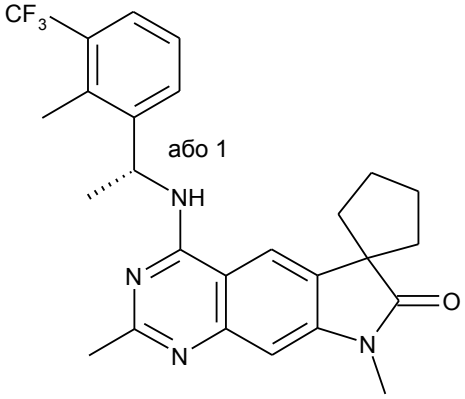
протягом 16 год. Реакційну суміш випарювали і висушували у високому вакуумі. Неочищену сполуку очищали із використанням препаративної HPLC з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,035 г, вихід 34,3 %).

MS(ES+) маса/заряд = 512,36 (M+1).

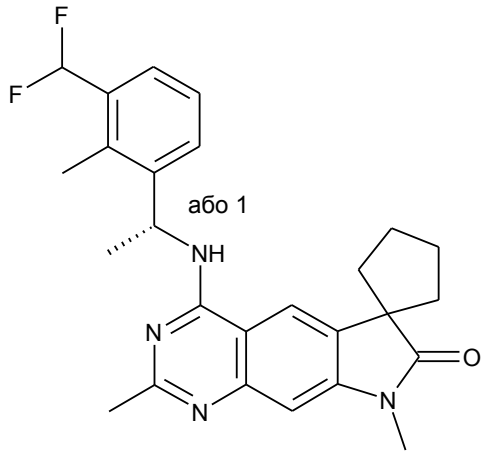
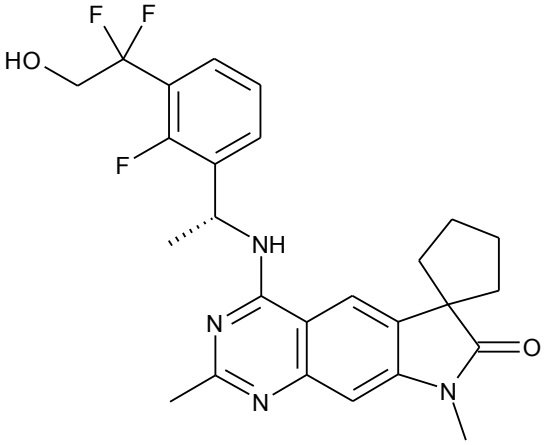
^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,24 (s, 1H), 8,20 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,62-7,58 (m, 1H), 7,35-7,27 (m, 1H), 7,25-7,19 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,86-5,78 (m, 1H), 5,34 (s, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,17-1,95 (m, 6H), 1,95-1,82 (m, 2H), 1,59 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,21 (s, 3H).

Приклади 72-75 у таблиці 3 синтезували, дотримуючись аналогічної процедури, як описано в прикладі 71, із використанням відповідної проміжної сполуки та придатного хірального аміну, а також комерційно доступного хірального аміну для сполуки 73.

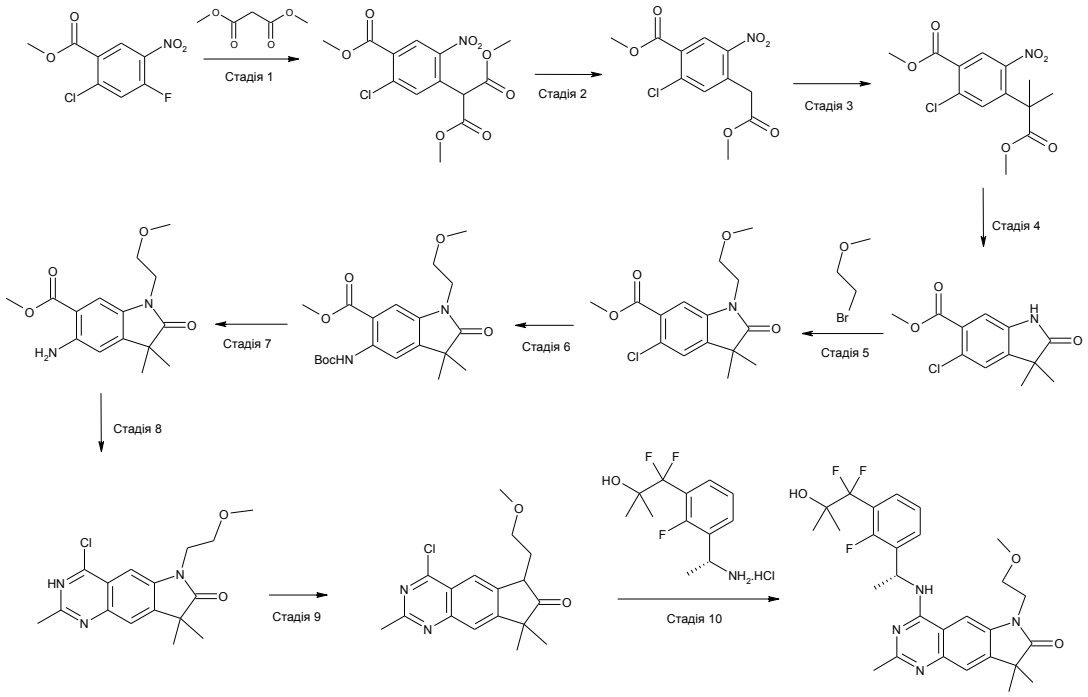
Таблиця 3

Приклад	Хімічна структура	Дані LCMS і NMR
72	 (R/S)-4'-((1-(2-Фтор-3-(трифторметил)феніл)етил)аміно)-2',8'-диметилспіро[циклопентан-1,6'-піроло[3,2-g]хіназолін]-7'(8'H)-он (сполука 59)	MS(ES+) маса/заряд = 473,23 (M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,26 (d, J=7,0 Гц, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,82-7,79 (m, 1H), 7,66-7,62 (m, 1H), 7,38-7,34 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,82-5,70 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,19-1,98 (m, 6H), 1,98-1,83 (m, 2H), 1,64 (d, J=7,1 Гц, 3H).
73	 (R/S)-2',8'-Диметил-4'-((1-(2-метил-3-(трифторметил)феніл)етил)аміно)спіро[циклопентан-1,6'-піроло[3,2-g]хіназолін]-7'(8'H)-он (сполука 60)	MS(ES+) маса/заряд = 469,23 (M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,36-8,30 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,82-7,75 (m, 1H), 7,57-7,50 (m, 1H), 7,41-7,32 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,76-5,69 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,13-1,98 (m, 6H), 1,92-1,85 (m, 2H), 1,57 (d, J=7,0 Гц, 3H).

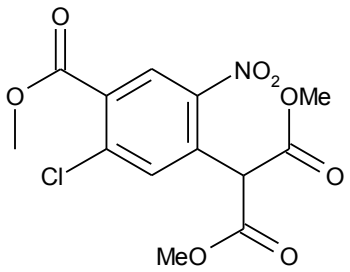
Таблиця 3 (продовження)

Приклад	Хімічна структура	Дані LCMS і NMR
74	 (R/S)-4'-((1-(3-(Дифторметил)-2-метилфеніл)етил)аміно)-2',8'-диметилспіро[циклопентан-1,6'-піроло[3,2-g]хіназолін]-7'(8'H)-он (сполука 61)	MS(ES+) маса/заряд = 449,93 (M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,26-8,21 (m, 2H), 7,67 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,41-7,34 (m, 1H), 7,34-7,26 (m, 1H), 7,22 (t, J=55 Гц, 1H), (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,82-5,73 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,14-1,98 (m, 6H), 1,94-1,83 (m, 2H), 1,55 (d, J=7,0 Гц, 3H).
75	 (R)-4'-((1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідроксиетил)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2',8'-диметилспіро[циклопентан-1,6'-піроло[3,2-g]хіназолін]-7'(8'H)-он (сполука 62)	MS(ES+) маса/заряд = 485,06 (M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,24 (s, 1H), 8,20 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,68-7,62 (m, 1H), 7,45-7,38 (m, 1H), 7,30-7,22 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,86-5,79 (m, 1H), 5,73 (t, J=6,4 Гц, 1H), 4,03-3,87 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,16-1,96 (m, 6H), 1,94-1,82 (m, 2H), 1,61 (d, J=7,1 Гц, 3H).

Приклад 76. Одержання (R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-6-(2-метоксиетил)-2,8,8-триметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (сполука 63)



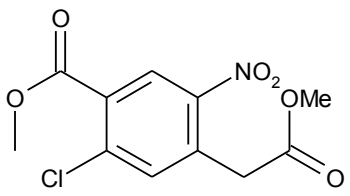
Стадія 1. Диметил-2-(5-хлор-4-(метоксикарбоніл)-2-нітрофеніл)малонат



В охолоджений (0 °C) розчин диметилмалонату (12,17 мл, 106,0 ммоль) у DMF (165,0 мл) додавали метил-2-хлор-4-фтор-5-нітробензоат (16,5 г, 70,6 ммоль) і K_2CO_3 (29,3 г, 212,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі за кімнатної температури. Реакційну суміш виливали в льодяний 2 М водний розчин HCl та екстрагували етилацетатом (2×200,0 мл), об'єднаний органічний шар промивали водою (200,0 мл), сольовим розчином (150,0 мл) і висушували над безводним Na_2SO_4. Розчинник видаляли за зниженого тиску й одержаний неочищений матеріал очищали за допомогою флеш-хроматографії в 10 % етилацетат-н-гексан з одержанням указаної в заголовку сполуки (18,2 г, вихід 74,5 %).

MS(ES+) маса/заряд = 346,14 (M+1).

Стадія 2. Метил-2-хлор-4-(2-метокси-2-оксоетил)-5-нітробензоат

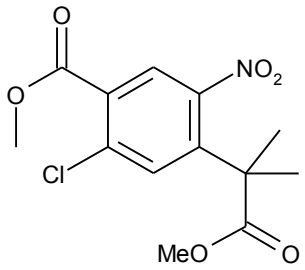


Розчин диметил-2-(5-хлор-4-(метоксикарбоніл)-2-нітрофеніл)малонату (10,0 г, 28,9 ммоль), LiCl (2,453 г, 57,9 ммоль) у DMSO (100,0 мл) і воді (1,042 мл, 57,9 ммоль) нагрівали при 90°C

протягом 5 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та виливали в льодяну воду (200,0 мл). Водний шар екстрагували етилацетатом (3×100,0 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (100,0 мл), висушували над безводним Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії в градієнті етилацетат-н-гексан з одержанням указаної в заголовку сполуки (5,6 г, 67,3 %).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,68 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 4,07 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,75 (s, 3H).

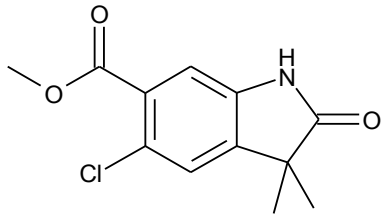
Стадія 3. Метил-2-хлор-4-(1-метокси-2-метил-1-оксопропан-2-іл)-5-нітробензоат



У перемішуваний розчин метил-2-хлор-4-(2-метокси-2-оксоетил)-5-нітробензоату (1,0 г, 3,48 ммоль) і метилйодиду (0,543 мл, 8,69 ммоль) у DMF (10,0 мл) додавали гідрид натрію (0,417 г, 10,43 ммоль) протягом 30 хв. при 0°C. Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 16 год. Реакційну суміш гасили водн. розчином хлориду амонію, екстрагували етилацетатом (2×20,0 мл). Органічний шар відокремлювали, висушували над безводним Na_2SO_4 і концентрували з одержанням масляної маси. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії в 30 % етилацетат-н-гексан з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,8 г, 72,9 %).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,50 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 1,70 (s, 6H).

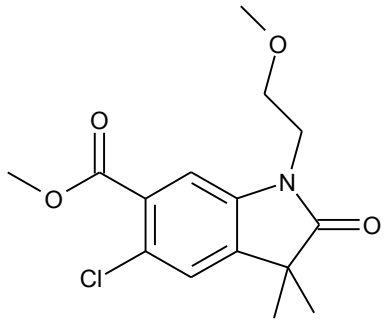
Стадія 4. Метил-5-хлор-3,3-диметил-2-оксоіндолін-6-карбоксилат



У перемішуваний розчин метил-2-хлор-4-(1-метокси-2-метил-1-оксопропан-2-іл)-5-нітробензоату (0,8 г, 2,53 ммоль) у суміші оцтова кислота:етанол (1:1, 20,0 мл) додавали залізо (0,388 г, 6,95 ммоль) й одержану суміш перемішували при 100 °C протягом 1 год. Реакційну суміш розбавляли водою (20,0 мл) й етилацетатом (50,0 мл). Органічний шар відокремлювали, висушували над безводним Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії в MeOH-DCM з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,6 г, 93 %).

MS(ES+) маса/заряд = 254,27 (M+1).

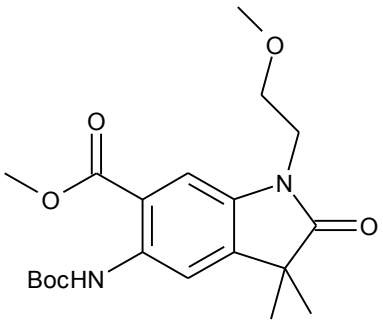
Стадія 5. Метил-5-хлор-1-(2-метоксиетил)-3,3-диметил-2-оксоіндолін-6-карбоксилат



У перемішуваний розчин метил-5-хлор-3,3-диметил-2-оксоіндолін-6-карбоксилату (стадія 4, 2 г, 7,88 ммоль) в ацетонітрилі (30,0 мл) додавали по краплях K_2CO_3 (1,63 г, 11,83 ммоль) при 0 °С із наступним додаванням 1-бром-2-метоксиетану (1,315 г, 9,46 ммоль) за тієї самої температури. Реакційну суміш нагрівали і перемішували при 90 °С протягом 48 год. Реакційну суміш гасили водн. розчином хлориду амонію й екстрагували етилацетатом (2×20,0 мл). Органічний шар відокремлювали, висушували над безводним Na_2SO_4 і випарювали. Одержану неочищену масу очищали за допомогою флеш-хроматографії в елюенті етилацетат-н-гексан з одержанням указаної в заголовку сполуки (1,6 г, вихід 65,1 %).

MS(ES+) маса/заряд = 311,97 (M+1).

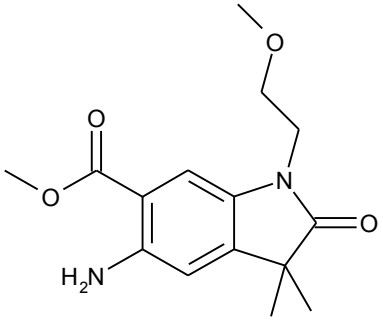
Стадія 6. Метил-5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-1-(2-метоксиетил)-3,3-диметил-2-оксоіндолін-6-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 5 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 6 прикладу 71 (0,3 г, вихід 95 %).

MS(ES+) маса/заряд = 393,22 (M+1).

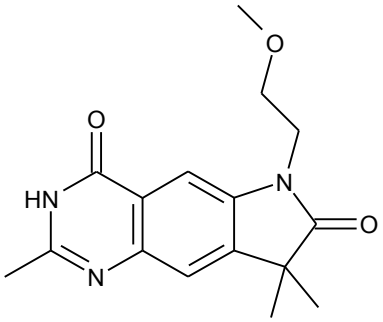
Стадія 7. Метил-5-аміно-1-(2-метоксиетил)-3,3-диметил-2-оксоіндолін-6-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 6 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 7 прикладу 71 (0,22 г, вихід 88 %).

MS(ES+) маса/заряд = 293,15 (M+1).

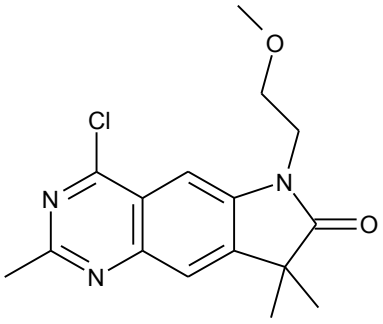
Стадія 8. 6-(2-Метоксиетил)-2,8,8-триметил-6,8-дигідро-3Н-піроло[2,3-g]хіназолін-4,7-діон



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 7 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 8 прикладу 71 (0,2 г, 87 %).

MS(ES+) маса/заряд = 302,34 (M+1).

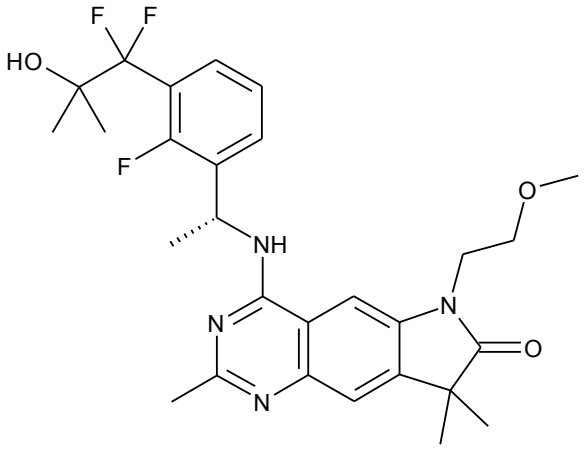
Стадія 9. 4-Хлор-6-(2-метоксиетил)-2,8,8-триметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 8 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 9 прикладу 71 (0,1 г, вихід 47,1 %).

MS(ES+) маса/заряд = 319,96 (M+1).

Стадія 10. (R)-4-((1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-6-(2-метоксиетил)-2,8,8-триметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он (сполука 63)

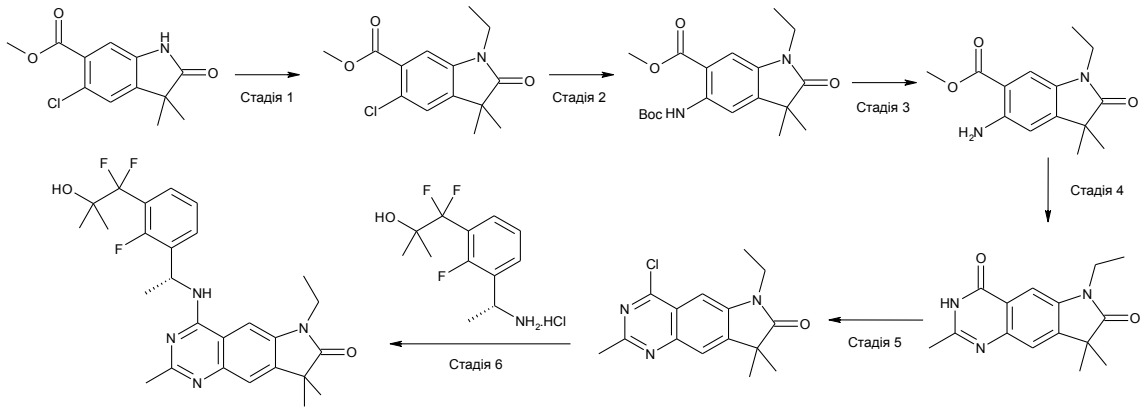


Указану в заголовку сполуку одержували шляхом реакції проміжної сполуки стадії 9 і гідрохлориду (R)-1-(3-(1-аміноетил)-2-фторфеніл)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-олу (стадія 6a прикладу 4) шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 10 прикладу 71 (0,020 г, 17,22 %).

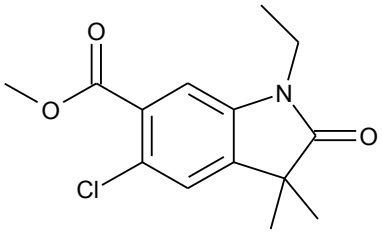
MS(ES+) маса/заряд = 531,57 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,19 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,62-7,56 (m, 2H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,25-7,20 (m, 1H), 5,86-5,79 (m, 1H), 5,34 (s, 1H), 3,97 (t, J=6,2 Гц, 2H), 3,69 (t, J=6,0 Гц, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,61 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,21 (s, 3H).

Приклад 77. Одержання (R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-6-етил-2,8,8-триметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (сполука 64)



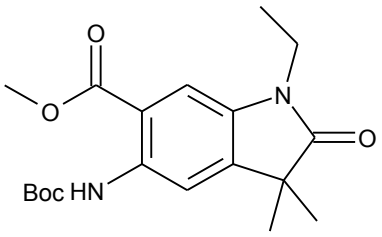
Стадія 1. Метил-5-хлор-1-етил-3,3-диметил-2-оксоіндолін-6-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 4 прикладу 76 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 5 прикладу 76, що оброблюється етилбромідом, з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,40 г, вихід 90 %).

MS(ES+) маса/заряд = 282,34 (M+1).

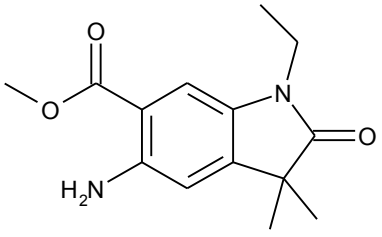
Стадія 2. Метил-5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-1-етил-3,3-диметил-2-оксоіндолін-6-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 1 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 6 прикладу 71 (0,4 г, вихід 78 %).

MS(ES+) маса/заряд = 363,41 (M+1).

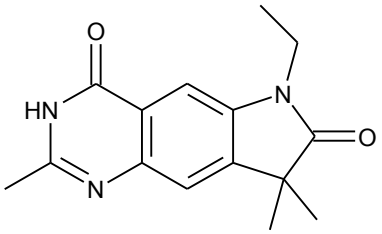
Стадія 3. Метил-5-аміно-1-етил-3,3-диметил-2-оксоіндолін-6-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 2 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 7 прикладу 71 (0,65 г, вихід 99 %).

MS(ES+) маса/заряд = 263,15 (M+1).

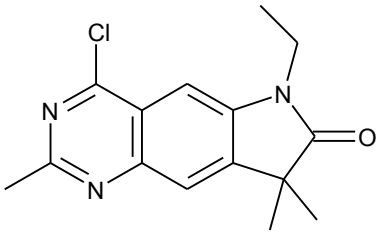
Стадія 4. 6-Етил-2,8,8-триметил-6,8-дигідро-3H-піроло[2,3-g]хіназолін-4,7-діон



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 3 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 8 прикладу 71 (0,45 г, вихід 83 %).

MS(ES+) 272,27 (M+).

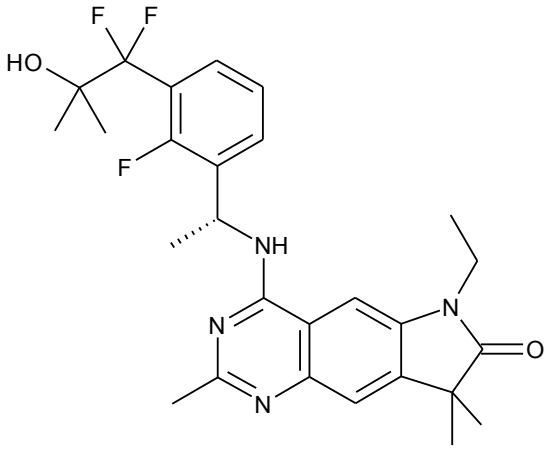
Стадія 5. 4-Хлор-6-етил-2,8,8-триметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 4 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 9 прикладу 71. Її використовували як таку для наступної стадії.

MS(ES+) маса/заряд = 289,15 (M+).

Стадія 6. (R)-4-((1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-6-етил-2,8,8-триметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он (сполука 64)

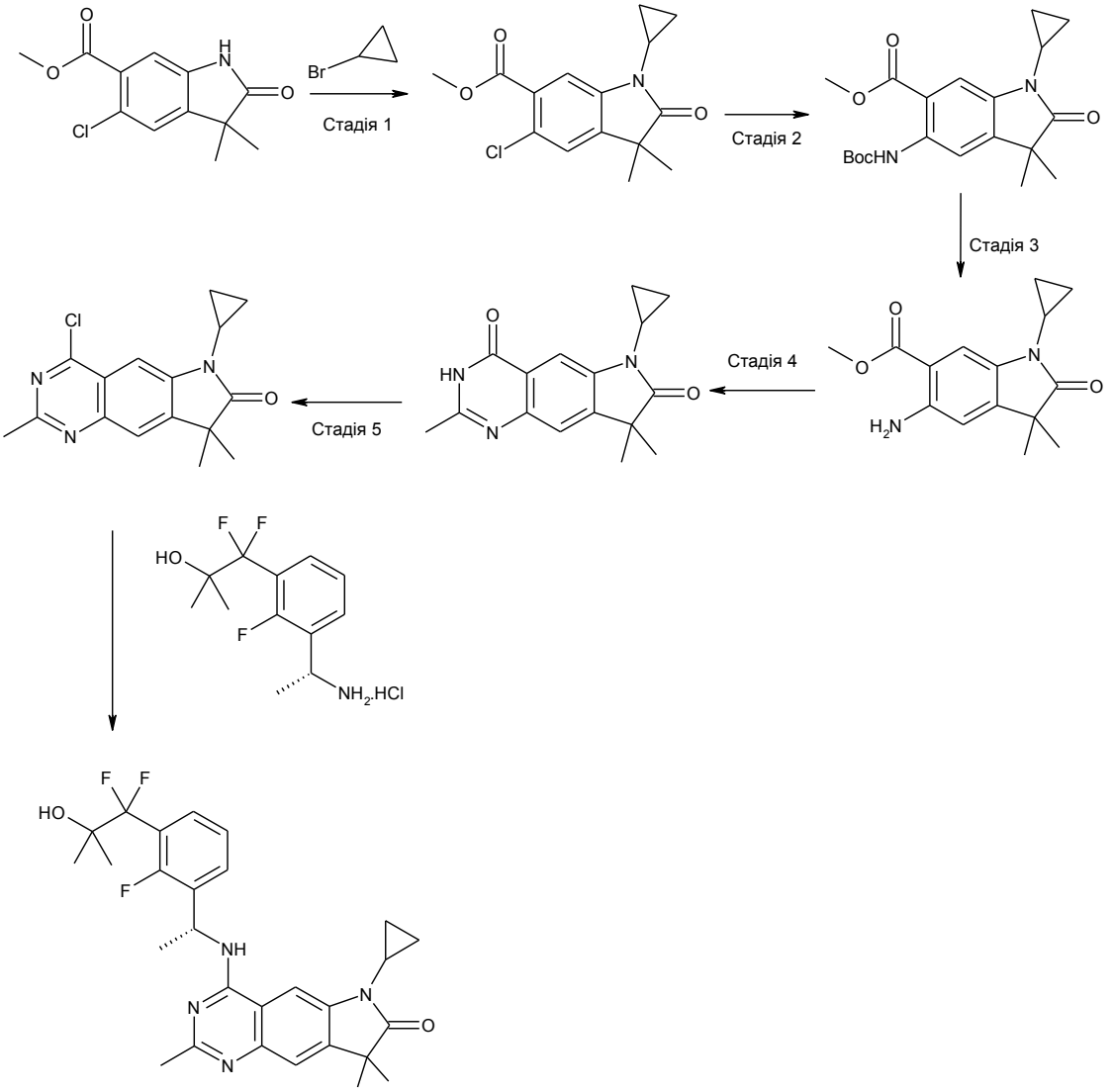


Указану в заголовку сполуку одержували шляхом реакції проміжної сполуки стадії 5 і гідрохлориду (R)-1-(3-(1-аміноетил)-2-фторфеніл)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-олу (стадія 6а прикладу 4) шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 10 прикладу 71 (0,030 г, вихід 17,37 %).

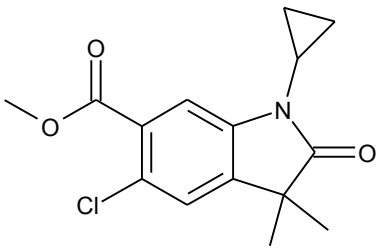
MS(ES+) маса/заряд = 501,36 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,21 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,64-7,56 (m, 2H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,25-7,17 (m, 1H), 5,87-5,78 (m, 1H), 5,34 (s, 1H), 3,83 (q, J=7,1 Гц, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,62 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,29 (t, J=7,1 Гц, 3H), 1,24 (s, 1H), 1,21 (s, 3H).

Приклад 78. Одержання (R)-6-циклопропіл-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,8,8-триметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону
(сполука 65)



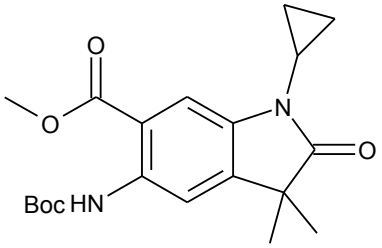
Стадія 1. Метил-5-хлор-1-циклопропіл-3,3-диметил-2-оксоіндолін-6-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 4 прикладу 76 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 5 прикладу 76, що оброблюється циклопропілбромідом (0,15 г, вихід 59 %).

MS(ES+) маса/заряд = 294,15 (M+1).

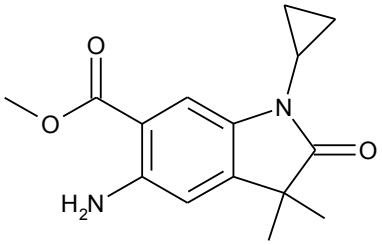
Стадія 2. Метил-5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-1-циклопропіл-3,3-диметил-2-оксоіндолін-6-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 1 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 6 прикладу 71 (0,40 г, вихід 44,8 %).

MS(ES+) маса/заряд = 375,28 (M+1).

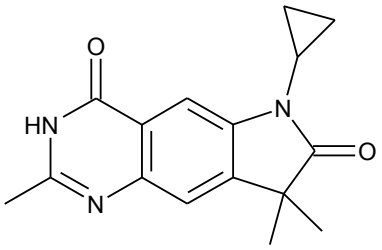
Стадія 3. Метил-5-аміно-1-циклопропіл-3,3-диметил-2-оксоіндолін-6-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 2 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 7 прикладу 71 (0,30 г, вихід 90 %).

MS(ES+) маса/заряд = 275,08 (M+1).

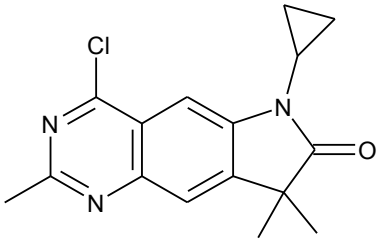
Стадія 4. 6-Циклопропіл-2,8,8-триметил-6,8-дигідро-3H-піроло[2,3-g]хіназолін-4,7-діон



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 3 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 8 прикладу 71 (0,25 г, вихід 91 %).

MS(ES+) маса/заряд = 284,27.

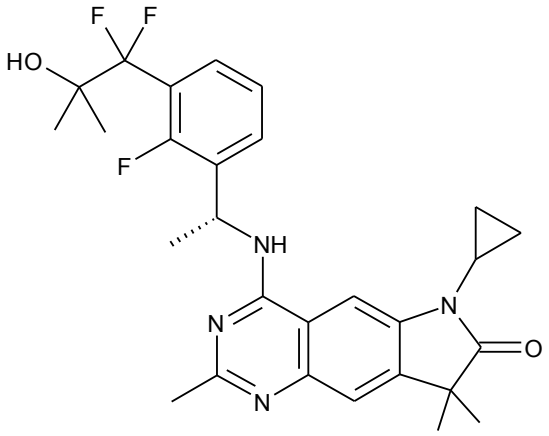
Стадія 5. 4-Хлор-6-циклопропіл-2,8,8-триметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 4 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 9 прикладу 71 (0,24 г, вихід 90 %).

MS(ES+) маса/заряд = 302,28.

Стадія 6. (R)-6-Циклопропіл-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,8,8-триметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он (сполука 65)

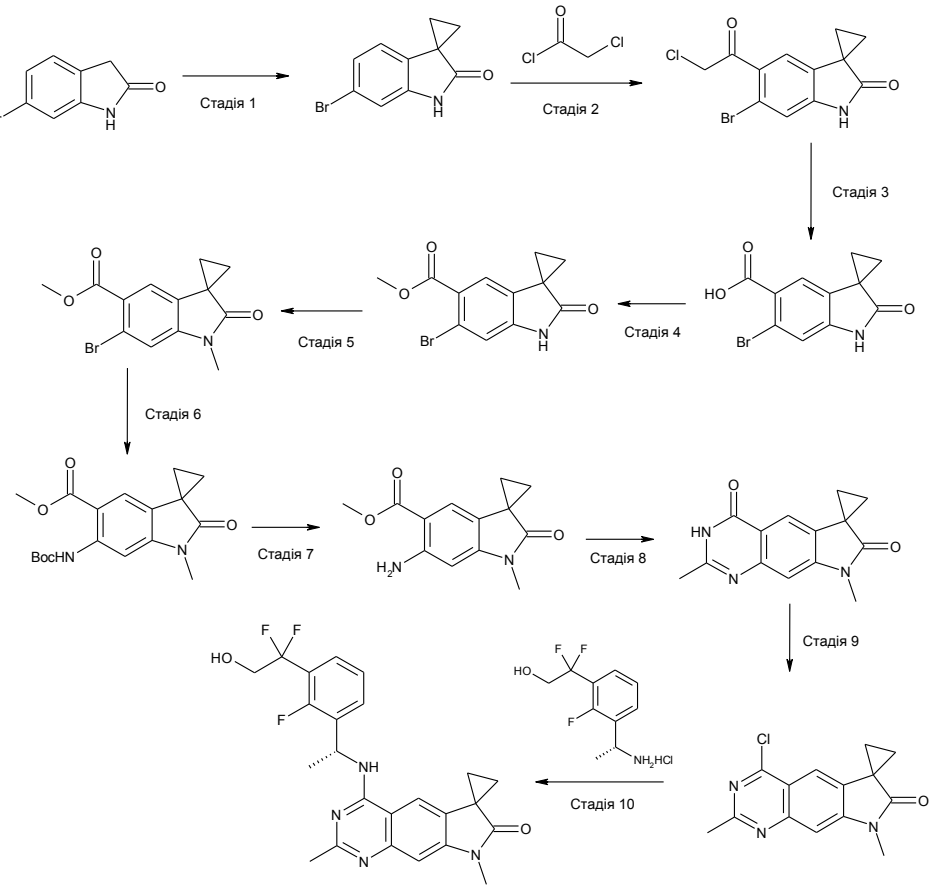


Указану в заголовку сполуку одержували шляхом реакції проміжної сполуки стадії 5 і гідрохлориду (R)-1-(3-(1-аміноетил)-2-фторфеніл)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-олу (стадія 6а прикладу 4) шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 10 прикладу 71.

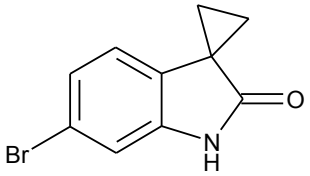
MS(ES+) маса/заряд = 512,43 (M+).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) d 8,33 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,65-7,58 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,35-7,27 (m, 1H), 7,25-7,17 (m, 1H), 5,87-5,60 (m, 1H), 5,34 (s, 1H), 2,86-2,78 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,62 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,17-1,09 (m, 2H), 0,98-0,84 (m, 2H).

Приклад 79. Одержання (R)-4'-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідроксиетил)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2',8'-диметилспіро[циклопропан-1,6'-піроло[3,2-g]хіназолін]-7'(8'H)-ону (сполука 66)



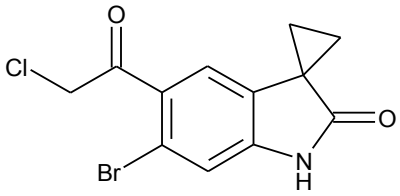
Стадія 1. 6'-Бромспіро[циклопропан-1,3'-індолін]-2'-он



Указану в заголовку сполуку одержували з комерційно доступного 6-броміндолін-2-ону і 1,2-диброметану шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 1 прикладу 71 (2,0 г, 35,6 %).

1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 10,68 (s, 1H), 7,17-7,07 (m, 1H), 7,03 (d, J=1,8 Гц, 1H), 6,94 (d, J=7,9 Гц, 1H), 1,61-1,57 (m, 2H), 1,54-1,44 (m, 2H).

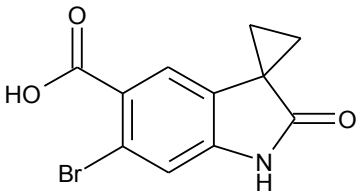
Стадія 2. 6'-Бром-5'-(2-хлорацетил)спіро[циклопропан-1,3'-індолін]-2'-он



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 1 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 2 прикладу 71 (11,2 г, вихід 85 %).

1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 10,99 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 5,01 (s, 2H), 1,73-1,66 (m, 2H), 1,67-1,48 (m, 2H).

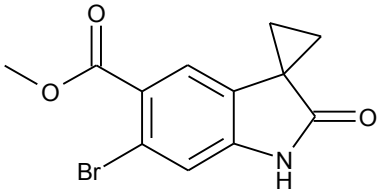
Стадія 3. 6'-Бром-2'-оксоспіро[циклопропан-1,3'-індолін]-5'-карбонова кислота



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 2 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 3 прикладу 71 (7,5 г, вихід 76 %).

MS(ES+) маса/заряд = 282,21, 284,09 (M, M+2).

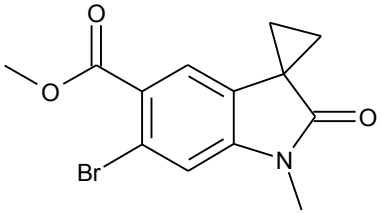
Стадія 4. Метил-6'-бром-2'-оксоспіро[циклопропан-1,3'-індолін]-5'-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 3 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 4 прикладу 71 (7,4 г, 97 %).

MS(ES+) маса/заряд = 296,21(M+), 298,21 (M+2).

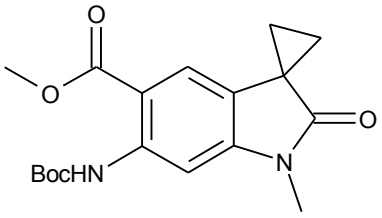
Стадія 5. Метил-6’-бром-1’-метил-2’-оксоспіро[циклопропан-1,3’-індолін]-5’-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 4 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 5 прикладу 71 (1,9 г, 91 %).

MS(ES+) маса/заряд = 310,1 (M).

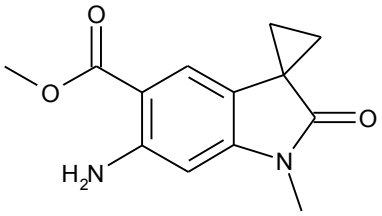
Стадія 6. 6’-((трет-Бутоксикарбоніл)аміно)-1’-метил-2’-оксоспіро[циклопропан-1,3’-індолін]-5’-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 5 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 6 прикладу 71 (1,95 г, вихід 83 %).

MS(ES+) маса/заряд = 347,51 (M+1)/247,51 (M-100).

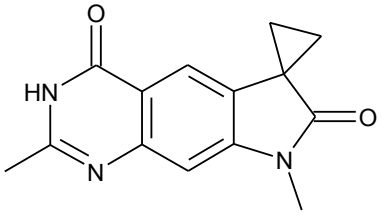
Стадія 7. Метил-6'-аміно-1'-метил-2'-оксоспіро[циклопропан-1,3'-індолін]-5'-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 6 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 7 прикладу 71 (1,5 г, вихід 97 %).

MS(ES+) маса/заряд = 247,2 (M+1).

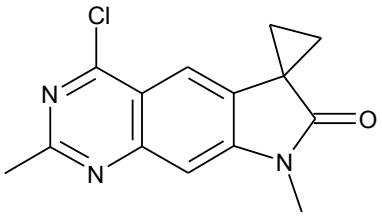
Стадія 8. 2",8’-Диметилспіро[циклопропан-1,6’-піроло[3,2-g]хіназолін]-4",7’(3’H, 8’H)-діон



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 7 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 8 прикладу 71 (1,1 г, вихід 87 %).

MS(ES+) маса/заряд = 256,27 (M+1).

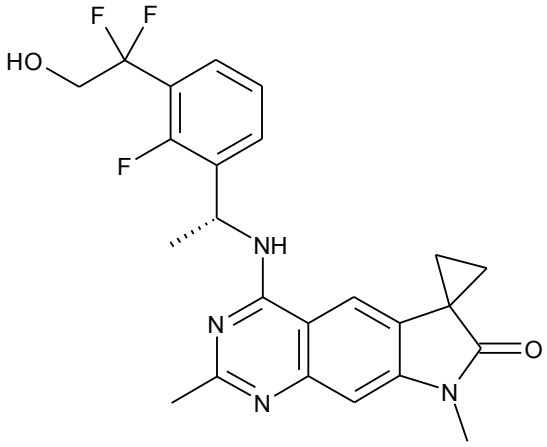
Стадія 9. 4'-Хлор-2",8'-диметилспіро[циклопропан-1,6'-піроло[3,2-g]хіназолін]-7'(8'H)-он



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 8 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 9 прикладу 71 (0,065 г, вихід 76 %).

MS(ES+) маса/заряд = 274,21 (M+1).

Стадія 10. (R)-4'-((1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідроксиетил)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2',8'-диметилспіро[циклопропан-1,6'-піроло[3,2-g]хіназолін]-7'(8'H)-он (сполука 66)



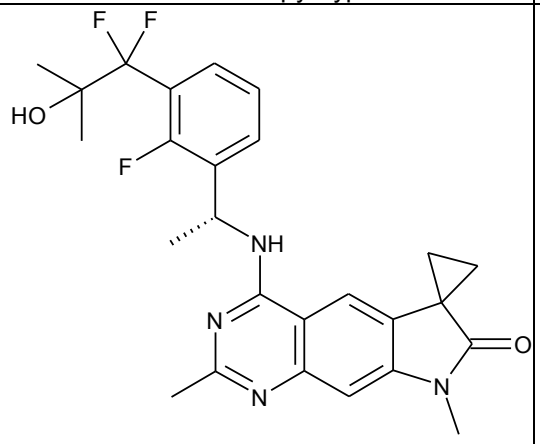
Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 9 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 10 прикладу 71 (0,025 г, вихід 25 %).

MS(ES+) маса/заряд = 457,17 (M+1).

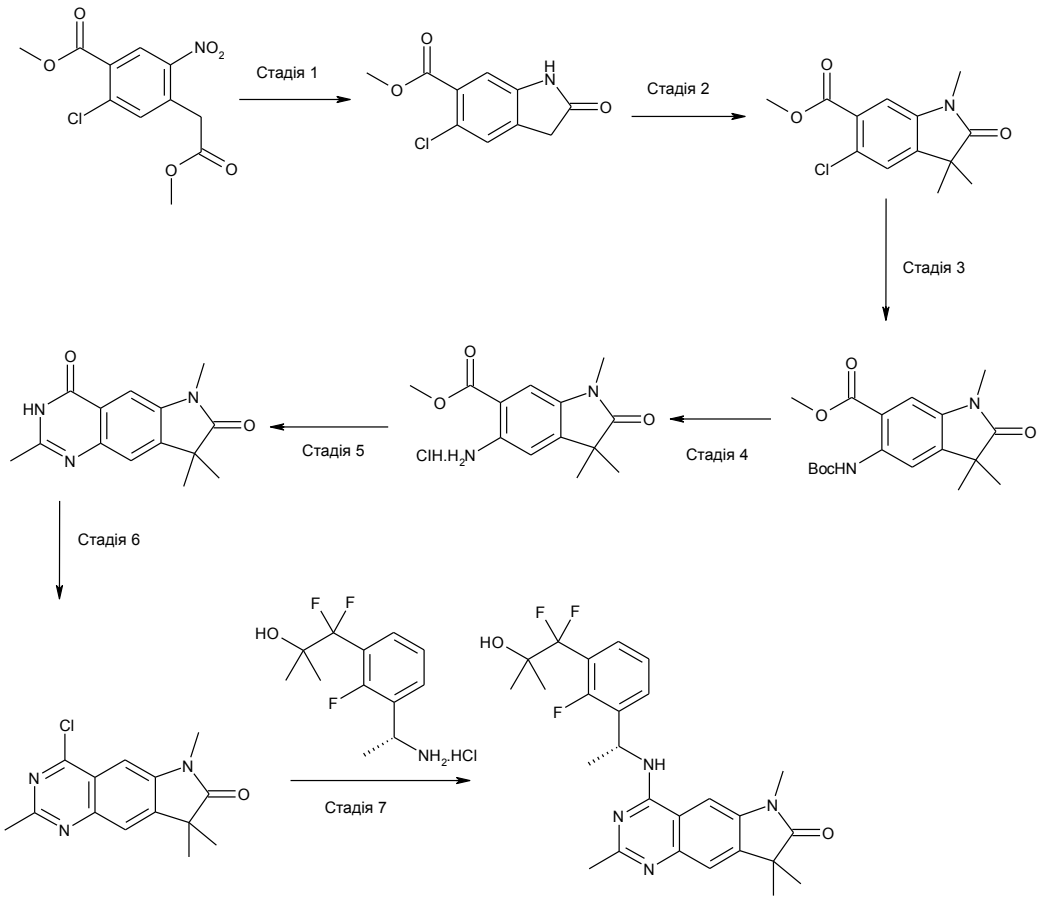
^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) d 8,06 (d, J=7,4 Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,68-7,61 (m, 1H), 7,45-7,37 (m, 1H), 7,28-7,21 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 5,84-5,76 (m, 1H), 5,73 (s, 1H), 3,94 (t, J=14,3 Гц, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,73-1,64 (m, 4H), 1,58 (d, J=7,1 Гц, 3H).

Приклад 80 у таблиці 4 синтезували, дотримуючись аналогічної процедури, як описано в стадії 10 прикладу 71 із використанням відповідної проміжної сполуки і придатних хіральних амінів.

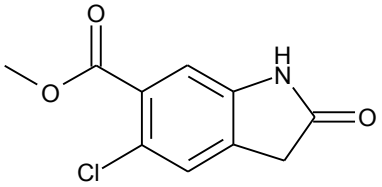
Таблиця 4

Приклад	Хімічна структура	Дані LCMS і ^{1}H ЯМР
80	 (R)-4'-((1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2',8'-диметилспіро[циклопропан-1,6'-піроло[3,2-g]хіназолін]-7'(8'H)-он (сполука 67)	MS(ES+) маса/заряд = 485,1 (M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,06 (d, J=7,4 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,63-7,55 (m, 1H), 7,34-7,27 (m, 1H), 7,24-7,18 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 5,83-5,75 (m, 1H), 5,33 (s, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,72-1,66 (m, 4H), 1,57 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,21 (s, 3H).

Приклад 81. Одержання (R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (сполука 68)



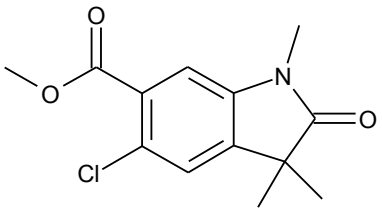
Стадія 1. Метил-5-хлор-2-оксоіндолін-6-карбоксилат



У перемішуваний розчин метил-2-хлор-4-(2-метокси-2-оксоетил)-5-нітробензоату (стадія 2 прикладу 76, 5,6 г, 19,47 ммоль) в суміші етанол-оцтова кислота (60,0 мл, співвідношення 1:1) додавали залізо (2,19 г, 38,9 ммоль) при 25 °С і реакційну суміш перемішували при 100 °С протягом 2 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розчинник видаляли під вакуумом і залишок нейтралізували водн. розчином NaHCO3 (30,0 мл). Додавали етилацетат (60,0 мл) й одержану суміш фільтрували через шар целіту. Відокремлений водний шар із фільтрату екстрагували етилацетатом (50,0 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (100,0 мл), висушували над безводним Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії із використанням 0-50 % етилацетат-н-гексан як елюенту з одержанням указаної в заголовку сполуки (1,2 г, вихід 27,3 %) у вигляді білої твердої речовини.

MS(ES+) маса/заряд = 225,19 (M+), 227,14 (M+2).

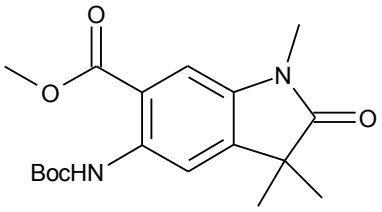
Стадія 2. Метил-5-хлор-1,3,3-триметил-2-оксоіндолін-6-карбоксилат



У перемішуваний розчин метил-5-хлор-2-оксоіндолін-6-карбоксилату (1,2 г, 5,32 ммоль) у DMF (20,0 мл) додавали метилйодид (0,998 мл, 15,96 ммоль). Реакційну суміш охолоджували до -10 °С і додавали частинами NaH (0,64 г, 15,96 ммоль). Реакційну суміш перемішували при -10 °С протягом 1 год. Реакційну суміш гасили водн. розчином хлориду амонію (20,0 мл), екстрагували етилацетатом (3×30,0 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (30,0 мл), сольовим розчином (30,0 мл), висушували над безводним Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії із використанням 0-20 % етилацетат-н-гексан як елюенту з одержанням указаної в заголовку сполуки (1,2 г, вихід 84 %).

MS(ES+) маса/заряд = 268,40 (M+1).

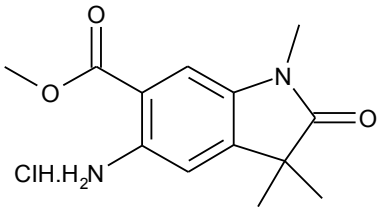
Стадія 3. Метил-5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-1,3,3-триметил-2-оксоіндолін-6-карбоксилат



У розчин метил-5-хлор-1,3,3-триметил-2-оксоіндолін-6-карбоксилату (1,2 г, 4,48 ммоль) у сухому 1,4-діоксані (15,0 мл) додавали трет-бутилкарбамат (0,683 г, 5,83 ммоль) і Cs_2CO_3 (2,63 г, 8,07 ммоль). Суспензію дегазували азотом протягом 10 хв. Додавали Xantphos (0,311 г, 0,538 ммоль) і $Pd_2(dba)_3$ (0,205 г, 0,224 ммоль) й одержану в результаті реакційну суміш нагрівали при 120 °С протягом 16 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розчинник видаляли за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії із використанням градієнта етилацетат-гексан з одержанням указаної в заголовку сполуки (1,1 г, вихід 70,4 %).

MS(ES+) маса/заряд = 349,2 (M+1).

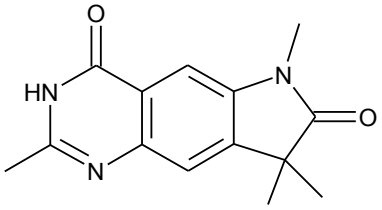
Стадія 4. Гідрохлорид метил-5-аміно-1,3,3-триметил-2-оксоіндолін-6-карбоксилату



У розчин метил-5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-1,3,3-триметил-2-оксоіндолін-6-карбоксилату (1,1 г, 3,16 ммоль) у 1,4-діоксані (10,0 мл) додавали HCl (4 М в 1,4-діоксані, 8,0 мл) при 0 °C і реакційну суміш нагрівали до 70 °C протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували у вакуумі з одержанням липкого залишку. Залишок розтирали в порошок із діетиловим етером з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,85 г, вихід 95 %). Неочищений матеріал використовували як такий для наступної реакції.

MS(ES+) маса/заряд = 249,27 (вільний амін).

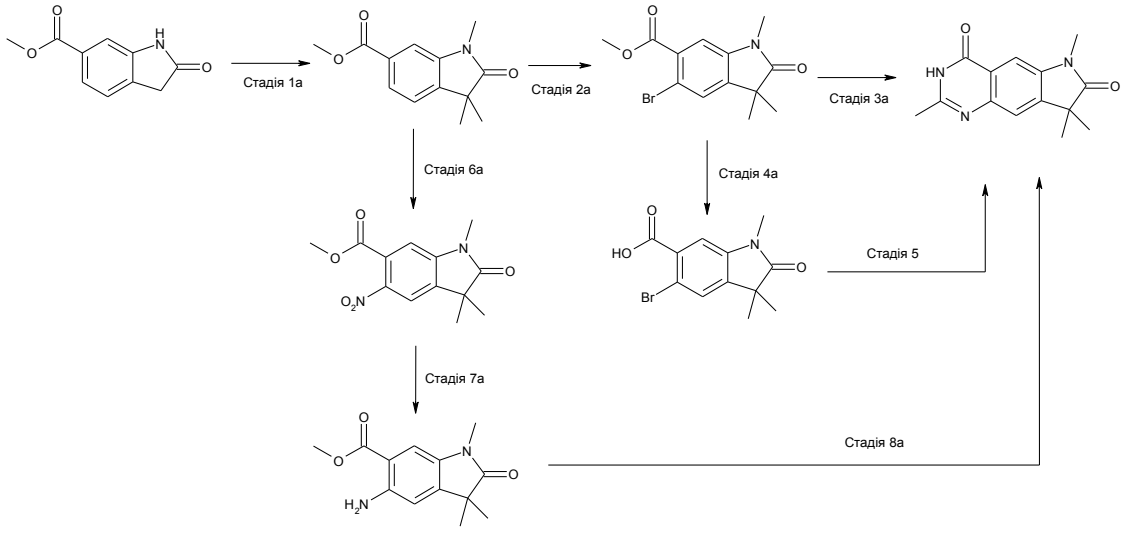
Стадія 5. 2,6,8,8-Тетраметил-6,8-дигідро-3H-піроло[2,3-g]хіназолін-4,7-діон



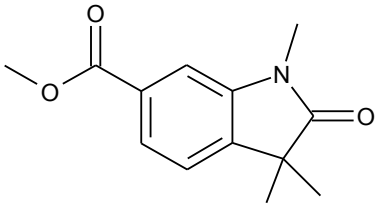
У розчин гідрохлориду метил-5-аміно-1,3,3-триметил-2-оксоіндолін-6-карбоксилату (0,45 г, 1,580 ммоль) в ацетонітрилі (10,0 мл) додавали метансульфонову кислоту (1,026 мл, 15,80 ммоль) та одержану в результаті реакційну суміш перемішували при 100 °C протягом 16 год. Розчинник випарювали під вакуумом та одержаний залишок розчиняли в етилацетаті (25,0 мл). Органічний шар промивали водн. бікарбонатом натрію (2×10,0 мл) і водою (10,0 мл). Відокремлений органічний шар висушували над безводним Na_2SO_4 і концентрували за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,4 г, вихід 198 %). Неочищений матеріал використовували як такий для наступної стадії.

MS(ES+) маса/заряд = 258,1 (M+1).

Приклад 81, стадія 5. Проміжна сполука також може бути синтезована наступними шляхами.



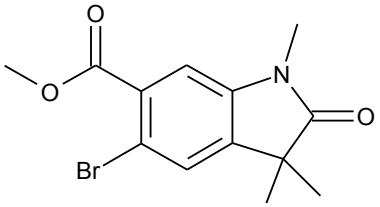
Стадія 1а. Метил-1,3,3-триметил-2-оксоіндолін-6-карбоксилат



У перемішуваний розчин метил-2-оксоіндолін-6-карбоксилату (10,0 г, 52,3 ммоль) у 100,0 мл DMF додавали метилйодид (11,45 мл, 183 ммоль) із наступним додаванням частинами гідриду натрію (7,99 г, 183 ммоль) при -10 °С. Реакційну суміш перемішували при -10 °С протягом 1 год. Реакційну суміш гасили водою (250,0 мл), одержаний осад фільтрували і промивали водою з одержанням указаної в заголовку сполуки (8,2 г, 69,7 %).

MS(ES+) маса/заряд = 234,27 (M+1).

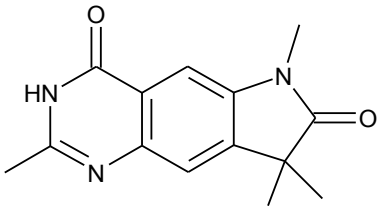
Стадія 2а. Метил-5-бром-1,3,3-триметил-2-оксоіндолін-6-карбоксилат



У перемішуваний розчин метил-1,3,3-триметил-2-оксоіндолін-6-карбоксилату (1,0 г, 4,29 ммоль) у DMF (20,0 мл) додавали н-бромсукцинімід (0,76 г, 4,29 ммоль) при -10 °С. Спочатку реакційну суміш перемішували при -10 °С протягом 30 хв., нагрівали до кімнатної температури протягом 1 год. і додатково нагрівали і перемішували при 100 °С протягом 30 хв. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та гасили за допомогою холодної води (50,0 мл), осаджену тверду речовину фільтрували, промивали водою і висушували за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,55 г, вихід 60 %).

MS(ES+) маса/заряд = 312,15 (M+1).

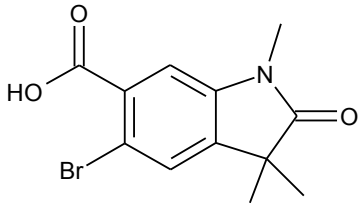
Стадія 3а. 2,6,8,8-Тетраметил-3H-піроло[2,3-g]хіназолін-4,7(6H, 8H)-діон



У перемішуваний розчин метил-5-бром-1,3,3-триметил-2-оксоіндолін-6-карбоксилату (0,50 г, 1,602 ммоль) у DMF (30,0 мл), додавали гідрохлорид ацетимідаміду (0,182 г, 1,922 ммоль), L-пролін (0,037 г, 0,320 ммоль), Cs_2CO_3 (1,56 г, 4,81 ммоль), суміш перемішували протягом 30 хв. в атмосфері азоту за кімнатної температури, додавали йодид міді(I) (0,030 г, 0,160 ммоль) і нагрівали в атмосфері N_2 при 80 °С протягом 18 год. Реакційну масу концентрували за зниженого тиску та неочищений матеріал очищали за допомогою флеш-хроматографії в MeOH-DCM як елюенті з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,40 г, вихід 80 %).

MS(ES+) маса/заряд = 257,02 (M+).

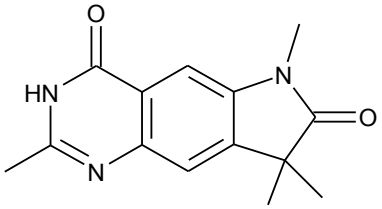
Стадія 4а. 5-Бром-1,3,3-триметил-2-оксоіндолін-6-карбонова кислота



У перемішуваний розчин метил-5-бром-1,3,3-триметил-2-оксоіндолін-6-карбоксилату (0,80 г, 2,56 ммоль) у THF (2,0 мл), MeOH (2,0 мл) і воді (2,0 мл) додавали LiOH (0,30 г, 12,81 ммоль). Одержану в результаті реакційну суміш нагрівали при 80 °C протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, додавали лід і реакційну суміш підкисляли насиченим розчином лимонної кислоти. Осаджену тверду речовину фільтрували і висушували за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,74 г, вихід 97 %).

MS(ES+) маса/заряд = 300,15 (M+2).

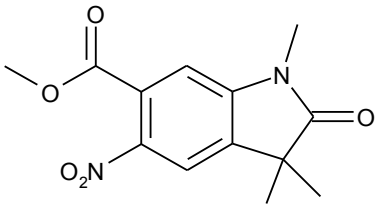
Стадія 5а. 2,6,8,8-Тетраметил-3H-піроло[2,3-g]хіназолін-4,7(6H, 8H)-діон



Суміш 5-бром-1,3,3-триметил-2-оксоіндолін-6-карбонової кислоти (0,740 г, 2,482 ммоль), гідрохлориду ацетамідаміду (0,352 г, 3,72 ммоль), карбонату цезію (2,426 г, 7,45 ммоль) і йодиду міді(I) (0,095 г, 0,496 ммоль) нагрівали в DMF (10,0 мл) в атмосфері N_2 при 85 °C протягом 3 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і виливали в льодяну воду. Осаджену тверду речовину фільтрували і висушували з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,49 г, вихід 77 %).

MS(ES+) маса/заряд = 257,02 (M^+).

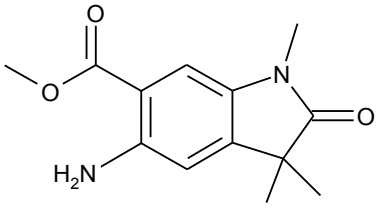
Стадія 6а. Метил-1,3,3-триметил-5-нітро-2-оксоіндолін-6-карбоксилат



У перемішуваний розчин метил-1,3,3-триметил-2-оксоіндолін-6-карбоксилату (0,5 г, 2,143 ммоль) в H_2SO_4 (10,0 мл) при 0 °C додавали частинами KNO_3 (2,14 г, 0,22 ммоль) протягом 10 хв., реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 3 год. Реакційну суміш виливали в льодяну воду, осаджену тверду речовину фільтрували і висушували за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,45 г, вихід 75 %).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,28 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 1,36 (s, 6H).

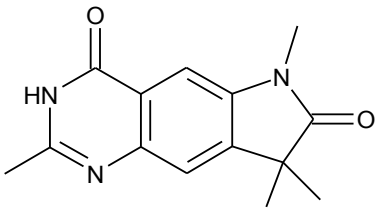
Стадія 7а. Метил-5-аміно-1,3,3-триметил-2-оксоіндолін-6-карбоксилат



У перемішуваний розчин метил-1,3,3-триметил-5-нітро-2-оксоіндолін-6-карбоксилату (0,5 г, 1,797 ммоль) в оцтовій кислоті (10,0 мл) додавали залізо (0,291 г, 5,21 ммоль) при 25 °C і реакційну суміш перемішували при 90 °C протягом 1 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розчинник видаляли під вакуумом і залишок нейтралізували за допомогою водн. розчину NaHCO3 (30,0 мл), додавали етилацетат (100 мл) й одержану суміш фільтрували через шар целіту. Фільтрат екстрагували етилацетатом (3×50,0 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (100,0 мл), висушували над безводним Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії із використанням градієнта MeOH-DCM з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,250 г, вихід 56,0 %).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,16 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,57 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 1,24 (s, 6H).

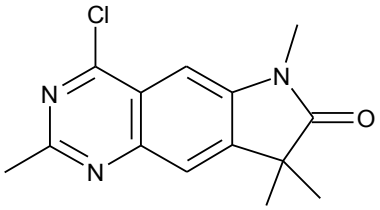
Стадія 8а. 2,6,8,8-Тетраметил-6,8-дигідро-3H-піроло[2,3-g]хіназолін-4,7-діон



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 7а шляхом використання аналогічного протоколу, використовуваного в прикладі 81 стадії 5 (0,2 г, вихід 77 %).

MS(ES+) маса/заряд = 258,17 (M+1).

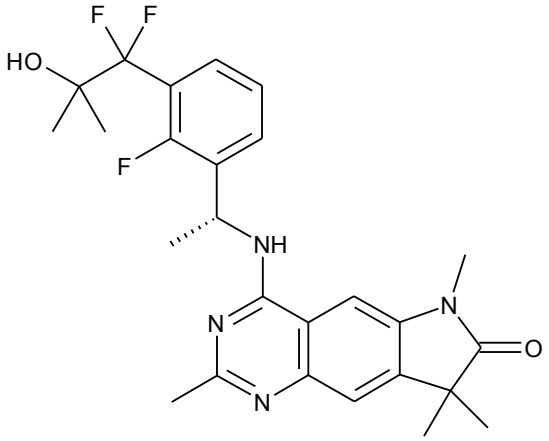
Стадія 6. 4-Хлор-2,6,8,8-тетраметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он



У суспензію 2,6,8,8-тетраметил-6,8-дигідро-3H-піроло[2,3-g]хіназолін-4,7-діону (0,380 г, 1,477 ммоль) у хлорбензолі (6,0 мл) додавали DIPEA (0,696 мл, 3,99 ммоль) із наступним додаванням по краплях $POCl_3$ (0,344 мл, 3,69 ммоль) за кімнатної температури. Одержану в результаті реакційну суміш нагрівали при 90 °C протягом 2,5 год. Реакційну суміш виливали в холодну воду й екстрагували етилацетатом (2×20,0 мл). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином (25,0 мл), висушували над безводним Na_2SO_4, концентрували у високому вакуумі з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,4 г, вихід 98 %).

MS(ES+) маса/заряд = 276,2 (M+1).

Стадія 7. (R)-4-((1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он (сполука 68)



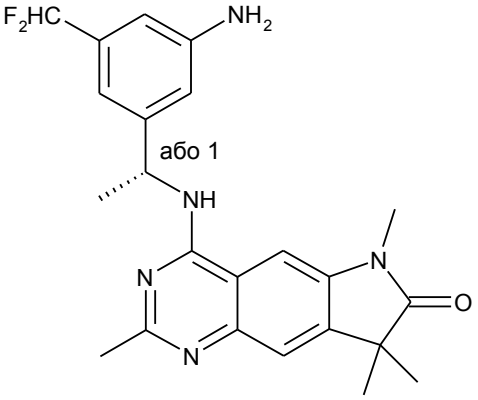
У перемішуваний розчин 4-хлор-2,6,8,8-тетраметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (100 мг, 0,363 ммоль) в 1,4-діоксані (3,0 мл) додавали гідрохлорид (R)-1-(3-(1-аміноетил)-2-фторфеніл)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-олу (86 мг, 0,302 ммоль) і DIPEA (0,264 мл, 1,511 ммоль) за кімнатної температури. Одержану суміш перемішували при 120 °C протягом 30 год. Реакційну суміш концентрували під вакуумом з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали за допомогою RP HPLC з одержанням указаної в заголовку сполуки (25 мг, вихід 17,00 %).

MS(ES+) маса/заряд = 487,2 (M+1).

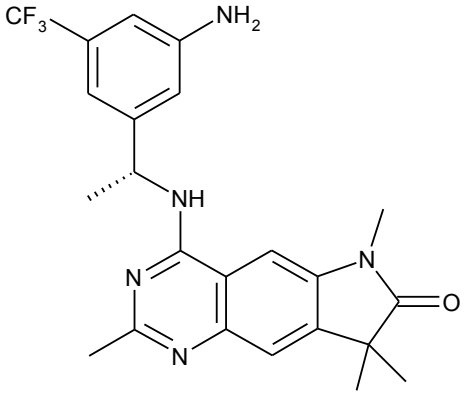
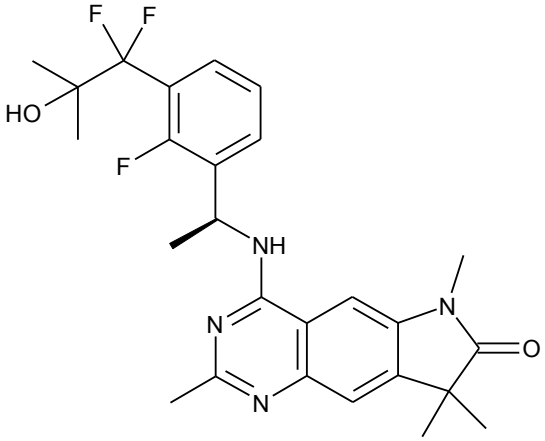
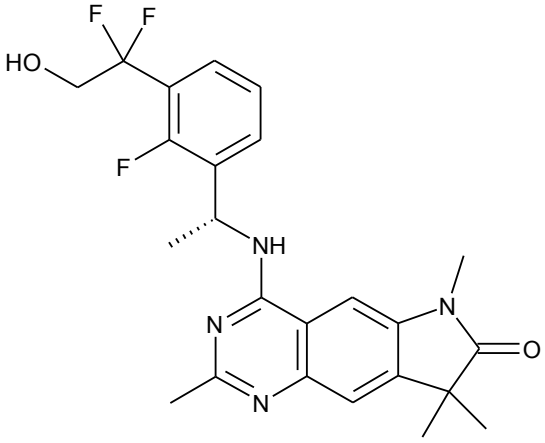
^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,21 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,62-7,58 (m, 2H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,25-7,17 (m, 1H), 5,85-5,79 (m, 1H), 5,34 (s, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,60 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,22 (s, 3H).

Приклади 82-87b у таблиці 5 синтезували, дотримуючись аналогічної процедури, як описано в прикладі 81 із використанням відповідної проміжної сполуки і придатних хіральних амінів.

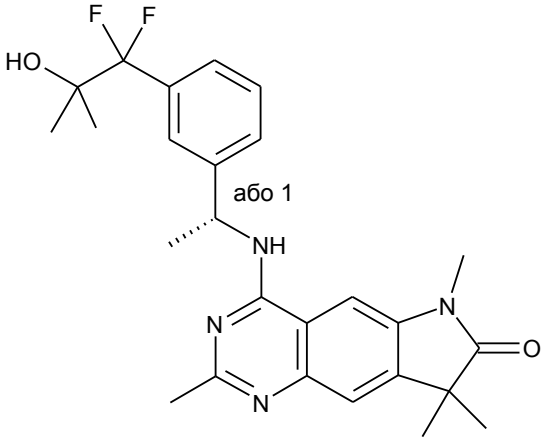
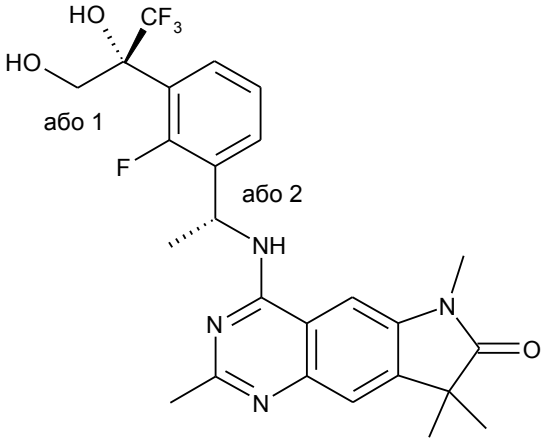
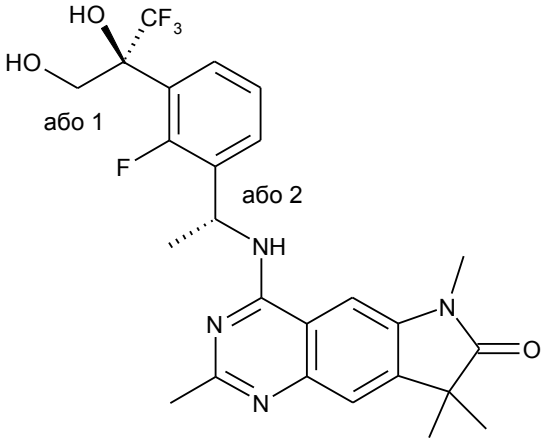
Таблиця 5

Приклад	Хімічна структура	Дані LCMS та ^{1}H ЯМР
82	 або 1 (R/S)-4-((1-(3-Аміно-5-(дифторметил)феніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6H-піроло[2,3-g]хіназолін-7(8H)-он (сполука 69)	MS(ES+) маса/заряд = 426,33 (M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,10 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,83 (t, J=56,3 Гц, 1H), 6,81-6,73 (m, 2H), 6,58 (s, 1H), 5,67-5,48 (m, 1H), 5,36 (s, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,56 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,34 (s, 3H).

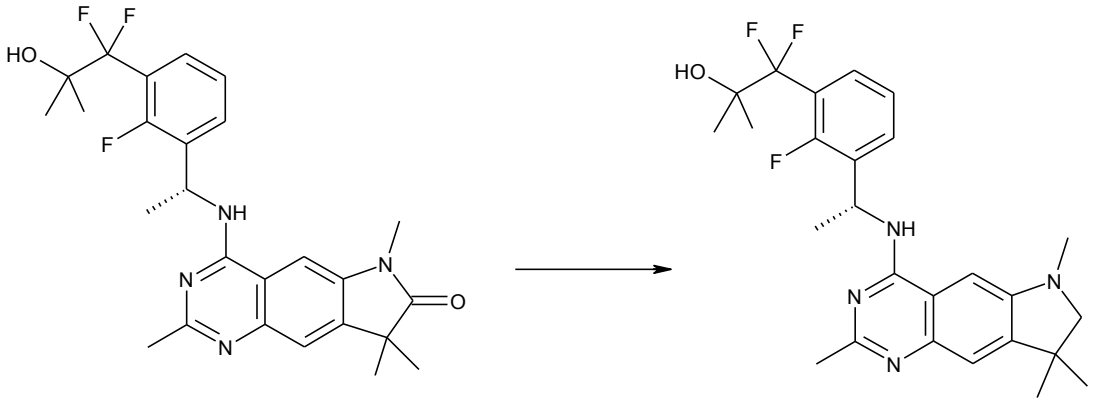
Таблиця 5 (продовження)

Приклад	Хімічна структура	Дані LCMS та ^{1}H ЯМР
83	 (R)-4-((1-(3-Аміно-5-(трифторметил)феніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6H-піроло[2,3-g]хіназолін-7(8H)-он (сполука 70)	MS(ES+) маса/заряд = 444,33 (M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,11 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,92-6,84 (m, 2H), 6,73-6,67 (m, 1H), 5,61-5,56 (m, 1H), 5,56-5,52 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,57 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,34 (s, 3H).
84	 (S)-4-((1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6H-піроло[2,3-g]хіназолін-7(8H)-он (сполука 71)	MS(ES+) маса/заряд = 487,42 (M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,22 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,70-7,56 (m, 2H), 7,35-7,27 (m, 1H), 7,25-7,19 (m, 1H), 5,88-5,77 (m, 1H), 5,35 (s, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,61 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,34 (s, 3H),1,25 (s, 3H), 1,22 (s, 3H).
85	 (R)-4-((1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідроксиетил)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он (сполука 72)	MS(ES+) маса/заряд = 459,36 (M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,22 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,69-7,62 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,32-7,21 (m, 1H), 5,87-5,79 (m, 1H), 5,76-5,68 (m, 1H), 4,00-3,90 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,62 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,34 (s, 3H).

Таблиця 5 (продовження)

Приклад	Хімічна структура	Дані LCMS та ^{1}H ЯМР
86	 (R/S)-4-((1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)феніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он (сполука 73)	MS(ES+) маса/заряд = 469,42 (M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,18 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,61-7,53 (m, 3H), 7,43-7,37 (m, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 5,68-5,59 (m, 1H), 5,25 (s, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,63 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,18-1,09 (m, 6H).
87a	 4-(((S/R)-1-(2-Фтор-3-((S/R)-1,1,1-трифтор-2,3-дигідроксипропан-2-іл)феніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он (сполука 74a)	MS(ES+) маса/заряд = 507,42 (M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,17 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,69-7,58 (m, 2H), 7,56-7,47 (m, 1H), 7,23-7,16 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,89-5,79 (m, 1H), 5,22 (t, J=5,6 Гц, 1H), 4,20-4,01 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,58 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,34 (s, 3H).
87b	 4-(((R/S)-1-(2-Фтор-3-((R/S)-1,1,1-трифтор-2,3-дигідроксипропан-2-іл)феніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он (сполука 74b)	MS(ES+) маса/заряд = 507,42 (M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) d 8,17 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,69-7,58 (m, 2H), 7,56-7,47 (m, 1H), 7,23-7,17 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,89-5,79 (m, 1H), 5,22 (t, J=5,6 Гц, 1H), 4,20-4,01 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,58 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,34 (s, 3H).

Приклад 88. -(R)-1,1-Дифтор-1-(2-фтор-3-(1-((2,6,8,8-тетраметил-7,8-дигідро-6H-піроло[2,3-g]хіназолін-4-іл)аміно)етил)феніл)-2-метилпропан-2-ол (сполука 75)

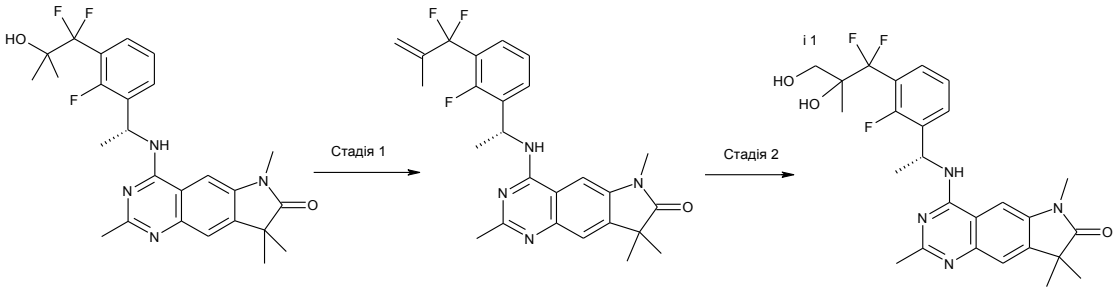


У перемішуваний розчин (R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (0,1 г, 0,206 ммоль) (сполука 68 прикладу 81) у THF (2,0 мл) додавали BH_3.DMS (0,154 мл, 0,308 ммоль) при 0 °C і його нагрівали до 70 °C протягом 1,5 год. Реакційну масу охолоджували до кімнатної температури, розчинник випарювали і залишок перемішували в 1 M HCl (10,0 мл) за кімнатної температури протягом 30 хвилин. Реакційну масу екстрагували етилацетатом, висушували над безводним Na_2SO_4 і концентрували з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC з оберненою фазою з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,020 г, вихід 20,59 %).

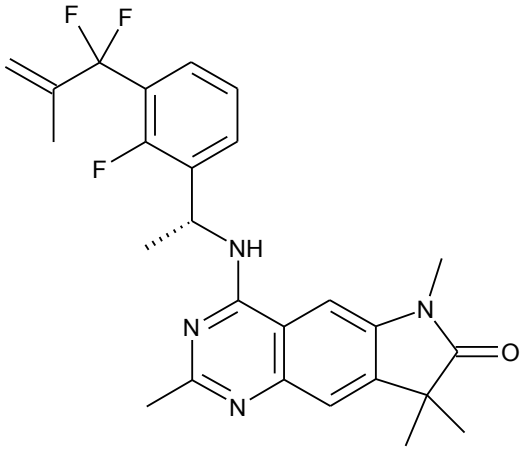
MS(ES+) маса/заряд = 473,42, 474,33.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,15 (s, 1H), 7,92 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,61-7,55 (m, 1H), 7,33-7,27 (m, 1H), 7,23-7,16 (m, 2H), 5,84-5,76 (m, 1H), 5,34 (s, 1H), 3,17 (d, J=1,5 Гц, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,58 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,21 (s, 3H).

Приклад 89. 4-(((R)-1-(3-((R&S)-1,1-Дифтор-2,3-дигідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он (сполука 76)



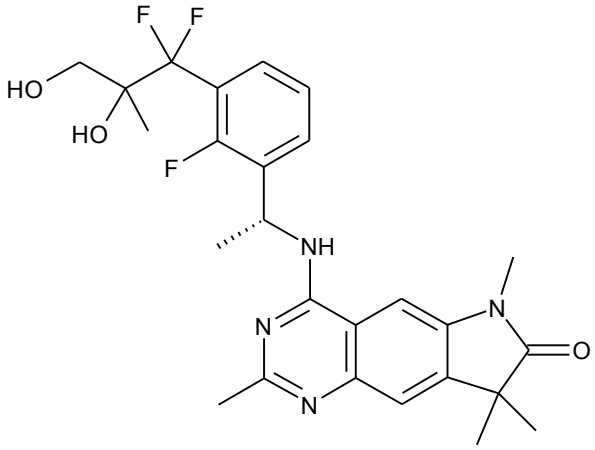
Стадія 1. (R)-4-((1-(3-(1,1-Дифтор-2-метилаліл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он



У перемішуваний розчин (R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (сполука 68 прикладу 81) (0,25 г, 0,514 ммоль) у DCM (5,0 мл) додавали DAST (1,82 г, 11,3 ммоль, 1,49 мл) при -70 °C. Реакційну суміш перемішували при -70 °C протягом 0,5 год. і поступово нагрівали до 0 °C протягом ще 0,5 год. в атмосфері N_2. Реакційну суміш гасили насиченим $NaHCO_3$ (30,0 мл), екстрагували за допомогою DCM (50,0 мл×2). Органічну фазу висушували над безводним Na_2SO_4 і концентрували з одержанням залишку. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії в 5 % MeOH в DCM з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,2 г, вихід 83 %).

MS(ES+) маса/заряд = 469,53 (M+1).

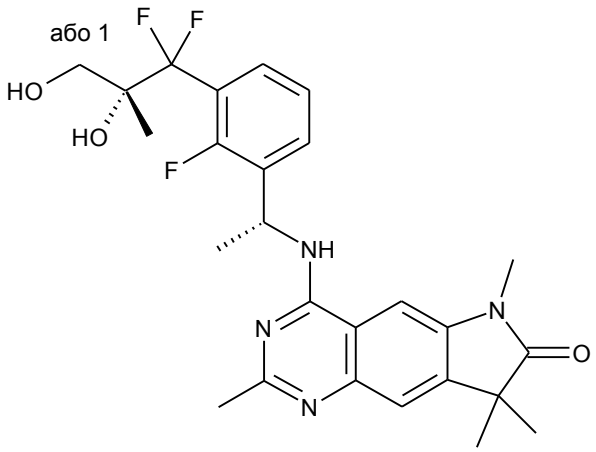
Стадія 2. 4-(((R)-1-(3-((R&S)-1,1-Дифтор-2,3-дигідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он



У перемішуваний розчин (R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-метилаліл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (0,20 г, 0,427 ммоль) (стадія 1) в ацетоні (2,0 мл), трет-бутанолі (0,800 мл) і воді (0,800 мл) додавали NMO (0,125 г, 1,067 ммоль) і тетраоксид осмію (6,70 мкл, 0,021 ммоль) при 0 °C. Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 18 год. Реакційну суміш гасили розчином тіосульфату натрію, екстрагували за допомогою DCM (2×25,0 мл) і концентрували за зниженого тиску з одержанням неочищеної сполуки. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,17 г). Діастереомери розділяли за допомогою хіральної хроматографії.

Спосіб хірального розділення: CHIRALPAK IE CRL-005 HEX_IPA_50_50_A_B_1.0 ML _8MIN_241NM; 1,0 мл/хв.

Пік 1: 4-(((R)-1-(3-((R/S)-1,1-дифтор-2,3-дигідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он (сполука 76a)

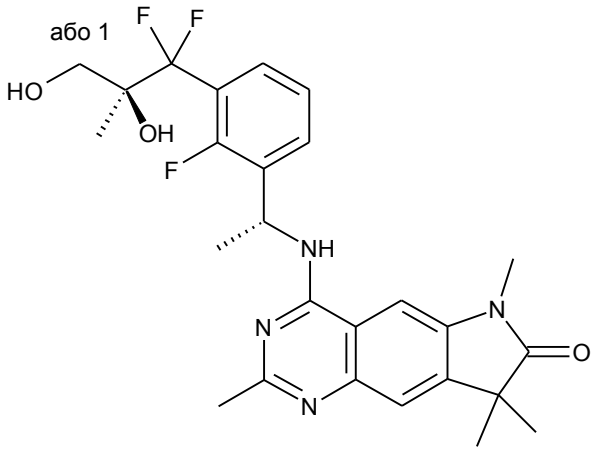


t_{ret}(хв.) = 4,45.

MS(ES+) маса/заряд = 503,42 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,23 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,64-7,56 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,24-7,18 (m, 1H), 5,84-5,80 (m, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,70 (t, J=6,1 Гц, 1H), 3,54-3,39 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,60 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,21 (s, 3H).

Пік 2: 4-(((R)-1-(3-((S/R)-1,1-дифтор-2,3-дигідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он (сполука 76b)

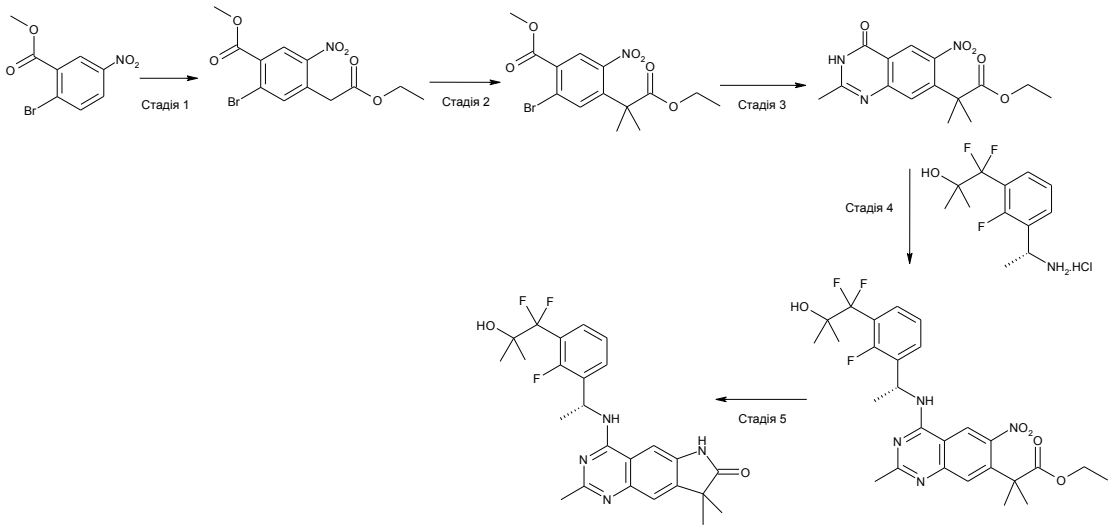


t_{ret}(хв.) = 5,18.

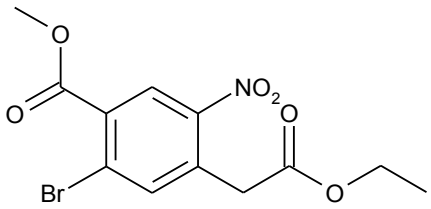
MS(ES+) маса/заряд = 503,42 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,21 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,64-7,56 (m, 2H), 7,33-7,30 (m, 1H), 7,22-7,20 (m, 1H), 5,84-5,81 (m, 1H), 5,27 (s, 1H), 4,71-4,69 (m, 1H), 3,50-3,36 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,60 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,23 (s, 3H).

Приклад 90. Одержання (R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,8,8-триметил-6H-піроло[2,3-g]хіназолін-7(8H)-ону (сполука 77)



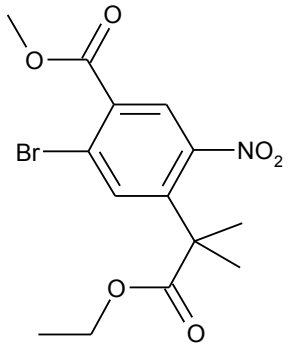
Стадія 1. Метил-2-бром-4-(2-етокси-2-оксоетил)-5-нітробензоат



У перемішуваний розчин трет-бутоксиду калію (16,18 г, 144 ммоль) у DMF (20,0 мл) додавали по краплях етил-2-хлорацетат (11,78 г, 96 ммоль) протягом 10 хв. при -78 °C із наступним додаванням метил-2-бром-5-нітробензоату в DMF (150,0 мл) при -78 °C. Реакційну суміш нагрівали до -60 °C протягом 15 хв. Реакційну суміш виливали в насичений розчин хлориду амонію (700,0 мл) та екстрагували за допомогою MTBE (3×300,0 мл). Об'єднаний органічний шар промивали водою (500,0 мл), сольовим розчином (300,0 мл), висушували над безводним Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії із використанням градієнта етилацетат-гексан з одержанням указаної в заголовку сполуки (8,30 г, вихід 24,94 %).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,49 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 4,15 (s, 2H), 4,10 (q, J=7,1 Гц, 2H), 3,92 (s, 3H), 1,18 (t, J=7,1 Гц, 3H).

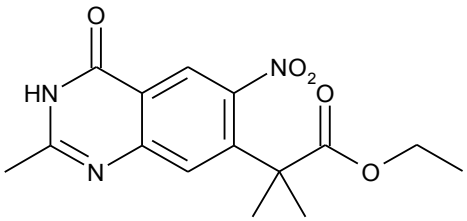
Стадія 2. Метил-2-бром-4-(1-етокси-2-метил-1-оксопропан-2-іл)-5-нітробензоат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 1 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 3 прикладу 76 (1,0 г, вихід 61,7 %).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,36 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 4,01 (q, J=7,1 Гц, 2H), 3,91 (s, 3H), 1,63 (s, 6H), 1,10 (t, J=7,1 Гц, 3H).

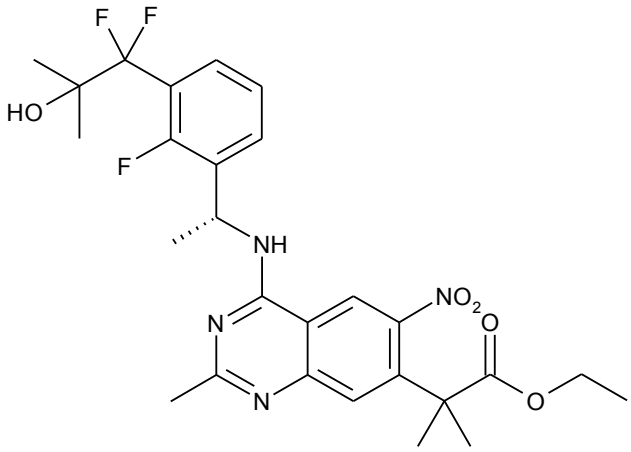
Стадія 3. Етил-2-метил-2-(2-метил-6-нітро-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-7-іл)пропаноат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 2 шляхом використання аналогічного протоколу, як у стадії 3а прикладу 81 (0,334 г, вихід 50,8 %).

MS(ES+) маса/заряд = 320,22 (M+1).

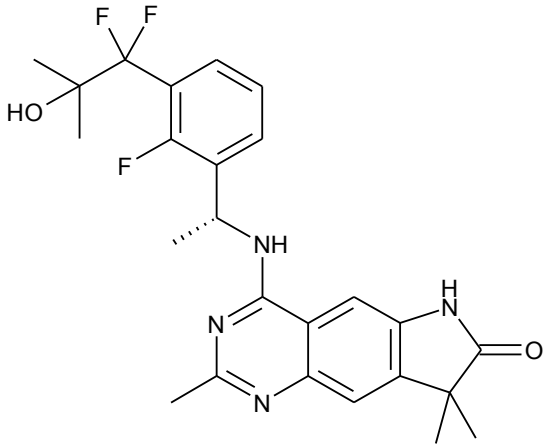
Стадія 4. (R)-Етил-2-(4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2-метил-6-нітрохіназолін-7-іл)-2-метилпропаноат



У суспензію етил-2-метил-2-(2-метил-6-нітро-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-7-іл)пропаноату (0,05 г, 0,157 ммоль) в ацетонітрилі (2,0 мл) додавали (R)-1-(3-(1-аміноетил)-2-фторфеніл)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ол (0,04 г, 0,157 ммоль) і 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,12 мл, 0,783 ммоль) при 0 °C із наступним додаванням частинами BOP (0,083 г, 0,188 ммоль) протягом 10 хв. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 16 год. Реакційну суміш виливали в льодяну воду (30,0 мл) й екстрагували етилацетатом (3×20,0 мл). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином (50,0 мл), висушували над безводним Na_2SO_4 і концентрували. Неочищений залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії в градієнті етилацетат-гексан з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,030 г, вихід 34,9 %).

MS(ES+) маса/заряд = 549,33 (M+1).

Стадія 5. (R)-4-((1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,8,8-триметил-6H-піроло[2,3-g]хіназолін-7(8H)-он, сполука 77

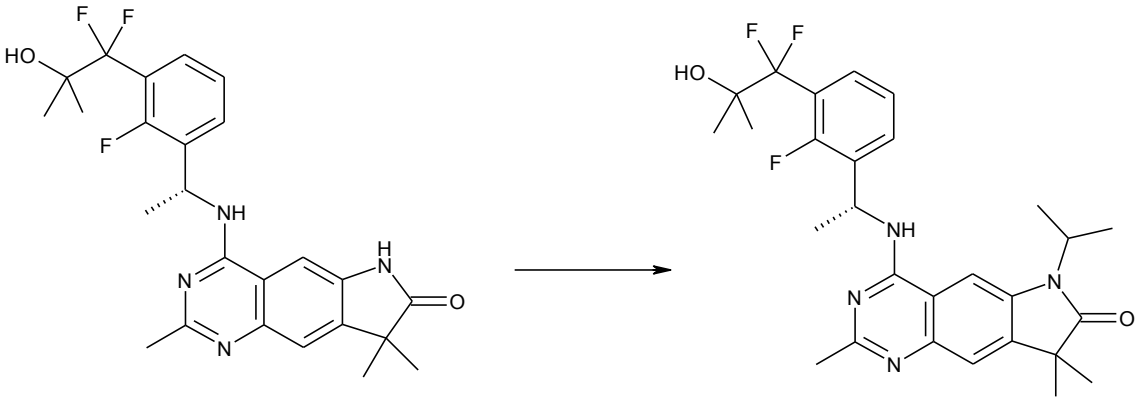


Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 4 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 4 прикладу 76 (0,045 г, вихід 52,2 %).

MS(ES+) маса/заряд = 473,33 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,06 (s, 1H), 8,98 (bs, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,65-7,58 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,37-7,33 (m, 1H), 7,27-7,18 (m, 1H), 5,91-5,79 (m, 1H), 5,34 (s, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,60 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,21 (s, 3H).

Приклад 91. Одержання (R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-6-ізопропіл-2,8,8-триметил-6H-піроло[2,3-g]хіназолін-7(8H)-ону (сполука 78)

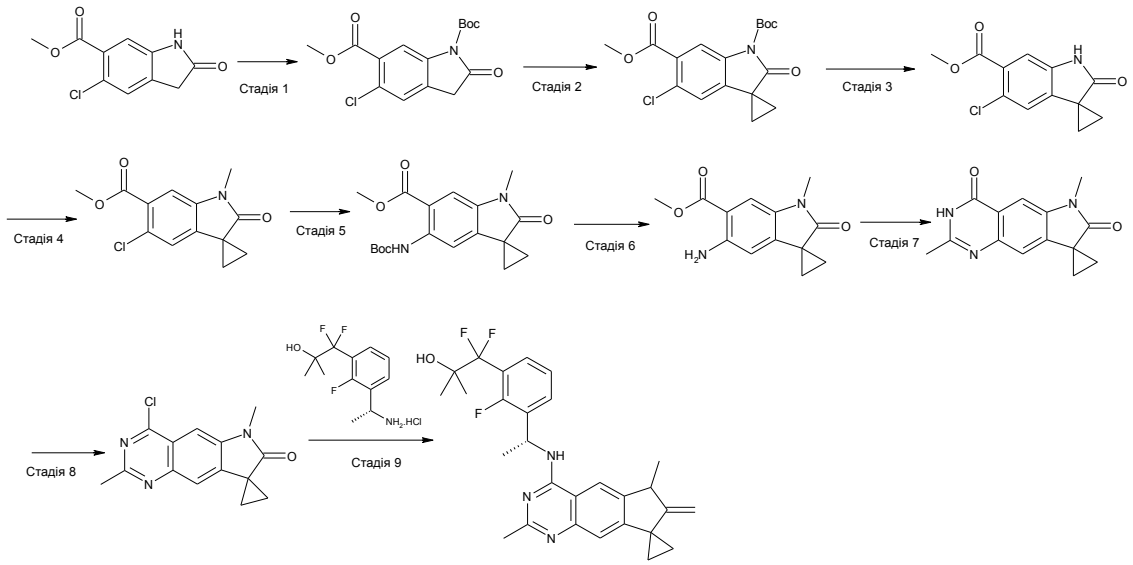


У перемішуваний розчин (R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,8,8-триметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (0,04 г, 0,085 ммоль) в NMP (100,0 мл) додавали 2-бромпропан (0,016 г, 0,127 ммоль) і карбонат калію (10,8 г, 78 ммоль). Одержану в результаті суспензію перемішували при 50 °C протягом 12 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли етилацетатом (100,0 мл) та органічний шар промивали водою (50,0 мл), сольовим розчином (50,0 мл), висушували над Na_2SO_4, концентрували й очищали за допомогою флеш-хроматографії із використанням елюенту 50-70 % етилацетат-н-гексан з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,015 г, вихід 34,4 %).

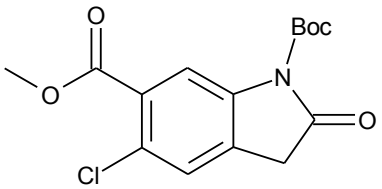
MS(ES+) маса/заряд = 515,42 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,26 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,62-7,56 (m, 2H), 7,34-7,29 (m, 1H), 7,24-7,19 (m, 1H), 5,86-5,79 (m, 1H), 5,34 (s, 1H), 4,62-4,55 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,62 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,59-1,51 (m, 6H), 1,32 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,21 (s, 3H).

Приклад 92. Одержання (R)-4'-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2',6'-диметилспіро[циклопропан-1,8'-піроло[2,3-g]хіназолін]-7'(6'H)-ону (сполука 79)



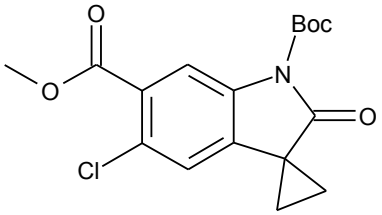
Стадія 1. 1-трет-Бутил-6-метил-5-хлор-2-оксоіндолін-1,6-дикарбоксилат



У перемішуваний розчин проміжної сполуки стадії 4 прикладу 76 (2,45 г, 10,86 ммоль) у THF (25,0 мл) додавали ди-трет-бутилдикарбонат (3,28 мл, 14,12 ммоль) і Na_2CO_3 (1,381 г, 13,03 ммоль) за кімнатної температури. Реакційну масу нагрівали при 70 °C протягом 18 год., охолоджували до кімнатної температури і розбавляли водою. Водний шар екстрагували етилацетатом (2×100,0 мл). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином і випарювали за зниженого тиску з одержанням неочищеної маси. Неочищену масу очищали за допомогою флеш-хроматографії із використанням 20-40 % етилацетат-н-гексану як елюенту з одержанням указаної в заголовку сполуки (1,82 г, вихід 51,5 %).

^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,33 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 1,67 (s, 9H).

Стадія 2. 1'-трет-Бутил-6'-метил-5'-хлор-2'-оксоспіро[циклопропан-1,3'-індолін]-1',6'-дикарбоксилат

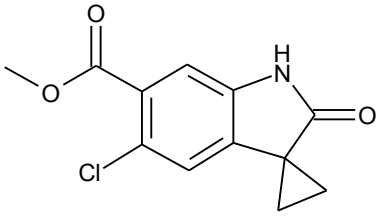


У перемішуваний розчин 1-(трет-бутил)-6-метил-5-хлор-2-оксоіндолін-1,6-дикарбоксилату (3,4 г, 10,44 ммоль) у DMSO (5,0 мл) додавали K_2CO_3 (5,77 г, 41,8 ммоль) і 1,2-диброметан (2,160 мл, 14,72 ммоль) при -10 °C протягом 15 хв. Реакційну масу перемішували за кімнатної температури протягом 18 год. Реакційну масу виливали у воду й екстрагували етилацетатом (2×100,0 мл). Об'єднаний органічний шар промивали водою (100,0 мл), сольовим розчином, висушували над безводним Na_2SO_4 і концентрували за зниженого тиску. Неочищений продукт

очищали за допомогою флеш-хроматографії в градієнті етилацетат-гексан з одержанням указаної в заголовку сполуки (1,8 г, вихід 49 %).

1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,44 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 1,97-1,91 (m, 2H), 1,68 (s, 9H), 1,67-1,64 (m, 2H).

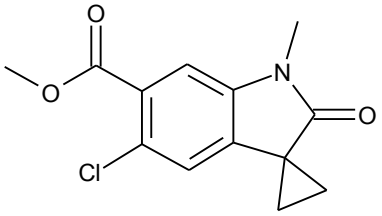
Стадія 3. Метил-5'-хлор-2'-оксоспіро[циклопропан-1,3'-індолін]-6'-карбоксилат



У перемішуваний розчин стадії 2 (1,8 г, 5,12 ммоль) у DCM (20,0 мл) додавали HCl в 1,4-діоксані (8,53 мл, 25,6 ммоль) при 0 °C. Суміш перемішували за кімнатної температури протягом 18 год. Реакційну масу виливали у воду й екстрагували етилацетатом (2×20,0 мл). Об'єднаний органічний шар промивали водою (20,0 мл), сольовим розчином, висушували над безводним Na_2SO_4 і концентрували за зниженого тиску з одержанням неочищеної маси. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії в градієнті етилацетат-гексан з одержанням указаної в заголовку сполуки (1,2 г, вихід 96 %).

MS(ES+) маса/заряд = 252,17 (M+1).

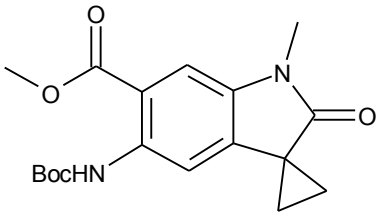
Стадія 4. Метил-5'-хлор-1'-метил-2'-оксоспіро[циклопропан-1,3'-індолін]-6'-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували зі стадії 3 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 5 прикладу 76 (0,75 г, вихід 59,2 %).

MS(ES+) маса/заряд = 265,92 (M+1).

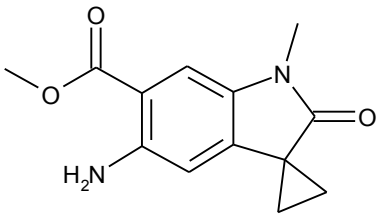
Стадія 5. Метил-5'-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-1'-метил-2'-оксоспіро[циклопропан-1,3'-індолін]-6'-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували зі стадії 4 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 6 прикладу 71 (0,60 г, вихід 92 %).

MS(ES+) маса/заряд = 247,11 (M-100).

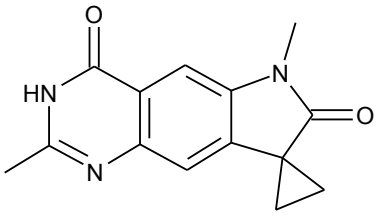
Стадія 6. Метил-5'-аміно-1'-метил-2'-оксоспіро[циклопропан-1,3'-індолін]-6'-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували зі стадії 5 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 7 прикладу 71 (0,030 г, вихід 56,3 %).

MS(ES+) маса/заряд = 247,17 (M+1).

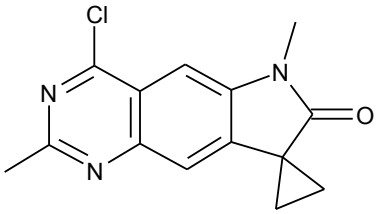
Стадія 7. 2',6'-Диметилспіро[циклопропан-1,8'-піроло[2,3-g]хіназолін]-4',7'(3'H, 6'H)-діон



Указану в заголовку сполуку одержували зі стадії 6 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 8 прикладу 71 (0,010 г, вихід 32,2 %).

MS(ES+) маса/заряд = 256,17 (M+1).

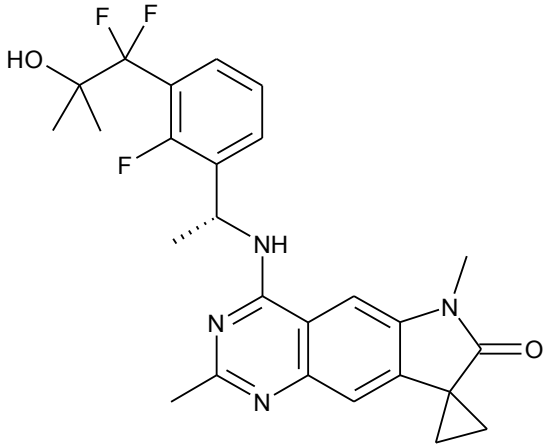
Стадія 8. 4'-Хлор-2',6'-диметилспіро[циклопропан-1,8'-піроло[2,3-g]хіназолін]-7'(6'H)-он



Указану в заголовку сполуку одержували зі стадії 7 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 9 прикладу 71 (0,055 г, вихід 64,1 %).

MS(ES+) маса/заряд = 273,94 (M+1).

Стадія 9. (R)-4'-((1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2',6'-диметилспіро[циклопропан-1,8'-піроло[2,3-g]хіназолін]-7'(6'H)-он (сполука 79)

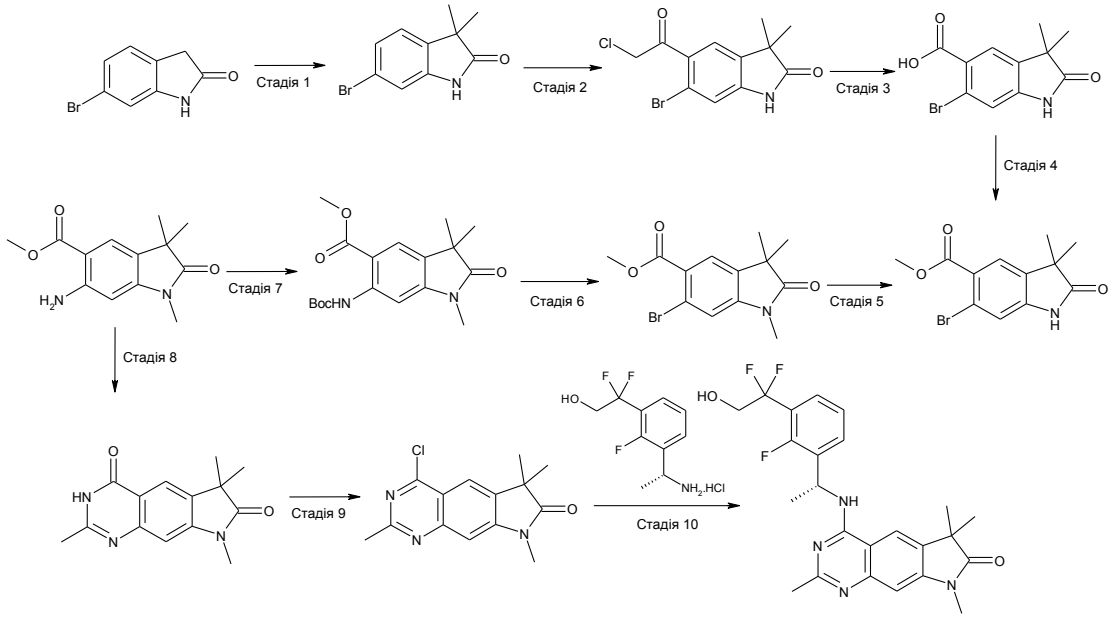


Указану в заголовку сполуку одержували шляхом реакції проміжної сполуки стадії 8 і гідрохлориду (R)-1-(3-(1-аміноетил)-2-фторфеніл)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-олу (стадія 6а прикладу 4) шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 10 прикладу 71 (0,025 г, вихід 31,6 %).

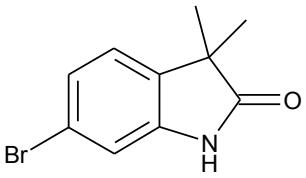
MS(ES+) маса/заряд = 485,10 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,25 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,66-7,57 (m, 1H), 7,34-7,29 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,26-7,17 (m, 1H), 5,86-5,79 (m, 1H), 5,34 (s, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,80-1,71 (m, 2H), 1,66-1,63 (m, 2H), 1,61 (d, J=7,2 Гц, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,22 (s, 3H).

Приклад 93. Одержання (R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідроксиетил)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,6,8-тетраметил-6,8-дигідро-7H-піроло[3,2-g]хіназолін-7-ону (сполука 80)



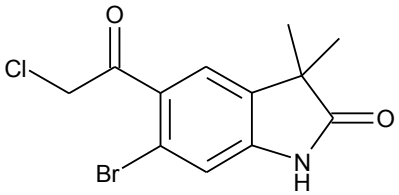
Стадія 1. 6-Бром-3,3-диметиліндолін-2-он



У перемішуваний розчин 6-броміндолін-2-ону (5,0 г, 23,58 ммоль) у THF (50,0 мл) повільно додавали трет-бутоксид калію (12,70 г, 113 ммоль) і комплекс бромід міді(I)-диметилсульфід (0,970 г, 4,72 ммоль) при 0 °C. Реакційну суміш перемішували протягом 15 хв. при 0 °C і додавали метилйодид (1,327 мл, 21,22 ммоль). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 5 год. Реакційну суміш гасили розчином хлориду амонію (20,0 мл) й екстрагували етилацетатом (2×150,0 мл). Органічний шар висушували над безводним Na_2SO_4. Розчинник випарювали й одержану сполуку очищали за допомогою флеш-хроматографії в градієнті етилацетат-гексан з одержанням указаної в заголовку сполуки (5,00 г, вихід 88 %).

MS(ES+) маса/заряд = 241,4 (M), 243,4 (M+2).

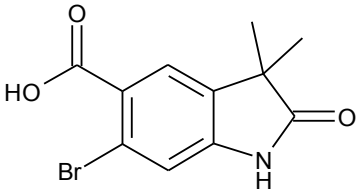
Стадія 2. 6-Бром-5-(2-хлорацетил)-3,3-диметиліндолін-2-он



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 1 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 2 прикладу 71 (2,5 г, вихід 86 %).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,78 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 1,29 (s, 6H).

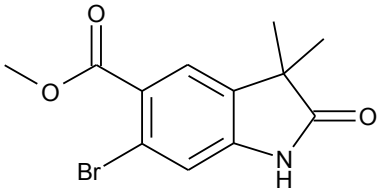
Стадія 3. 6-Бром-3,3-диметил-2-оксоіндолін-5-карбонова кислота



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 2 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 3 прикладу 71 (1,67 г, вихід 74,4 %), яку використовували в наступній реакції без очищення.

MS(ES+) маса/заряд = 284,34 (M), 286,15 (M+2).

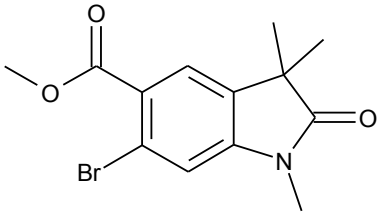
Стадія 4. Метил-6-бром-3,3-диметил-2-оксоіндолін-5-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 3 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 4 прикладу 71 (1,0 г, вихід 79 %).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,76 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 1,28 (s, 6H).

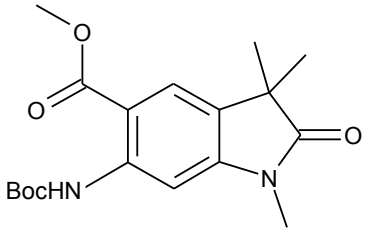
Стадія 5. Метил-6-бром-1,3,3-триметил-2-оксоіндолін-5-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували зі стадії 4 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 5 прикладу 71 (0,9 г, вихід 86 %).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,82 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 1,29 (s, 6H).

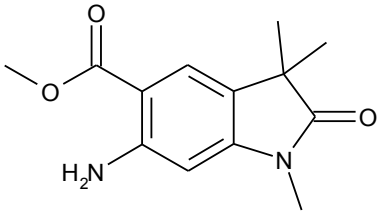
Стадія 6. Метил-6-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-1,3,3-триметил-2-оксоіндолін-5-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували зі стадії 5 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 6 прикладу 71 (0,8 г, вихід 80 %).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,65 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 1,50 (s, 6H), 1,37 (s, 9H).

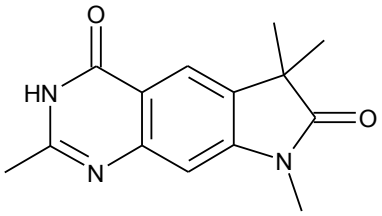
Стадія 7. Метил-6-аміно-1,3,3-триметил-2-оксоіндолін-5-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували зі стадії 6 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 7 прикладу 71 (0,6 г, вихід 92 %).

MS(ES+) маса/заряд = 217,5 (M+1).

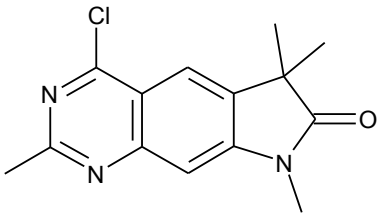
Стадія 8. 2,6,6,8-Тетраметил-6,8-дигідро-3H-піроло[3,2-g]хіназолін-4,7-діон



Указану в заголовку сполуку одержували зі стадії 7 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 8 прикладу 71 (0,45 г, вихід 83 %).

MS(ES+) маса/заряд = 257,2 (M+1).

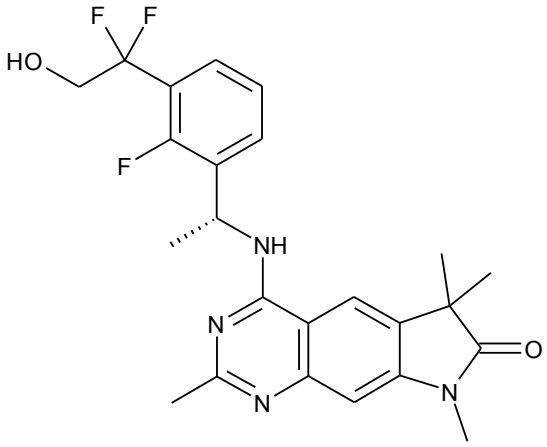
Стадія 9. 4-Хлор-2,6,6,8-тетраметил-6,8-дигідро-7H-піроло[3,2-g]хіназолін-7-он (10714-168)



Указану в заголовку сполуку одержували зі стадії 8 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 9 прикладу 71 (0,4 г, вихід 83 %).

MS(ES+) маса/заряд = 276,08 (M+1).

Стадія 10. (R)-4-((1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідроксиетил)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,6,8-тетраметил-6,8-дигідро-7H-піроло[3,2-g]хіназолін-7-он (сполука 80)



Указану в заголовку сполуку одержували зі стадії 9 шляхом використання аналогічного

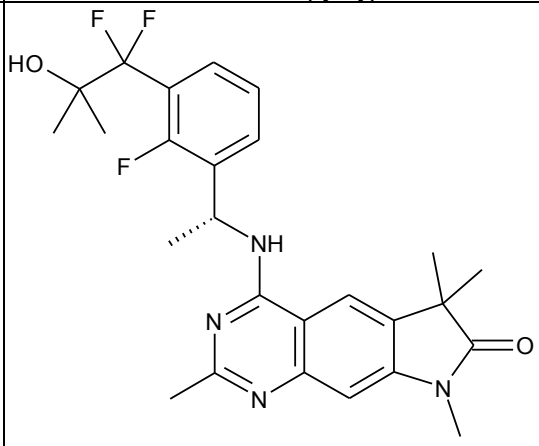
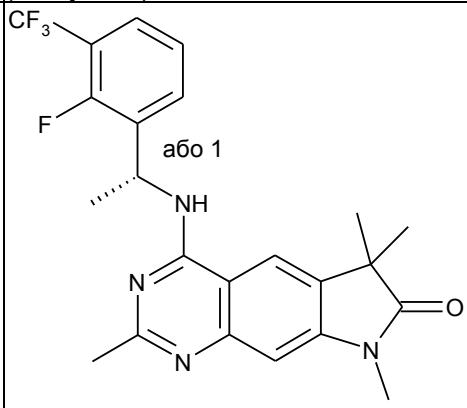
протоколу, указаного в стадії 10 прикладу 71 (0,020 г, вихід 17,18 %).

MS(ES+) маса/заряд = 459,23 (M+1).

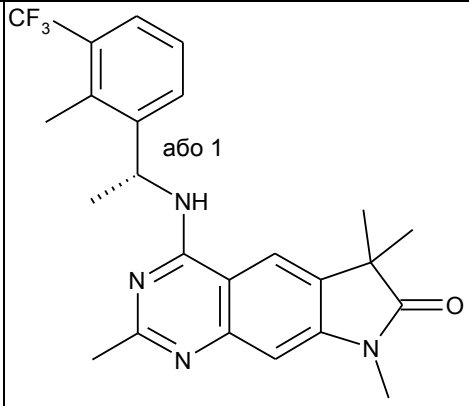
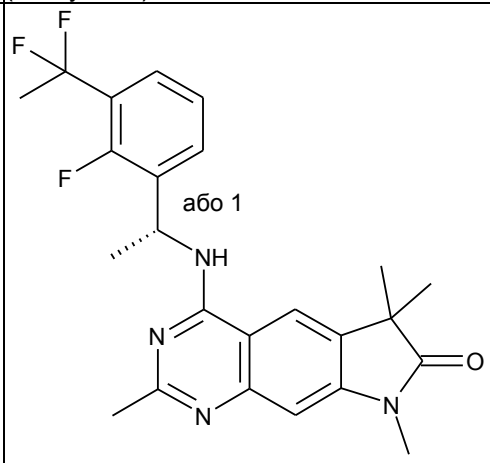
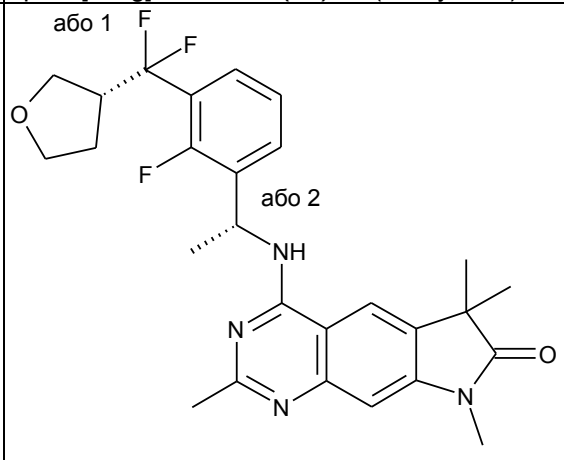
^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,35 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,69-7,62 (m, 1H), 7,46-7,37 (m, 1H), 7,31-7,21 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,85-5,78 (m, 1H), 5,75-5,70 (m, 1H), 4,02-3,89 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,60 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,38 (s, 3H)

Приклади 94-98b у таблиці 6 синтезували, дотримуючись аналогічної процедури, як описано в прикладі 93, із використанням відповідної проміжної сполуки та придатного хірального аміну/комерційно доступного хірального аміну для сполуки 96.

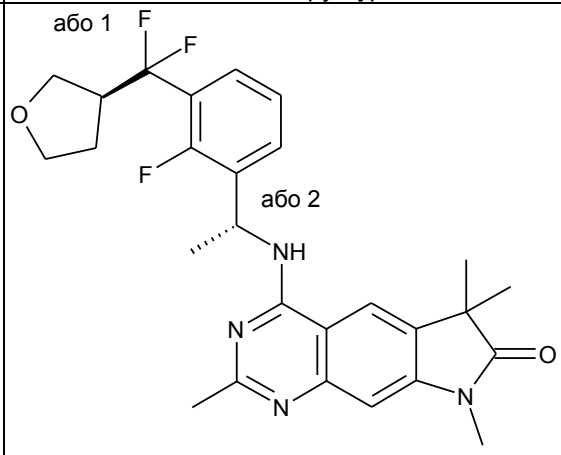
Таблиця 6

Приклад	Хімічна структура	Дані LCMS і ^{1}H ЯМР
94	 (R)-4-((1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,6,8-тетраметил-6,8-дигідро-7H-піроло[3,2-g]хіназолін-7-он (сполука 81)	MS(ES+) маса/заряд = 487,18 (M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,35 (s, 1H), 8,20-8,13 (m, 1H), 7,65-7,57 (m, 1H), 7,35-7,27 (m, 1H), 7,27-7,18 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,82-5,77 (m, 1H), 5,36-5,31 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,59 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), (1,22 (s, 3H).
95	 (R/S)-4-((1-(2-Фтор-3-(трифторметил)феніл)етил)аміно)-2,6,6,8-тетраметил-6H-піроло[3,2-g]хіназолін-7(8H)-он (сполука 82)	MS(ES+) маса/заряд = 447,17 (M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,34 (s, 1H), 8,27-8,20 (m, 1H), 7,86-7,77 (m, 1H), 7,68-7,60 (m, 1H), 7,41-7,32 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,81-5,69 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,63 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,38 (s, 3H).

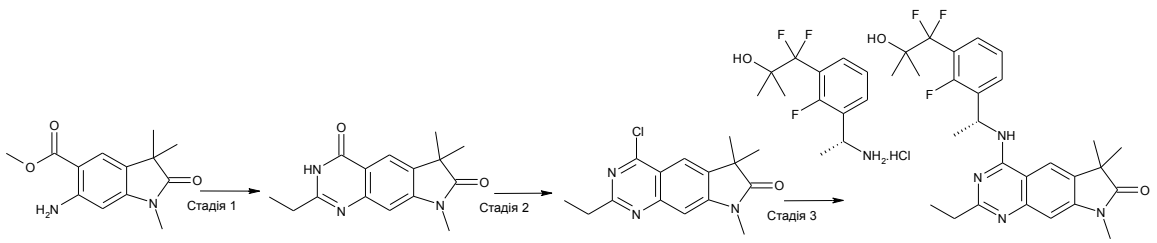
Таблиця 6 (продовження)

Приклад	Хімічна структура	Дані LCMS і ^{1}H ЯМР
96	 (R/S)-2,6,6,8-Тетраметил-4-((1-(2-метил-3-(трифторметил)феніл)етил)аміно)-6H-піроло[3,2-g]хіназолін-7(8H)-он (сполука 83)	MS(ES+) маса/заряд = 443,23 (M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,35 (s, 2H), 7,83-7,76 (m, 1H), 7,58-7,50 (m, 1H), 7,41-7,33 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,79-5,67 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,57 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,39 (s, 6H).
97	 (R/S)-4-((1-(3-(1,1-Дифторетил)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,6,8-тетраметил-6H-піроло[3,2-g]хіназолін-7(8H)-он (сполука 84)	MS(ES+) маса/заряд = 443,23 (M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,35 (s, 1H), 8,21-8,14 (m, 1H), 7,69-7,60 (m, 1H), 7,48-7,39 (m, 1H), 7,30-7,21 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,85-5,73 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,04 (t, J=19,1 Гц, 3H), 1,61 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,38 (s, 3H).
98a	 -(((R/S)-1-(3-(Дифтор((R/S)-тетрагідрофуран-3-іл)метил)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,6,8-тетраметил-6,8-дигідро-7H-піроло[3,2-g]хіназолін-7-он (сполука 85a)	MS(ES+) маса/заряд = 499,42 (M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,35 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,69-7,63 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,31-7,25 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,82-5,73 (m, 1H), 3,82-3,61 (m, 4H), 3,33-3,25 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,03-1,94 (m, 1H), 1,93-1,83 (m, 1H), 1,61 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,47-1,31 (m, 6H). HPLC t_{ret}(хв.) = 6,99.

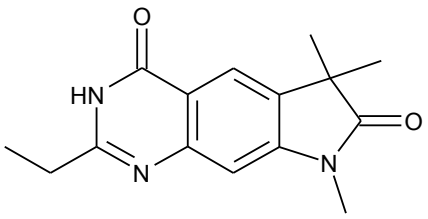
Таблиця 6 (продовження)

Приклад	Хімічна структура	Дані LCMS і ^{1}H ЯМР
98b	або 1  або 2 -(((R/S)-1-(3-(Дифтор((S/R)-тетрагідрофуран-3-іл)метил)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,6,8-тетраметил-6,8-дигідро-7H-піроло[3,2-g]хіназолін-7-он (сполука 85b)	MS(ES+) маса/заряд = 499,42 (M+1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,35 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,69-7,63 (m, 1H), 7,46-7,41 (m, 1H), 7,30-7,25 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,82-5,73 (m, 1H), 3,76 (m, 3H), 3,66 (m, 1H), 3,33-3,25 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,01-1,79 (m, 2H), 1,61 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,45-1,31 (m, 6H). HPLC t_{ret}(хв.) = 8,29.

Приклад 99. Одержання (R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2-етил-6,6,8-триметил-6,8-дигідро-7H-піроло[3,2-g]хіназолін-7-ону (сполука 86)



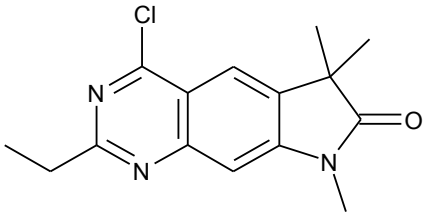
Стадія 1. 2-Етил-6,6,8-триметил-6,8-дигідро-3H-піроло[3,2-g]хіназолін-4,7-діон



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 7 прикладу 93 із використанням пропіонітрилу шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 8 прикладу 71 (0,45 г, вихід 74,9 %).

MS(ES+) маса/заряд = 272,0 (M+1).

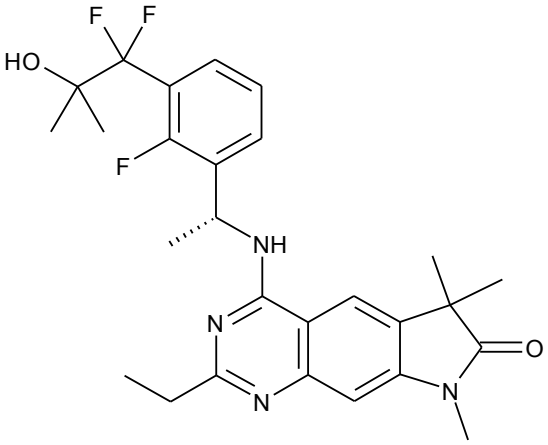
Стадія 2. 4-Хлор-2-етил-6,6,8-триметил-6,8-дигідро-7H-піроло[3,2-g]хіназолін-7-он



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 1 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 9 прикладу 71 (0,40 г, вихід 83 %).

MS(ES+) маса/заряд = 290,27 (M+1).

Стадія 3. (R)-4-((1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2-етил-6,6,8-триметил-6,8-дигідро-7H-піроло[3,2-g]хіназолін-7-он (сполука 86)

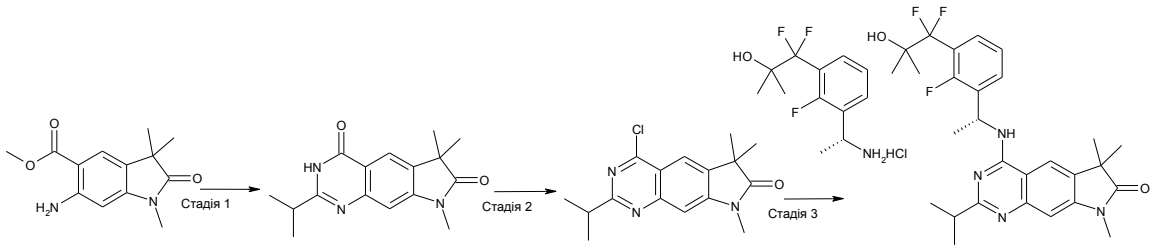


Указану в заголовку сполуку одержували шляхом реакції проміжної сполуки стадії 2 і гідрохлориду (R)-1-(3-(1-аміноетил)-2-фторфеніл)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-олу (стадія 6а прикладу 4) шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 10 прикладу 71 (0,11 г, вихід 42,5 %).

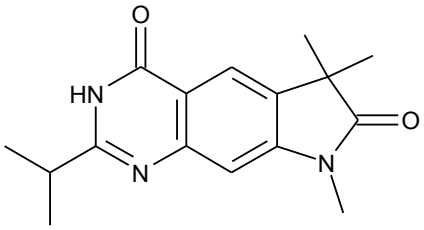
MS(ES+) маса/заряд = 501,3 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,36 (s, 1H), 8,17 (d, J=7,1 Гц, 1H), 7,60-7,56 (m, 1H), 7,35-7,26 (m, 1H), 7,24-7,16 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 5,82-5,77 (m, 1H), 5,32 (s, 1H, здатний до обміну), 3,21 (s, 3H), 2,60-2,54 (m, 2H), 1,60 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,47-1,36 (m, 6H), 1,24 (s, 3H), 1,20 (s, 3H) 1,10 (t, J=7,5 Гц, 3H).

Приклад 100. Одержання (R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2-ізопропіл-6,6,8-триметил-6H-піроло[3,2-g]хіназолін-7(8H)-ону (сполука 87)



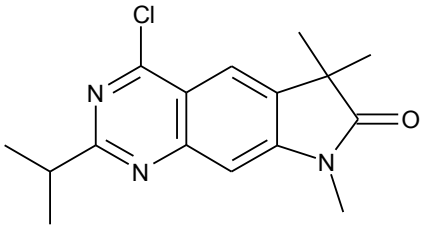
Стадія 1. 2-Ізопропіл-6,6,8-триметил-3H-піроло[3,2-g]хіназолін-4,7(6H,8H)-діон 10673-528



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 7 прикладу 93 із використанням ізобутиронітрилу шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 8 прикладу 71 (0,39 г, вихід 97 %).

MS(ES+) маса/заряд = 286,34 (M+1).

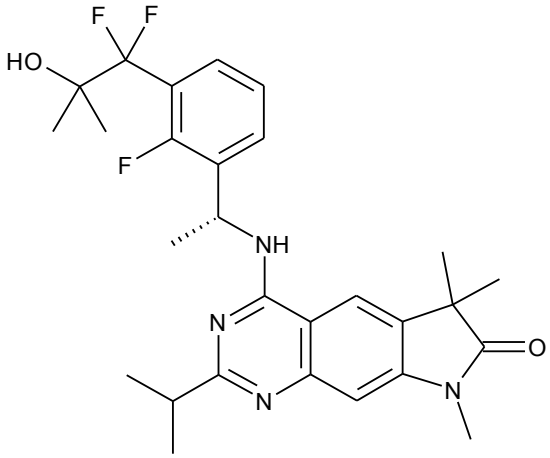
Стадія 2. 4-Хлор-2-ізопропіл-6,6,8-триметил-6H-піроло[3,2-g]хіназолін-7(8H)-он 10673-530



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 1 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 9 прикладу 71 (0,40, вихід 94 %).

MS(ES+) маса/заряд = 304,40 (M+1).

Стадія 3. (R)-4-((1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2-ізопропіл-6,6,8-триметил-6H-піроло[3,2-g]хіназолін-7(8H)-он (сполука 87)

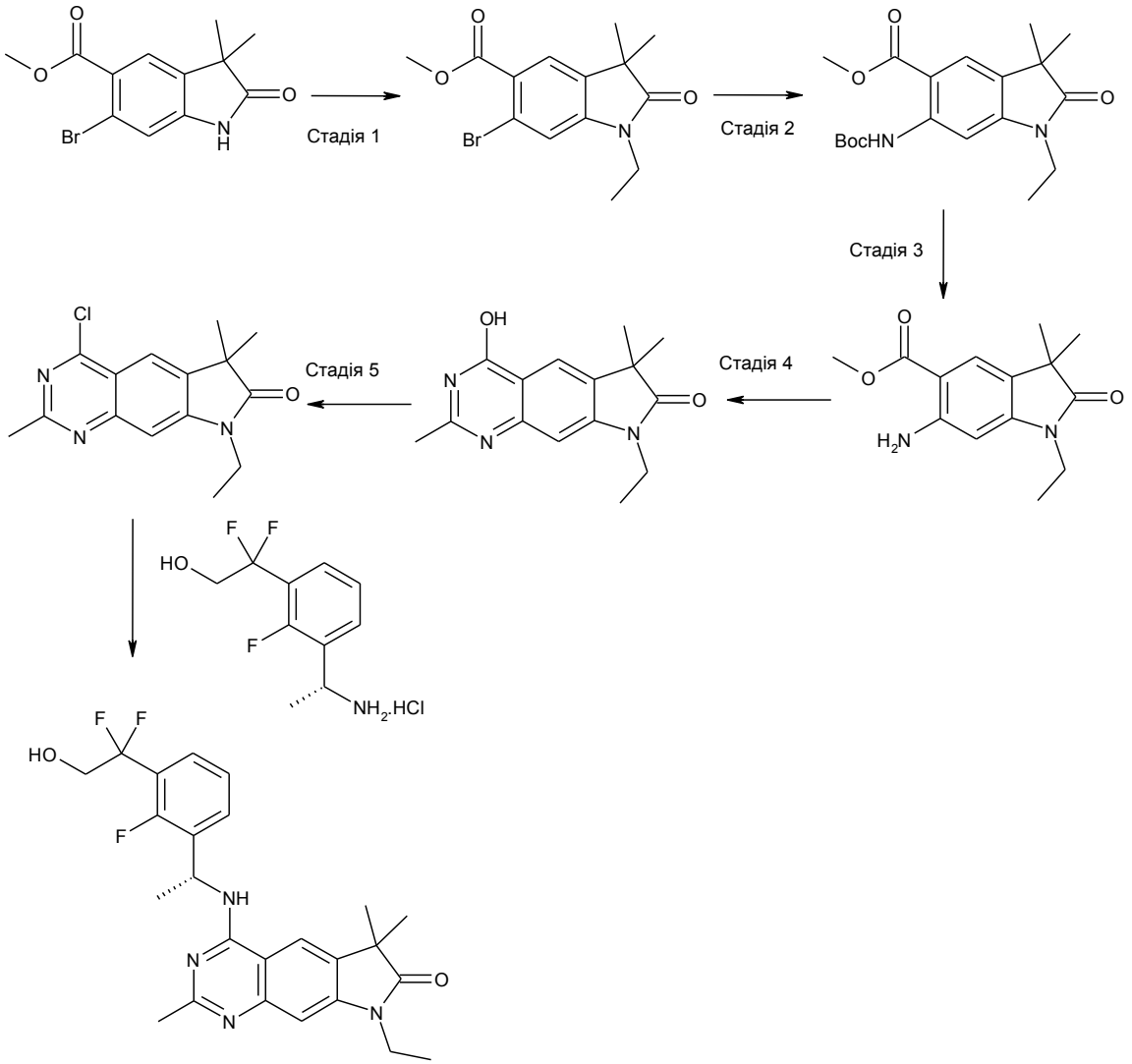


Указану в заголовку сполуку одержували шляхом реакції проміжної сполуки стадії 2 і гідрохлориду (R)-1-(3-(1-аміноетил)-2-фторфеніл)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-олу (стадія 6а прикладу 4) шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 10 прикладу 71 (0,012 г, вихід 14,17 %).

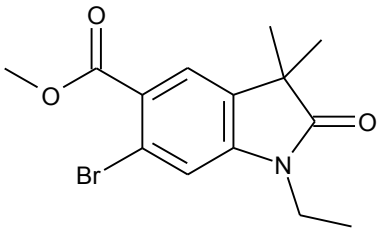
MS(ES+) маса/заряд = 515,2 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,36 (s, 1H), 8,17 (d, J=6,7 Гц, 1H), 7,59-7,51 (m, 1H), 7,33-7,25 (m, 1H), 7,22-7,14 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,78-5,70 (m, 1H), 5,31 (s, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,84-2,74 (m, 1H), 1,60 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,43-1,36 (m, 6H), 1,24, (s, 3H), 1,20 (s, 3H) 1,12 (d, J=6,9 Гц, 3H), 1,02 (d, J=6,8 Гц, 3H).

Приклад 101. (R)-4-((1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідроксиетил)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8-етил-2,6,6-триметил-6,8-дигідро-7H-піроло[3,2-g]хіназолін-7-он (сполука 88)



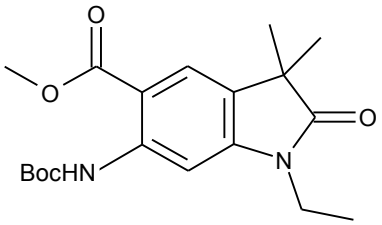
Стадія 1. Метил-6-бром-1-етил-3,3-диметил-2-оксоіндолін-5-карбоксилат



У перемішуваний розчин метил-6-бром-3,3-диметил-2-оксоіндолін-5-карбоксилату стадії 4 прикладу 93 (0,5 г, 1,67 ммоль) у DMF (10,0 мл) додавали K_2CO_3 (0,29 г, 2,09 ммоль) та етилйодид (0,15 мл, 1,84 ммоль) при 0 °C. Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 15 год. Реакційну суміш розбавляли льодяною водою й екстрагували етилацетатом (2x25,0 мл). Органічний шар відокремлювали, висушували над безводним Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі з одержанням неочищеної твердої речовини, яку очищали за допомогою флеш-хроматографії із використанням 50 % етилацетат-н-гексан з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,5 г, вихід 91 %).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,83 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,74 (q, J=7,1 Гц, 2H), 1,29 (s, 6H), 1,13 (t, J=7,1 Гц, 3H).

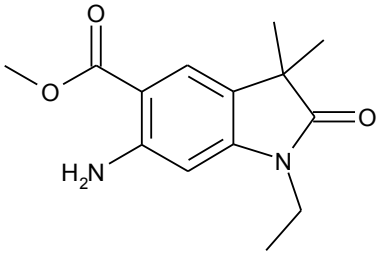
Стадія 2. Метил-6-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-1-етил-3,3-диметил-2-оксоіндолін-5-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 1 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 6 прикладу 71 (0,31 г, вихід 55,8 %).

MS(ES+) маса/заряд = 348,34 (M+1).

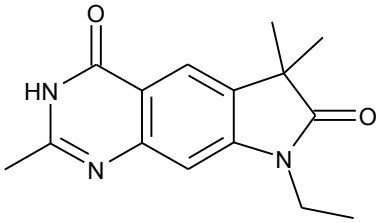
Стадія 3. Метил-6-аміно-1-етил-3,3-диметил-2-оксоіндолін-5-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 2 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 7 прикладу 71 (0,22 г, вихід 86 %).

MS(ES+) маса/заряд = 231,39 (M+1).

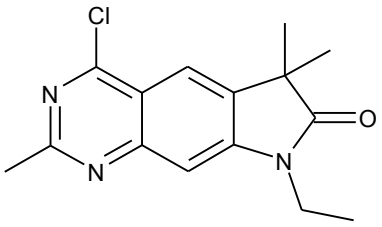
Стадія 4. 8-Етил-2,6,6-триметил-3H-піроло[3,2-g]хіназолін-4,7(6H,8H)-діон



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 3 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 8 прикладу 71 (0,20 г, вихід 73,4 %).

MS(ES+) маса/заряд = 272,27 (M+1).

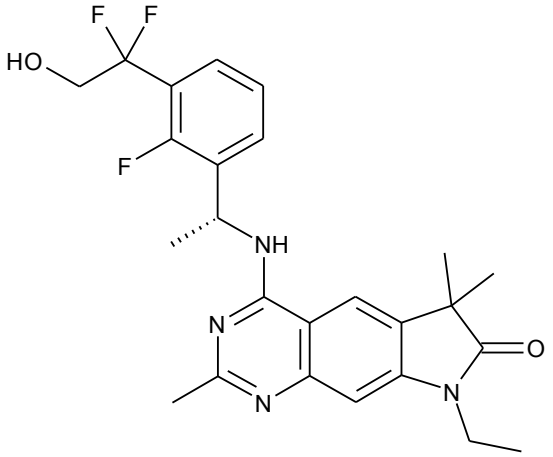
Стадія 5. 4-Хлор-8-етил-2,6,6-триметил-6H-піроло[3,2-g]хіназолін-7(8H)-он



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 4 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 9 прикладу 71 (0,14 г, вихід 87 %).

MS(ES+) маса/заряд = 289,21 (M+1).

Стадія 6. (R)-4-((1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідроксиетил)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8-етил-2,6,6-триметил-6,8-дигідро-7H-піроло[3,2-g]хіназолін-7-он (сполука 88)

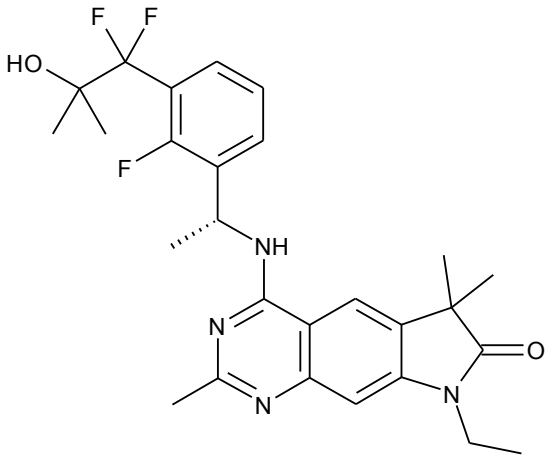


Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 5 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 10 прикладу 10 (0,014 г, вихід 13 %).

MS(ES+) маса/заряд = 473,23 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,37 (s, 1H), 8,30-8,18 (m, 1H), 7,69-7,61 (m, 1H), 7,46-7,41 (m, 1H), 7,29-7,23 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,87-5,75 (m, 1H), 5,75-5,67 (m, 1H), 3,95 (t, J=14,3 Гц, 2H), 3,78 (q, J=7,1 Гц, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,60 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,40-1,37 (m, 6H) 1,18 (t, J=7,1 Гц, 3H).

Приклад 102. Одержання (R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8-етил-2,6,6-триметил-6H-піроло[3,2-g]хіназолін-7(8H)-ону (сполука 89)

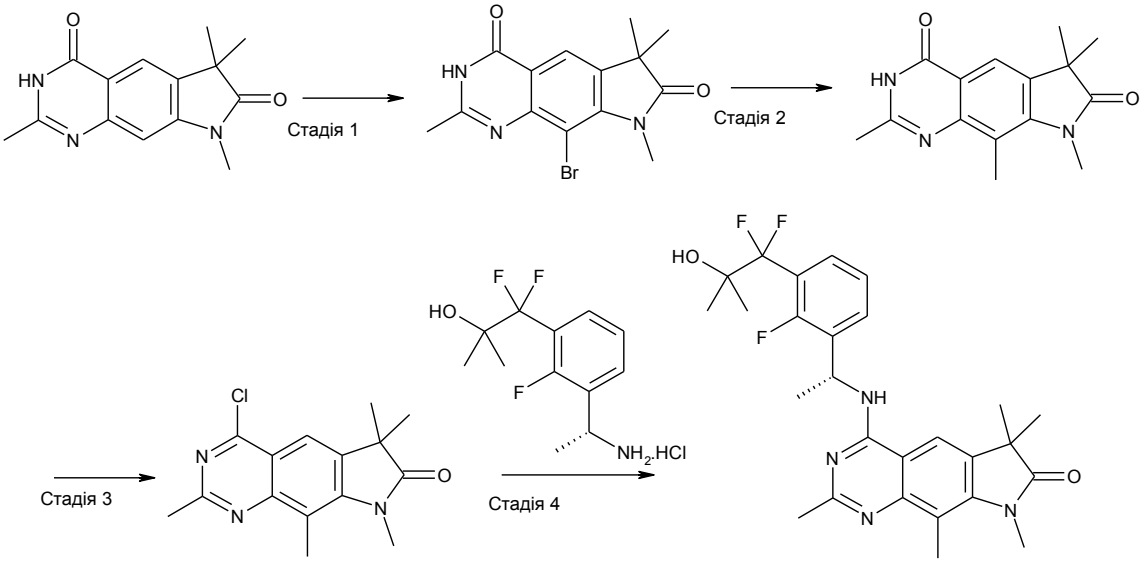


Указану в заголовку сполуку одержували за допомогою реакції проміжної сполуки стадії 5 прикладу 101 і гідрохлориду (R)-1-(3-(1-аміноетил)-2-фторфеніл)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-олу (стадія 6а прикладу 4) шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 10 прикладу 71 (0,007 г, вихід 5,79 %).

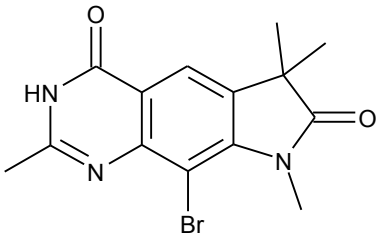
MS(ES+) маса/заряд = 501,19 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,40 (s, 1H), 7,68-7,57 (m, 1H), 7,36-7,27 (m, 1H), 7,28-7,20 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,89-5,74 (m, 1H), 5,34 (s, 1H), 3,83-3,72 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,60 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,40-1,37 (m, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,22-1,18 (m, 3H).

Приклад 103. (R)-4-((1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,6,8,9-пентаметил-6,8-дигідро-7H-піроло[3,2-g]хіназолін-7-он (сполука 90)



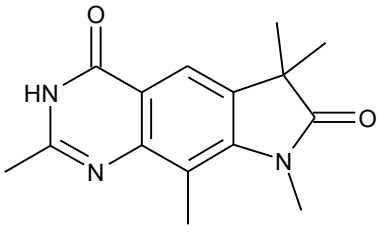
Стадія 1. 9-Бром-2,6,6,8-тетраметил-6,8-дигідро-3H-піроло[3,2-g]хіназолін-4,7-діон



У перемішуваний розчин 2,6,6,8-тетраметил-6,8-дигідро-3H-піроло[3,2-g]хіназолін-4,7-діону (0,180 г, 0,700 ммоль) (стадія 8 прикладу 93) у хлороформі (10,0 мл) додавали NBS (0,149 г, 0,840 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 50-55°C протягом 4,5 год. Реакційну суміш розбавляли за допомогою DCM (20,0 мл) та промивали водою (20,0 мл), сольовим розчином (20,0 мл) і висушували над безводним Na_2SO_4. Розчинник випарювали за зниженого тиску і неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії в градієнті DCM-MeOH з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,165 г, 70,2 %).

MS(ES+) маса/заряд = 336,1 (M+).

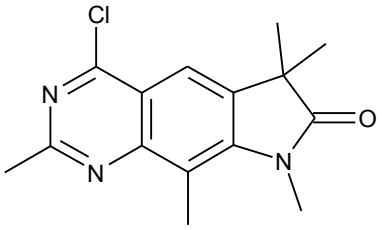
Стадія 2. 2,6,6,8,9-Пентаметил-6,8-дигідро-3H-піроло[3,2-g]хіназолін-4,7-діон



Перемішуваний розчин 9-бром-2,6,6,8-тетраметил-6,8-дигідро-3H-піроло[3,2-g]хіназолін-4,7-діону (стадія 1, 0,165 г, 0,491 ммоль) і метилборонової кислоти (0,123 г, 2,061 ммоль) в 1,4-діоксані (10,0 мл) дегазували газом N_2 протягом 15 хв. Додавали комплекс $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (0,040 г, 0,049 ммоль) і Na_2CO_3 (0,218 г, 2,061 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 105 °C протягом 30 год. Реакційну масу розбавляли за допомогою DCM (10,0 мл) і фільтрували через шар целіту. Фільтрат промивали водою (10,0 мл), сольовим розчином (10,0 мл), висушували над безводним Na_2SO_4. Розчинник випарювали і залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,082 г, 61,6 %).

MS(ES+) маса/заряд = 272,2 (M+1).

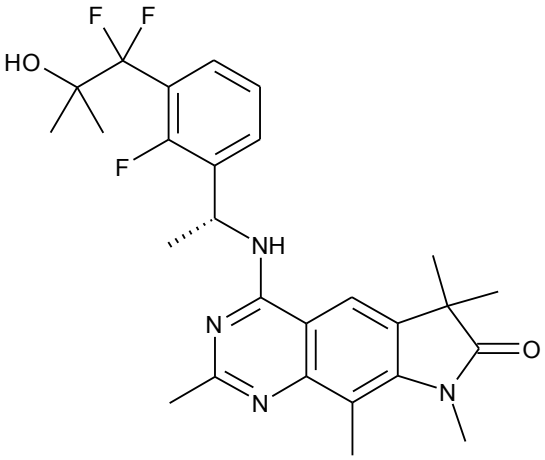
Стадія 3. 4-Хлор-2,6,6,8,9-пентаметил-6,8-дигідро-7H-піроло[3,2-g]хіназолін-7-он



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 2 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 9 прикладу 71 (0,060 г, вихід 80 %).

MS(ES+) маса/заряд = 289,65 $(M)^+$.

Стадія 4. (R)-4-((1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,6,8,9-пентаметил-6,8-дигідро-7H-піроло[3,2-g]хіназолін-7-он (сполука 90)

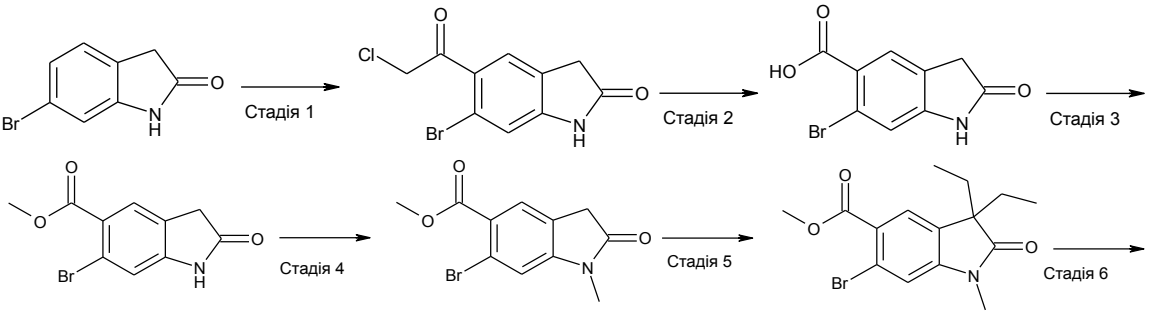


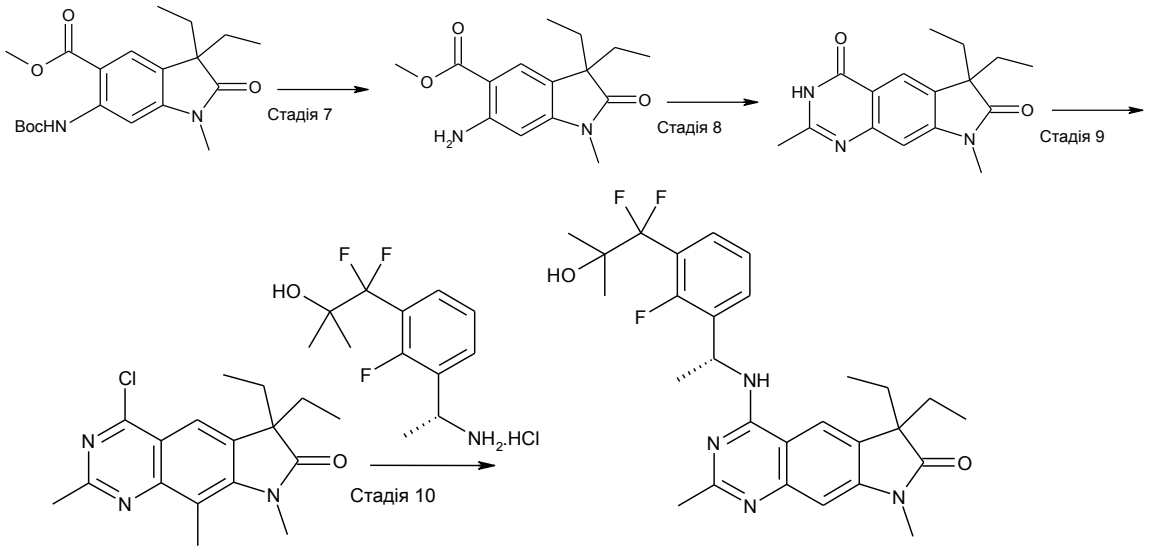
Указану в заголовку сполуку одержували за допомогою реакції проміжної сполуки стадії 3 і гідрохлориду (R)-1-(3-(1-аміноетил)-2-фторфеніл)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-олу (стадія 6а прикладу 4) шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 10 прикладу 71 (0,14 г, вихід 47 %).

MS(ES+) маса/заряд = 501,1 (M+1).

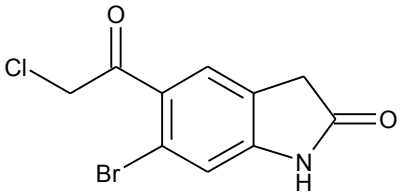
^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,23 (s, 1H), 8,13-8,06 (m, 1H), 7,64-7,55 (m, 1H), 7,35-7,26 (m, 1H), 7,26-7,17 (m, 1H), 5,84-5,77 (m, 1H), 5,33 (s, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,59 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,21 (s, 3H).

Приклад 104. (R)-4-((1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-6,6-діетил-2,8-диметил-6,8-дигідро-7H-піроло[3,2-g]хіназолін-7-он (сполука 91)





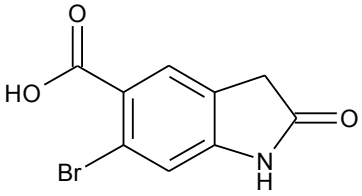
Стадія 1. 6-Бром-5-(2-хлорацетил)індолін-2-он



Указану в заголовку сполуку одержували з 6-броміндолін-2-ону шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 2 прикладу 71 (38 г, вихід 93 %).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,80 (s, 1H), 7,71 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,10 (s, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,53 (s, 2H).

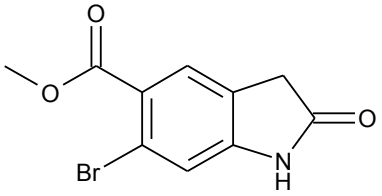
Стадія 2. 6-Бром-2-оксоіндолін-5-карбонова кислота



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 1 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 3 прикладу 71 (27 г, вихід 80 %).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,93 (s, 1H), 10,74 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 3,51 (s, 2H).

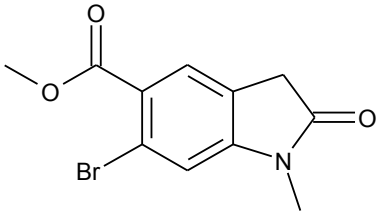
Стадія 3. Метил-6-бром-2-оксоіндолін-5-карбоксилат (10716-209)



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 2 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 4 прикладу 71 (20 г, вихід 72 %).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,77 (s, 1H), 7,69 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,09 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,52 (s, 2H).

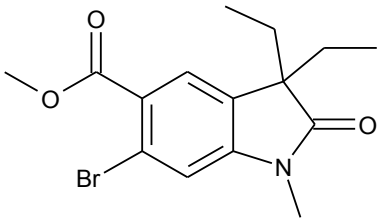
Стадія 4. Метил-6-бром-1-метил-2-оксоіндолін-5-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 3 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 5 прикладу 71 (2,0 г, вихід 76 %).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,71 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,58 (s, 2H), 3,15 (s, 3H).

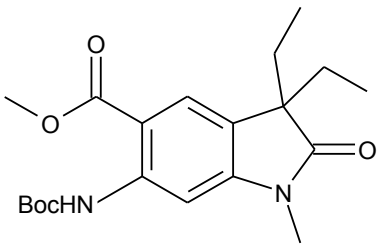
Стадія 5. Метил-6-бром-3,3-діетил-1-метил-2-оксоіндолін-5-карбоксилат



У перемішуваний розчин метил-6-бром-1-метил-2-оксоіндолін-5-карбоксилату (0,54 г, 1,901 ммоль) і етилйодиду (0,338 мл, 4,18 ммоль) у DMF (15,0 мл) додавали частинами гідрид натрію (0,19 г, 4,75 ммоль) при -10 °C. Реакційну суміш перемішували за тієї самої температури протягом 1 год. та розбавляли водою. Водний шар екстрагували етилацетатом (2x20,0 мл) й об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, висушували над безводним Na_2S0_4 і випарювали у вакуумі з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії в градієнті н-гексан-етилацетат з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,55 г, 85 %).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,74 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 1,92-1,69 (m, 4H), 0,52-0,37 (m, 6H).

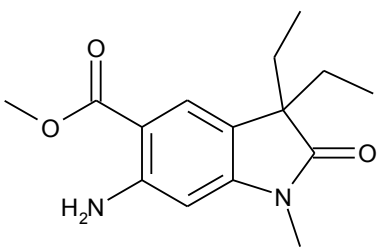
Стадія 6. Метил-6-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-3,3-діетил-1-метил-2-оксоіндолін-5-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 5 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 6 прикладу 71 (0,450 г, вихід 58,1 %).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,67 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 1,86-1,69 (m, 4H), 1,51 (s, 9H), 0,51-0,42 (m, 6H).

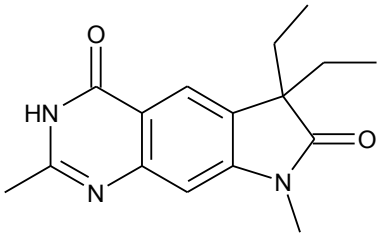
Стадія 7. Метил-6-аміно-3,3-діетил-1-метил-2-оксоіндолін-5-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 6 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 7 прикладу 71 (0,300 г, вихід 91 %).

MS(ES+) маса/заряд = 277,21 (M+1).

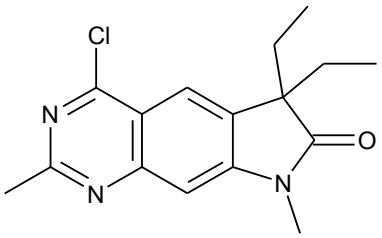
Стадія 8. 6,6-Діетил-2,8-диметил-6,8-дигідро-3H-піроло[3,2-g]хіназолін-4,7-діон



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 7 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 8 прикладу 71 (0,150 г, вихід 97 %).

MS(ES+) маса/заряд = 286,0 (M+1).

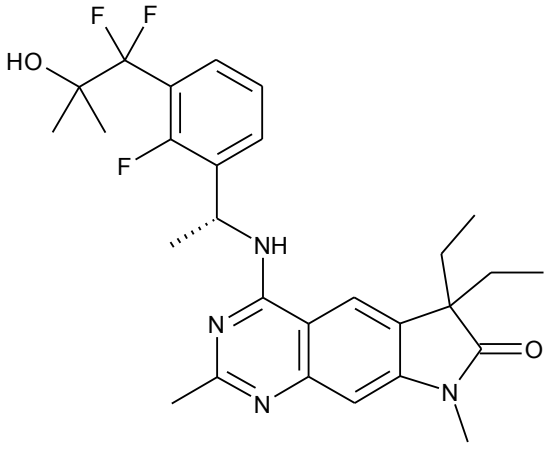
Стадія 9. 4-Хлор-6,6-діетил-2,8-диметил-6,8-дигідро-7H-піроло[3,2-g]хіназолін-7-он



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 8 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 9 прикладу 71 (вихід 94 %).

MS(ES+) маса/заряд = 304,2 (M+1).

Стадія 10. (R)-4-((1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-6,6-діетил-2,8-диметил-6,8-дигідро-7H-піроло[3,2-g]хіназолін-7-он (сполука 91)

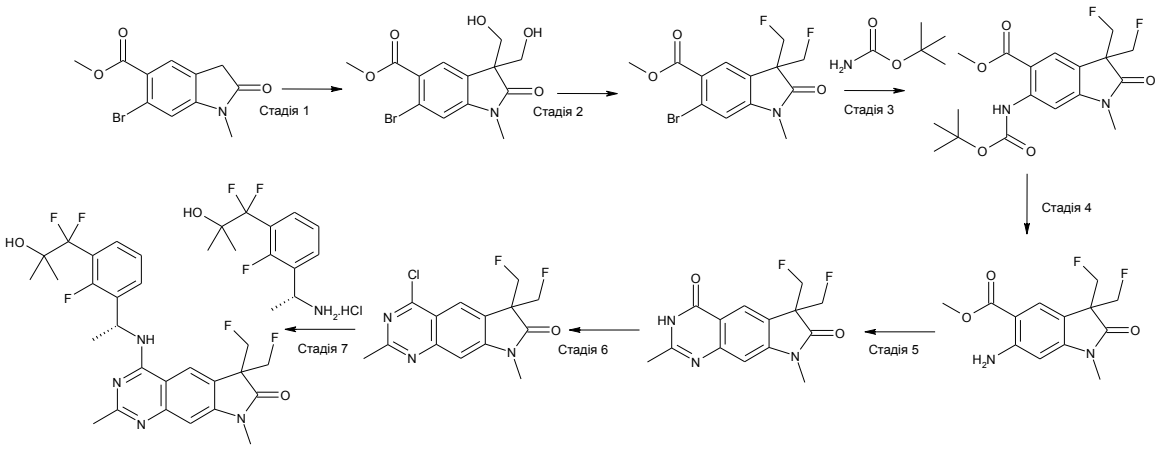


Указану в заголовку сполуку одержували за допомогою реакції проміжної сполуки стадії 9 і гідрохлориду (R)-1-(3-(1-аміноетил)-2-фторфеніл)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-олу (стадія 6а прикладу 4) шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 10 прикладу 71 (0,030 г, вихід 11,81 %).

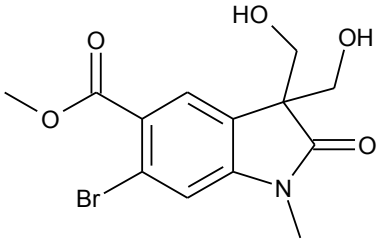
MS(ES+) маса/заряд = 514,19 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,25 (s, 1H), 8,18 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,66-7,57 (m, 1H), 7,36-7,18 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 5,83-5,77 (m, 1H), 5,33 (s, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,94-1,79 (m, 4H), 1,59 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 0,58-0,48 (m, 6H).

Приклад 105. Одержання (R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-6,6-біс(фторметил)-2,8-диметил-6,8-дигідро-7H-піроло[3,2-g]хіназолін-7-ону (сполука 92)



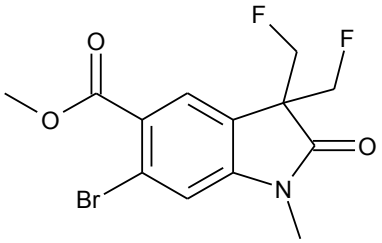
Стадія 1. Метил-6-бром-3,3-біс(гідроксиметил)-1-метил-2-оксоіндолін-5-карбоксилат



У суспензію метил-6-бром-1-метил-2-оксоіндолін-5-карбоксилату (стадія 4 прикладу 104, 0,30 г, 1,056 ммоль) і Na_2CO_3 (0,022 г, 0,211 ммоль) в 1,4-діоксані (5,0 мл) додавали розчин формальдегіду (водний 37 %, 0,5 мл), і реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 18 год., і реакційну суміш фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі та залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії в градієнті гексан-етилацетат з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,25 г, вихід 68,8 %).

MS(ES+) маса/заряд = 346,28 (M+2).

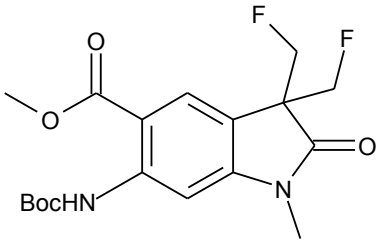
Стадія 2. Метил-6-бром-3,3-біс(фторметил)-1-метил-2-оксоіндолін-5-карбоксилат



У перемішуваний розчин метил-6-бром-3,3-біс(гідроксиметил)-1-метил-2-оксоіндолін-5-карбоксилату (0,20 г, 0,581 ммоль) у DCM (5,0 мл) повільно додавали DAST (0,384 мл, 2,91 ммоль) при -78 °C і потім його перемішували за кімнатної температури протягом 18 год. Реакційну суміш гасили льодяною водою та її екстрагували за допомогою DCM (50,0 млх2). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином (50,0 мл), висушували над безводним Na_2SO_4 і концентрували за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,1 г, вихід 49,4 %).

MS(ES+) маса/заряд = 348,28 (M+).

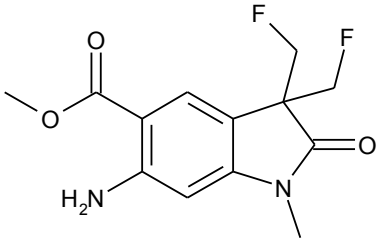
Стадія 3. Метил-6-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-3,3-біс(фторметил)-1-метил-2-оксоіндолін-5-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 2 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 6 прикладу 71 (0,080 г, вихід 72,5 %).

MS(ES+) маса/заряд = 285,21 (M-100), 384,54 (M+).

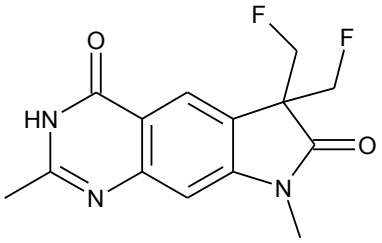
Стадія 4. Метил-6-аміно-3,3-біс(фторметил)-1-метил-2-оксоіндолін-5-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 3 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 7 прикладу 71 (0,060 г, вихід 90 %).

MS(ES+) маса/заряд = 285,21 (M+1).

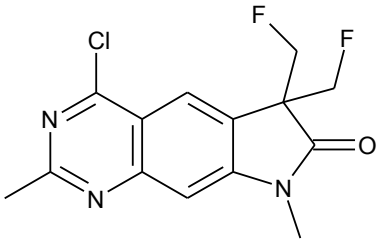
Стадія 5. 6,6-Біс(фторметил)-2,8-диметил-6,8-дигідро-3H-піроло[3,2-g]хіназолін-4,7-діон



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 4 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 8 прикладу 71 (0,015 г, вихід 91 %).

MS(ES+) маса/заряд = 294,21 (M+1).

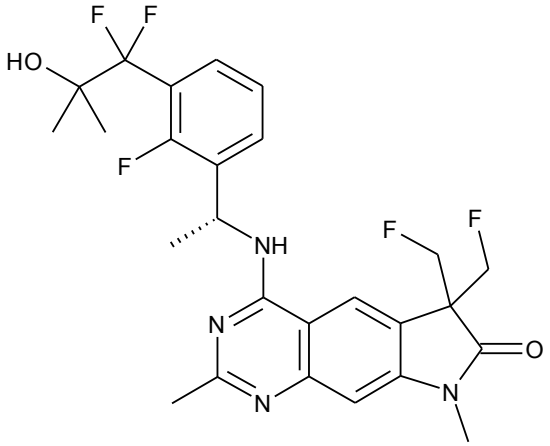
Стадія 6. 4-Хлор-6,6-біс(фторметил)-2,8-диметил-6,8-дигідро-7H-піроло[3,2-g]хіназолін-7-он



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 5 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 9 прикладу 71 (0,015 г, вихід 94 %).

MS(ES+) маса/заряд = 312,15 (M+1).

Стадія 7. (R)-4-((1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-6,6-біс(фторметил)-2,8-диметил-6,8-дигідро-7H-піроло[3,2-g]хіназолін-7-он (сполука 92)

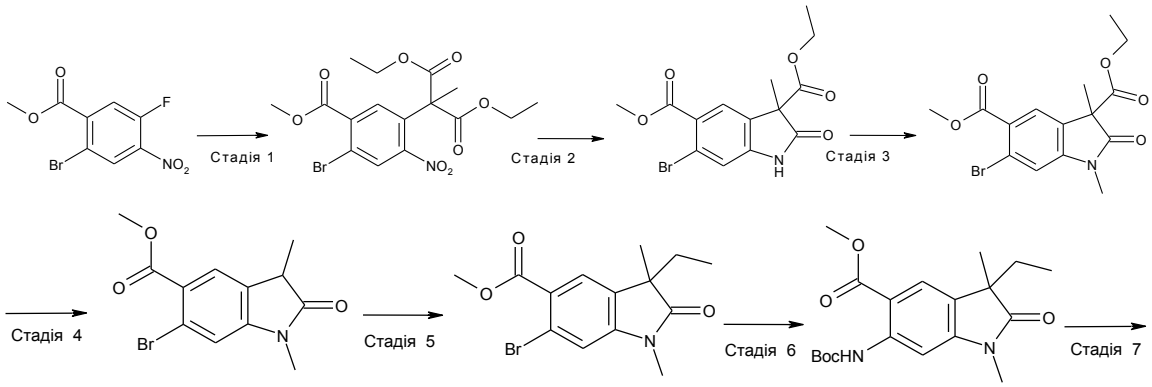


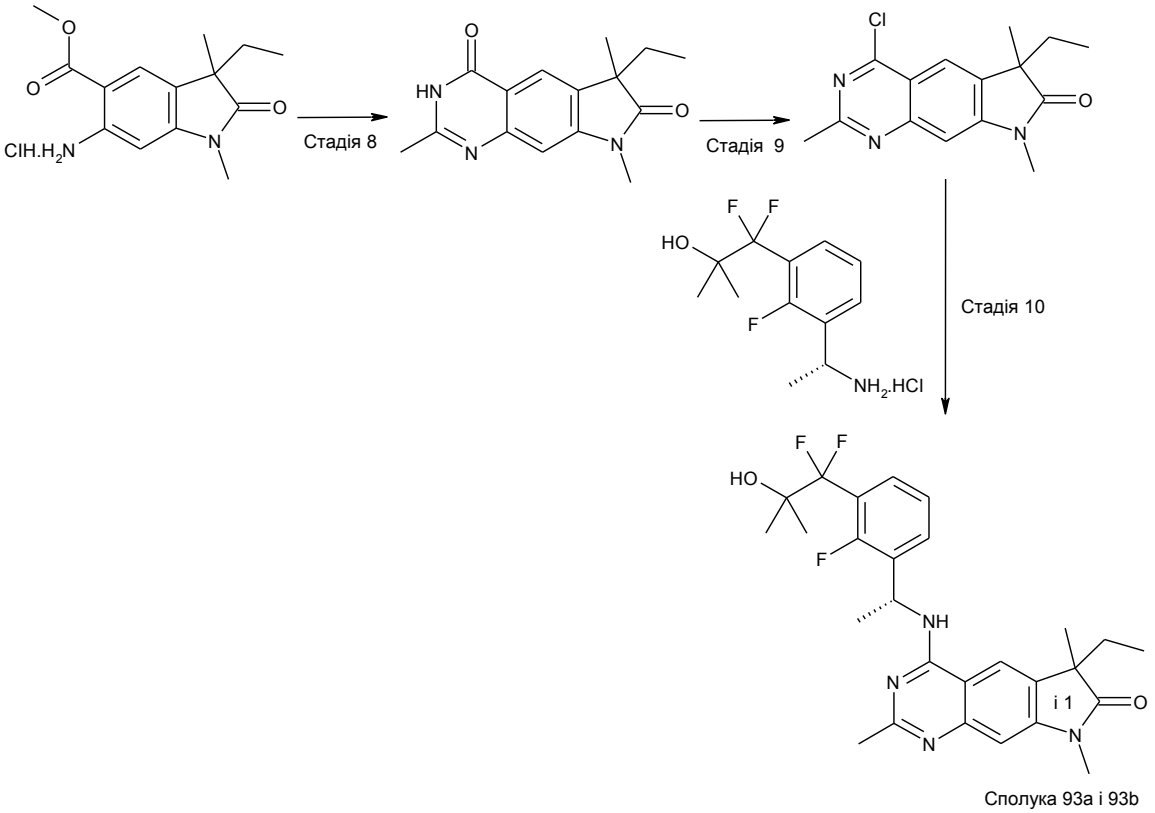
Указану в заголовку сполуку одержували за допомогою реакції проміжної сполуки стадії 6 і гідрохлориду (R)-1-(3-(1-аміноетил)-2-фторфеніл)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-олу (стадія 6а прикладу 4) шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 10 прикладу 71 (0,010 г, вихід 11,93 %).

MS(ES+) маса/заряд = 523,32 (M+1).

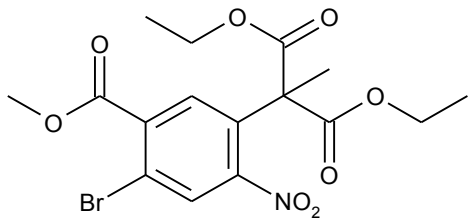
^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,51 (s, 1H), 8,32 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,65-7,58 (m, 1H), 7,36-7,29 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 5,83-5,78 (m, 1H), 5,34 (s, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,79 (s, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,59 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,22 (s, 3H).

Приклад 106. Одержання (R&S)-4-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-6-етил-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7H-піроло[3,2-g]хіназолін-7-ону (сполука 93a і сполука 93b)





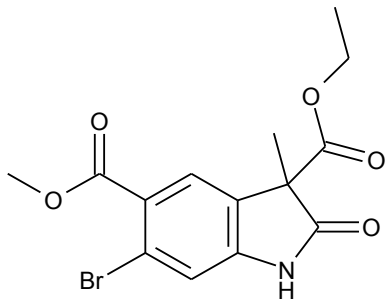
Стадія 1. Діетил-2-(4-бром-5-(метоксикарбоніл)-2-нітрофеніл)-2-метилмалонат



Указану в заголовку сполуку одержували з комерційно доступного метил-2-бром-5-фтор-4-нітробензоату шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 1 прикладу 76 (3,7 г, вихід 47,6 %).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,31 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 4,31-4,21 (m, 4H), 4,00 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,30-1,20 (m, 6H).

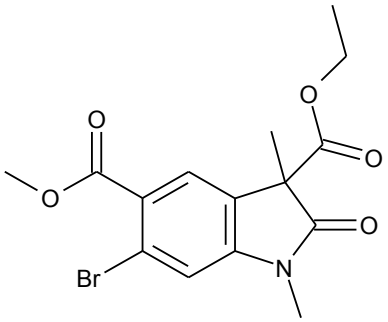
Стадія 2. 3-Етил-5-метил-6-бром-3-метил-2-оксоіндолін-3,5-дикарбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 1 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 4 прикладу 76 (2,6 г, вихід 85 %).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,13 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 4,20-4,02 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,07 (t, J=7,1 Гц, 3H).

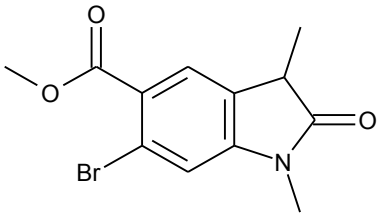
Стадія 3. 3-Етил-5-метил-6-бром-1,3-диметил-2-оксоіндолін-3,5-дикарбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 2 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 5 прикладу 71 (1,1 г, вихід 81 %).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,73 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 4,18-3,98 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 1,07 (t, J=7,1 Гц, 3H).

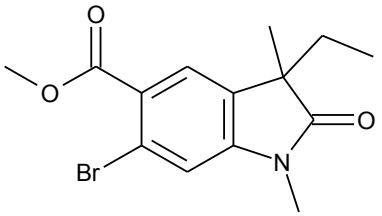
Стадія 4. Метил-6-бром-1,3-диметил-2-оксоіндолін-5-карбоксилат



У перемішуваний розчин 3-етил-5-метил-6-бром-1,3-диметил-2-оксоіндолін-3,5-дикарбоксилату (стадія 3) (3,0 г, 8,10 ммоль) у TFA (6,24 мл, 81,0 ммоль) додавали H_2SO_4 (30 % водн., 14,40 мл, 81 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 60 °C протягом 6 год. Реакційну суміш виливали в льодяну воду й екстрагували етилацетатом (2x150,0 мл). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином (60,0 мл), висушували над безводним Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії з використанням градієнта етилацетат-н-гексан з одержанням указаної в заголовку сполуки (2,3 г, 95 %).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,76 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,40 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,60-3,48 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 1,36 (d, J=7,6 Гц, 3H).

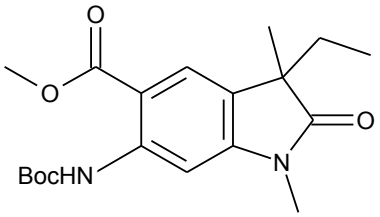
Стадія 5. Метил-6-бром-3-етил-1,3-диметил-2-оксоіндолін-5-карбоксилат



У перемішуваний розчин метил-6-бром-1,3-диметил-2-оксоіндолін-5-карбоксилату (0,40 г, 1,342 ммоль) (стадія 4) в DMF (5,0 мл) додавали NaH (0,064 г, 1,610 ммоль) із наступним додаванням етилйодиду (0,130 мл, 1,610 ммоль) при 0 °C. Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 30 хв. Реакційну суміш виливали в льодяну воду й екстрагували етилацетатом (2x150,0 мл). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином (60,0 мл), висушували над безводним Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії з використанням градієнта етилацетат-н-гексан з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,38 г, 87 %).

MS(ES+) маса/заряд = 367,28 (M+41).

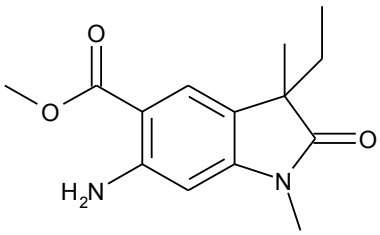
Стадія 6. Метил-6-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-3-етил-1,3-диметил-2-оксоіндолін-5-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 5 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 6 прикладу 71 (0,35 г, вихід 83 %).

MS(ES+) маса/заряд = 363,2 (M+1).

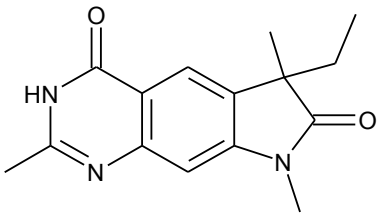
Стадія 7. Метил-6-аміно-3-етил-1,3-диметил-2-оксоіндолін-5-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 6 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 7 прикладу 71 (0,28 г, вихід 97 %).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,53 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 1,78-1,66 (m, 2H), 1,21 (s, 3H), 0,49 (t, J=7,3 Гц, 3H).

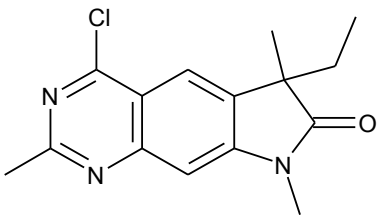
Стадія 8. 6-Етил-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-3H-піроло[3,2-g]хіназолін-4,7-діон



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 7 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 8 прикладу 71 (0,20 г, вихід 79 %).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,12 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,92-1,75 (m, 2H), 1,32 (s, 3H), 0,49 (t, J=7,4 Гц, 3H).

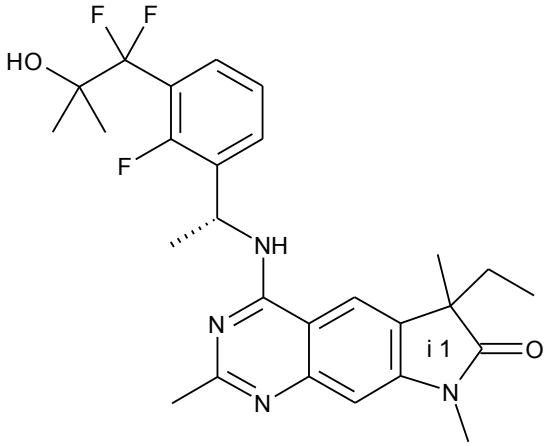
Стадія 9. 4-Хлор-6-етил-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7H-піроло[3,2-g]хіназолін-7-он



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 8 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 9 прикладу 71 (0,20 г, вихід 94 %).

MS(ES+) маса/заряд = 290,1 (M+1).

Стадія 10. (R&S)-4-(((R)-1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-6-етил-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7H-піроло[3,2-g]хіназолін-7-он



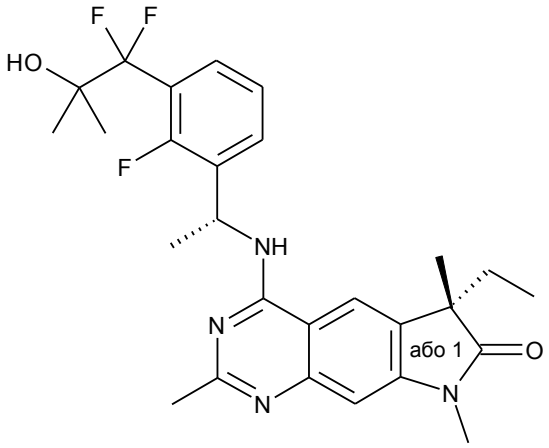
Указану в заголовку сполуку одержували за допомогою реакції проміжної сполуки стадії 9 і гідрохлориду (R)-1-(3-(1-аміноетил)-2-фторфеніл)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-олу (стадія 6а прикладу 4) шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 10 прикладу 71 (0,11 г, вихід 31 %).

MS(ES+) маса/заряд = 501,31 (M+1).

Цю сполуку додатково піддавали хіральній препаративній HPLC, два стереоізомери розділяли і характеризували наступним чином.

Спосіб хірального розділення: CHIRALPAK OX-H CRL-081HEX_0.1 %DEA_IPA-MEOH_80_20_B_A_1.2 ML _10MIN_264NM, 1,20 мл/хв.

Пік 1: (S/R)-4-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-6-етил-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7H-піроло[3,2-g]хіназолін-7-он (сполука 93a)

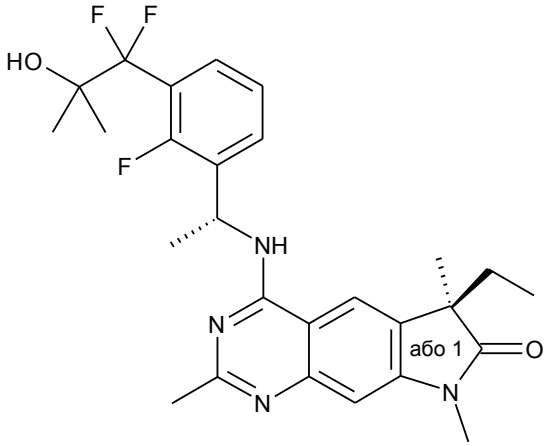


MS(ES+) маса/заряд = 501,31 (M+1).

t_{ret}(хв.) = 6,53.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,30 (s, 1H), 8,18 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,65-7,55 (m, 1H), 7,37-7,27 (m, 1H), 7,25-7,19 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,86-5,74 (m, 1H), 5,33 (s, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,94-1,79 (m, 2H), 1,59 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 0,54 (t, J=7,3 Гц, 3H).

Пік 2: (R/S)-4-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-6-етил-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7H-піроло[3,2-g]хіназолін-7-он (сполука 93b)

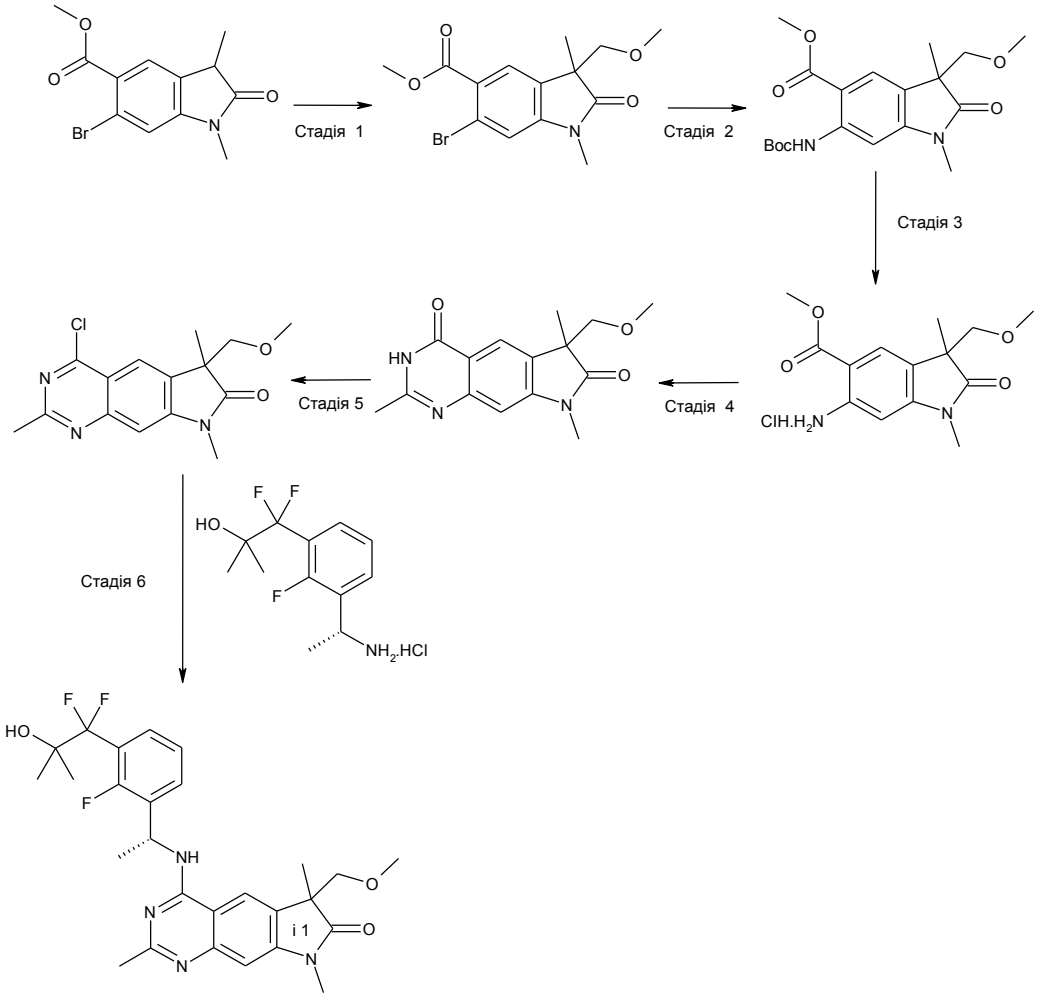


MS(ES+) маса/заряд = 501,31 (M+1).

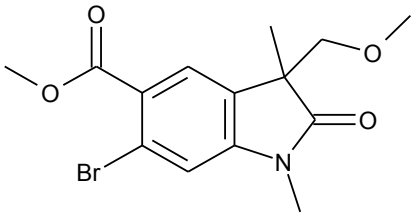
t_{ret}(хв.) = 7,70.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,30 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,67-7,58 (m, 1H), 7,34-7,29 (m, 1H), 7,27-7,20 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,84-5,74 (m, 1H), 5,33 (s, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,92-1,80 (m, 2H), 1,59 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 0,56 (t, J=7,3 Гц, 3H).

Приклад 107. Одержання (R&S)-4-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-6-(метоксиметил)-2,6,8-триметил-6H-піроло[3,2-g]хіназолін-7(8H)-ону (сполука 94)



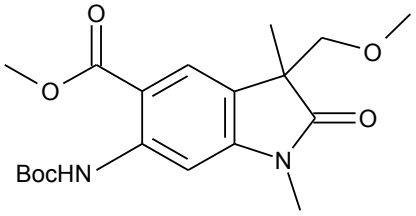
Стадія 1. Метил-6-бром-3-(метоксиметил)-1,3-диметил-2-оксоіндолін-5-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 4 прикладу 106 із застосуванням хлор(метокси)метану шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 7 прикладу 106 (0,22 г, вихід 63,9 %).

MS(ES+) маса/заряд = 342,22 (M+), 344,22 (M+2).

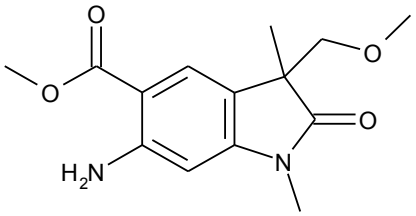
Стадія 2. Метил-6-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-3-(метоксиметил)-1,3-диметил-2-оксоіндолін-5-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 1 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 6 прикладу 71 (0,15 г, вихід 61,7 %).

MS(ES+) маса/заряд = 379,28 (M+1).

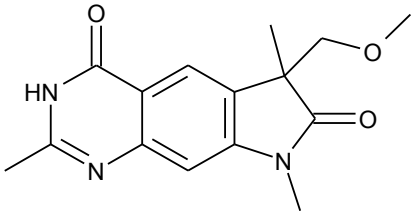
Стадія 3. Метил-6-аміно-3-(метоксиметил)-1,3-диметил-2-оксоіндолін-5-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 2 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 7 прикладу 71 (0,12 г, вихід 96 %).

MS(ES+) маса/заряд = 279,21 (M+1).

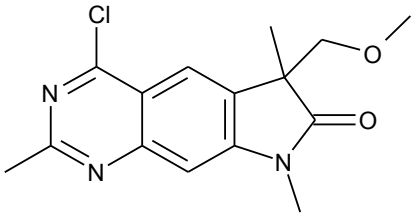
Стадія 4. 6-(Метоксиметил)-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-3H-піроло[3,2-g]хіназолін-4,7-діон



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 3 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 8 прикладу 71 (0,10 г, вихід 91 %).

MS(ES+) маса/заряд = 287,96 (M+1).

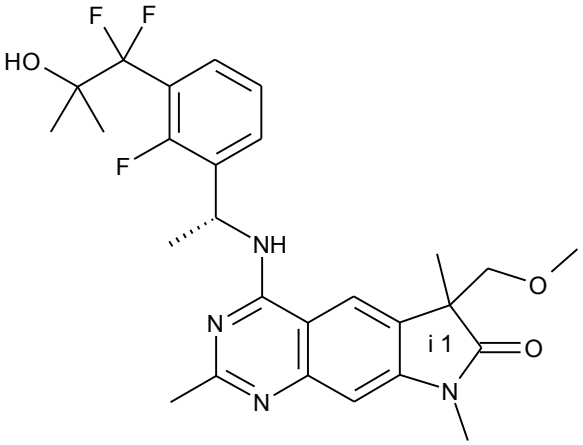
Стадія 5. 4-Хлор-6-(метоксиметил)-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7H-піроло[3,2-g]хіназолін-7-он



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 4 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 9 прикладу 71 (0,10 г, вихід 94 %).

MS(ES+) маса/заряд = 306,28 (M+1).

Стадія 6. 4-(((R)-1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-6-(метоксиметил)-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7H-піроло[3,2-g]хіназолін-7-он



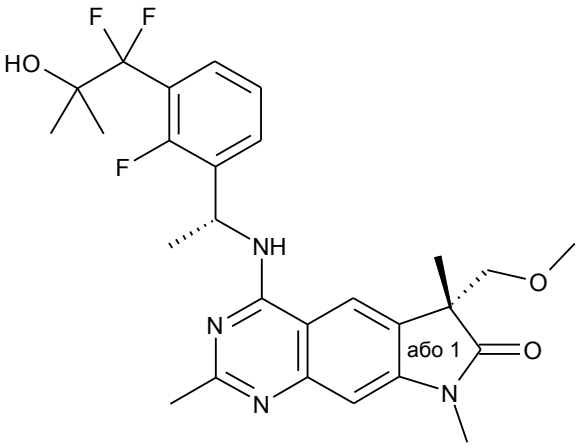
Указану в заголовку сполуку одержували за допомогою реакції проміжної сполуки стадії 5 і гідрохлориду (R)-1-(3-(1-аміноетил)-2-фторфеніл)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-олу (стадія 6а прикладу 4) шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 10 прикладу 71 (0,055 г, вихід 45 %).

MS(ES+) маса/заряд = 517,24 (M+1).

Очищену сполуку піддавали розділенню за допомогою хіральної колонки та два стереоізомери виділяли за допомогою хіральної препаративної HPLC.

Спосіб хірального розділення: CHIRALPAK OX-H CRL-081HEX_0.1 %DEA_IPA-MEOH_80_20_B_A_1.2 ML _10MIN_264NM, 1,20 мл/хв.

Пік 1: (R/S)-4-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-6-(метоксиметил)-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7H-піроло[3,2-g]хіназолін-7-он (сполука 94a)

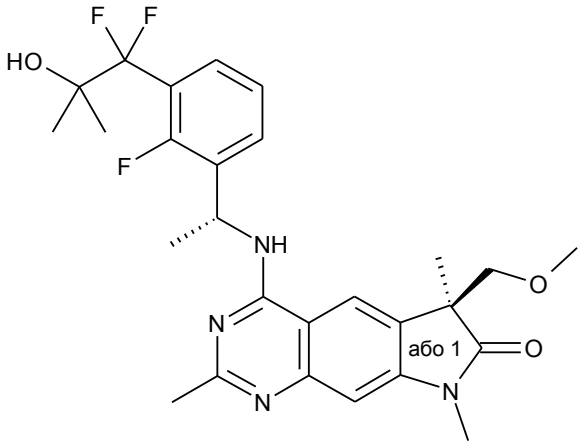


MS(ES+) маса/заряд = 517,07 (M+1).

Пік 1, t_{ret}(хв.) = 5,42.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,33 (s, 1H), 8,18 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,65-7,56 (m, 1H), 7,35-7,26 (m, 1H), 7,26-7,17 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,84-5,74 (m, 1H), 5,33 (s, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,60 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,21 (s, 3H).

Пік 2: (S/R)-4-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-6-(метоксиметил)-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7H-піроло[3,2-g]хіназолін-7-он (сполука 94b)

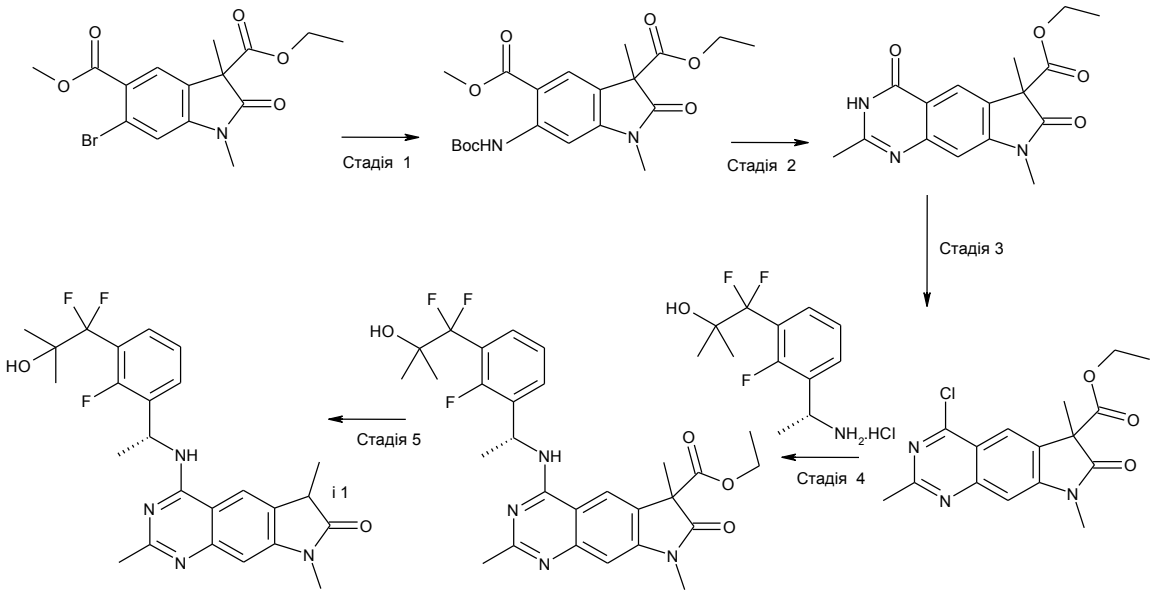


MS(ES+) маса/заряд = 517,24 (M+1).

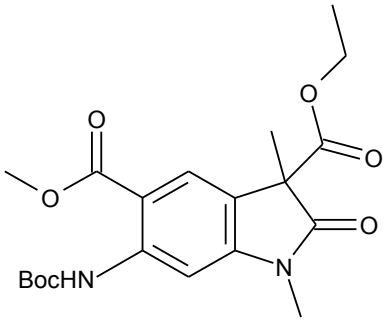
Пік 2, t_{ret}(хв.) = 5,92.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,32 (s, 1H), 8,16 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,65-7,60 (m, 1H), 7,35-7,29 (m, 1H), 7,26-7,21 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,83-5,77 (m, 1H), 5,33 (s, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,59 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,21 (s, 3H).

Приклад 108. Одержання (R&S)-4-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7H-піроло[3,2-g]хіназолін-7-ону (сполука 95)



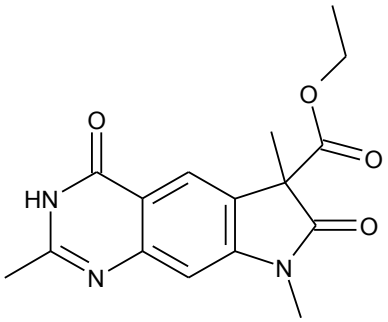
Стадія 1. 3-Етил-5-метил-6-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-1,3-диметил-2-оксоіндолін-3,5-дикарбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 3 прикладу 106 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 6 прикладу 71 (2,25 г, вихід 91 %).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,66 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 4,17-4,00 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 1,51 (s, 9H), 1,37 (s, 3H), 1,06 (t, J=7,1 Гц, 3H).

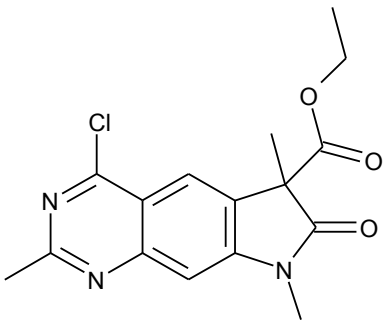
Стадія 2. Етил-2,6,8-триметил-4,7-діоксо-4,6,7,8-тетрагідро-3H-піроло[3,2-g]хіназолін-6-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 1 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 8 прикладу 71 (0,48 г, 30,9 %). У даному випадку захищену за допомогою Boc сполуку піддавали циклізації у кислотному середовищі.

MS(ES+) маса/заряд = 316,34 (M+1).

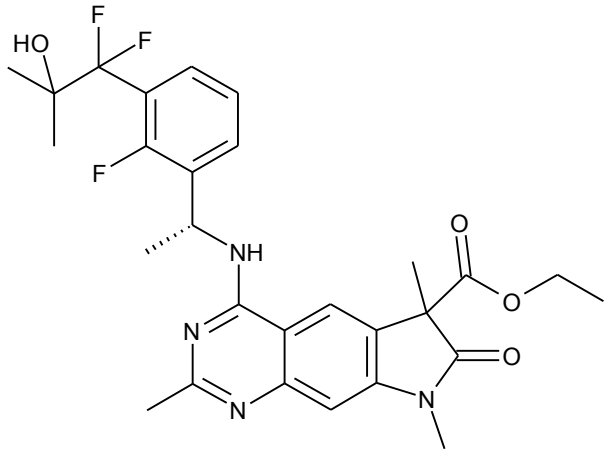
Стадія 3. Етил-4-хлор-2,6,8-триметил-7-оксо-7,8-дигідро-6H-піроло[3,2-g]хіназолін-6-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 2 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 9 прикладу 71 (0,172 г, 96 %).

MS(ES+) маса/заряд = 334,40 (M+1).

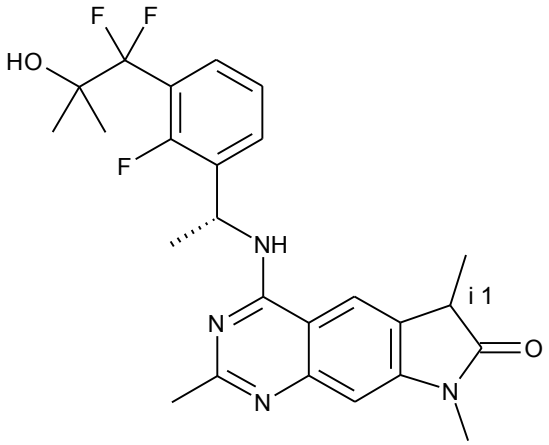
Стадія 4. Етил-4-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8-триметил-7-оксо-7,8-дигідро-6Н-піроло[3,2-g]хіназолін-6-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували за допомогою реакції проміжної сполуки стадії 3 і гідрохлориду (R)-1-(3-(1-аміноетил)-2-фторфеніл)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-олу (стадія 6а прикладу 4) шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 10 прикладу 71 (0,073 г, вихід 26,0 %).

MS(ES+) маса/заряд = 545,20 (M+1).

Стадія 5. (R&S)-4-(((R)-1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[3,2-g]хіназолін-7-он (сполука 95)

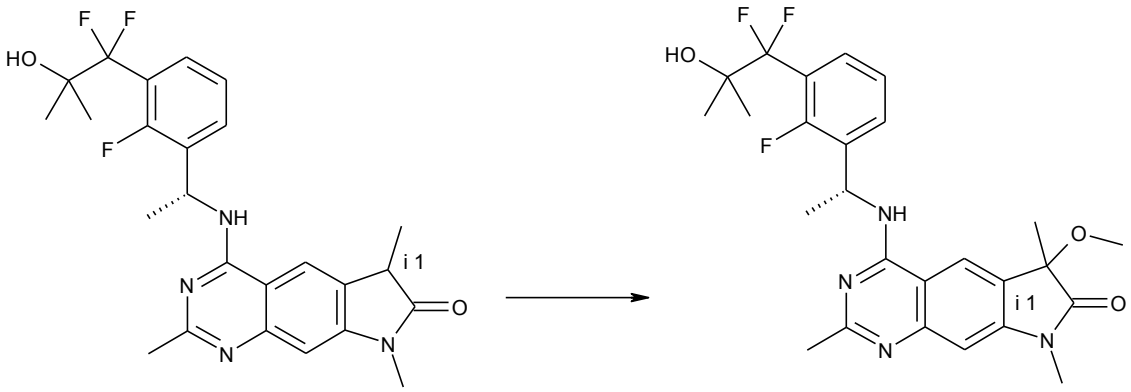


Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 4 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 4 прикладу 106 (0,080 г, 92 %)

MS(ES+) маса/заряд = 473,36 (M+1).

^{1}Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,33 (s, 1Н), 8,24-8,17 (m, 1Н), 7,65-7,56 (m, 1Н), 7,35-7,26 (m, 1Н), 7,26-7,16 (m, 1Н), 7,05 (s, 1Н), 5,87-5,77 (m, 1Н), 5,36-5,31 (m, 1Н), 3,70 (q, J=7,5 Гц, 1Н), 3,19 (s, 3Н), 2,32 (s, 3Н), 1,58 (d, J=7,0 Гц 3Н), 1,50-1,43 (m, 3Н), 1,24 (s, 3Н), 1,22 (s, 3Н).

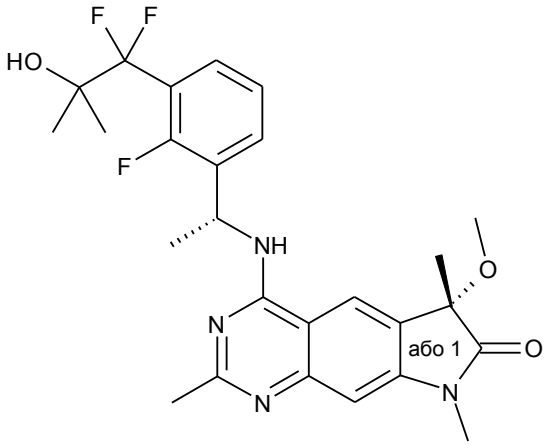
Приклад 109. (R&S)-4-(((R)-1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-6-метокси-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7H-піроло[3,2-g]хіназолін-7-он (сполука 96)



У перемішуваний розчин 4-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7H-піроло[3,2-g]хіназолін-7-ону, сполуки 95 (7,5 г, 15,87 ммоль), у MeOH (150,0 мл) додавали CAN (9,14 г, 34,9 ммоль) при 25 °C в інертній атмосфері. Реакційну суміш перемішували за тієї самої температури протягом 12 год. Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску з одержанням липкої сполуки, яку розчиняли в DCM (200,0 мл) і промивали водою (3x100,0 мл). Органічний шар відокремлювали, висушували над безводним Na_2SO_4 і концентрували з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC з одержанням указаної в заголовку сполуки у вигляді суміші діастереомерів.

Два діастереомери розділяли за допомогою хіральної препаративної HPLC.

Пік 1: (S/R)-4-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-6-метокси-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7H-піроло[3,2-g]хіназолін-7-он (0,60 г, вихід 7,52 %) (сполука 96a)

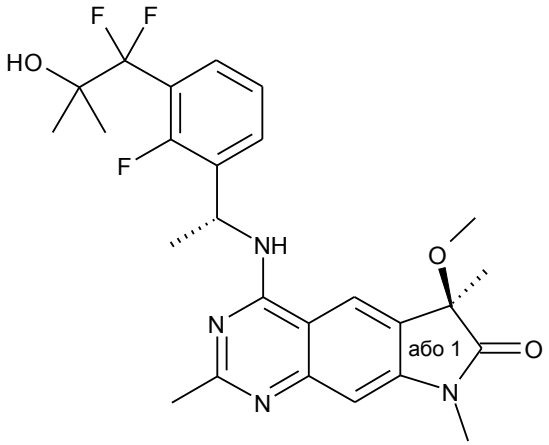


MS(ES+) маса/заряд = 503,43 (M+1).

RT: t_{ret}(хв.) = 9,96.

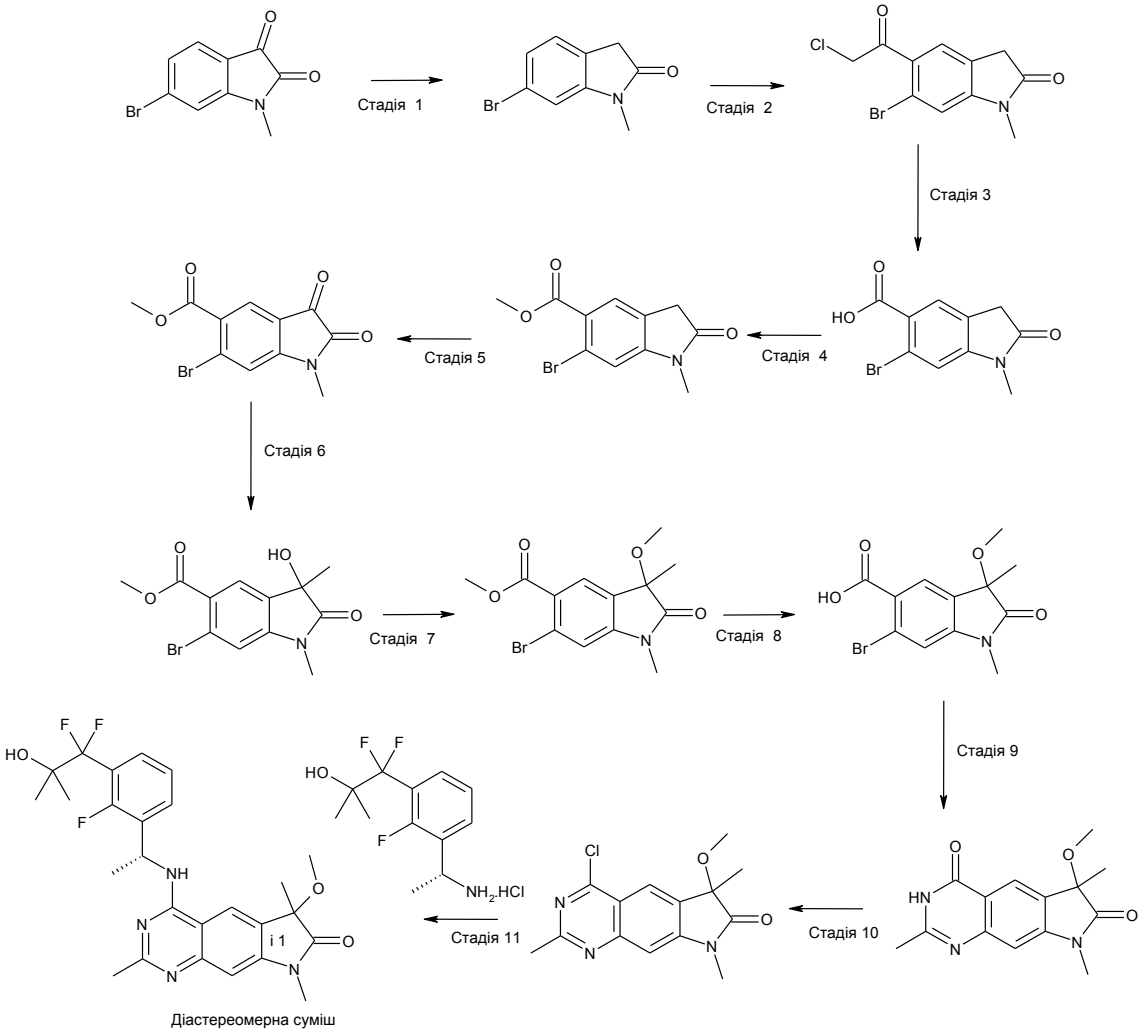
^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,46 (s, 1H), 8,38 (d, J=6,9 Гц, 1H), 7,65-7,56 (m, 1H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,27-7,19 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,82-5,77 (m, 1H), 5,33 (s, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,58 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,21 (s, 3H).

Пік 2: (R/S)-4-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-6-метокси-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[3,2-g]хіназолін-7-он (0,45 г, вихід 5,64 %)
(сполука 96b)

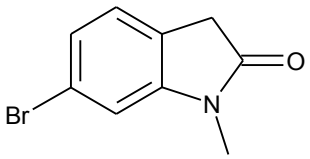


MS(ES+) маса/заряд = 503,43 (M+1).
RT: t_{ret}(хв.) = 10,61.
^{1}Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) 8,44 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,65-7,60 (m, 1H), 7,35-7,29 (m, 1H), 7,27-7,23 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,81-5,76 (m, 1H), 5,33 (s, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,58 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,23 (s, 3H).

Сполука 96a і 96b (приклад 109) також може бути одержана за допомогою наступного способу.

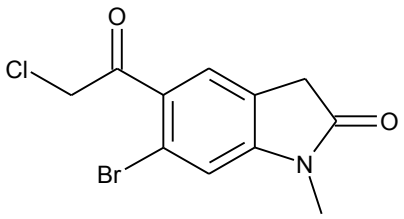


Стадія 1. 6-Бром-1-метиліндолін-2-он



Перемішувану суспензію 6-бром-1-метиліндолін-2,3-діону (4,30 г, 17,91 ммоль) і гідрату гідразину (11,54 мл, 233 ммоль) нагрівали при 125 °C протягом 4 год. У реакційну суміш додавали воду та екстрагували за допомогою DCM (2x50,0 мл). Об'єднаний органічний шар промивали водою, сольовим розчином, висушували над безводним Na_2SO_4 і концентрували за зниженого тиску з одержанням неочищеної суміші. Неочищену суміш очищали за допомогою флеш-хроматографії з 10 % етилацетат-н-гексаном з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,65 г, вихід 69,0 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини. MS(ES+) маса/заряд = 227,89 (M+1).

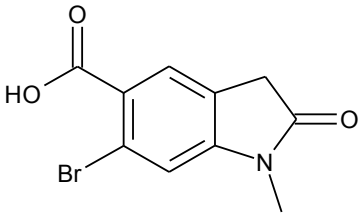
Стадія 2. 6-Бром-5-(2-хлорацетил)-1-метиліндолін-2-он



Указану в заголовку сполуку одержували зі стадії 1 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 2 прикладу 71 (3,0 г, вихід 64 %).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,73 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,15 (s, 3H).

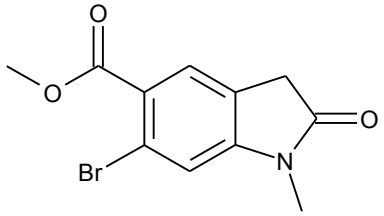
Стадія 3. 6-Бром-1-метил-2-оксоіндолін-5-карбонова кислота



Указану в заголовку сполуку одержували зі стадії 2 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 3 прикладу 71 (2,0 г, вихід 74,7 %).

MS(ES+) маса/заряд = 270,08 (M+1).

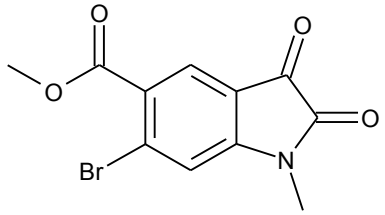
Стадія 4. Метил-6-бром-1-метил-2-оксоіндолін-5-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували зі стадії 3 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 4 прикладу 71 (0,27 г, вихід 36,7 %).

MS(ES+) маса/заряд = 284,21 (M+2).

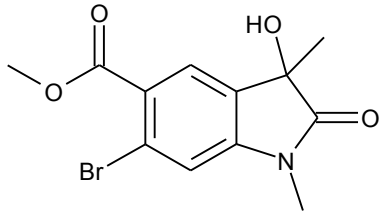
Стадія 5. Метил-6-бром-1-метил-2,3-діоксоіндолін-5-карбоксилат



Перемішану суспензію метил-6-бром-1-метил-2-оксоіндолін-5-карбоксилату (1,0 г, 3,52 ммоль) і діоксиду селену (0,98 г, 8,80 ммоль) у DMSO (5,0 мл) нагрівали при 50 °C протягом 1 год. У реакційну суміш додавали воду та осаджену тверду речовину фільтрували, промивали водою і висушували за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,90 г, вихід 86 %) у вигляді червоної твердої речовини.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,88 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,18 (s, 3H).

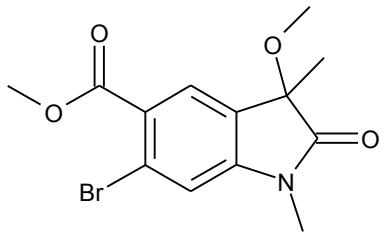
Стадія 6. Метил-6-бром-3-гідрокси-1,3-диметил-2-оксоіндолін-5-карбоксилат



У перемішуваний розчин метил-6-бром-1-метил-2,3-діоксоіндолін-5-карбоксилату (1 г, 3,35 ммоль) у DCM (25 мл) додавали диметилцинк (15,21 мл, 22,81 ммоль, 1,5 М розчин у толуолі) при 0 °C і його перемішували за кімнатної температури протягом 2 год. Контроль реакції виконували шляхом демонстрації за допомогою TLC завершення реакції. Реакційну суміш гасили насиченим розчином хлориду амонію і її екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом натрію і концентрували за зниженого тиску з одержанням неочищеного продукту. Його очищали за допомогою колонкової хроматографії з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,9 г, вихід 85 %).

MS(ES+) маса/заряд = 314,28 (M+1).

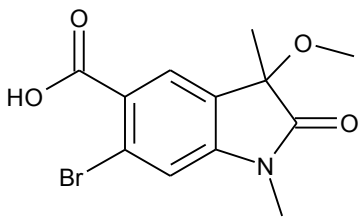
Стадія 7. Метил-6-бром-3-метокси-1,3-диметил-2-оксоіндолін-5-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували зі стадії 6 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 5 прикладу 71 (0,13 г, вихід 89 %).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,77 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 1,44 (s, 3H).

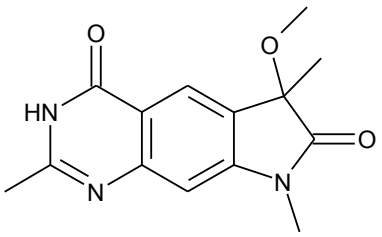
Стадія 8. 6-Бром-3-метокси-1,3-диметил-2-оксоіндолін-5-карбонова кислота



У перемішуваний розчин метил-6-бром-3-метокси-1,3-диметил-2-оксоіндолін-5-карбоксилату (0,35 г, 1,067 ммоль) у THF (0,5 мл) і воді (0,5 мл) додавали LiOH (0,13 г, 5,33 ммоль) при 0 °C. Одержану в результаті реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 15 год. Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску і залишок підкисляли насиченим розчином лимонної кислоти. Водний шар екстрагували етилацетатом (2x50,0 мл). Об'єднаний органічний шар висушували над безводним Na_2SO_4 і випарювали за зниженого тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали за допомогою флеш-хроматографії з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,30 г, вихід 90 %).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,25 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 1,44 (s, 3H).

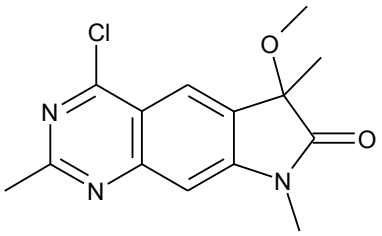
Стадія 9. 6-Метокси-2,6,8-триметил-3H-піроло[3,2-g]хіназолін-4,7(6H,8H)-діон



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 8 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 3a прикладу 81a (0,02 г, вихід 46,0 %).

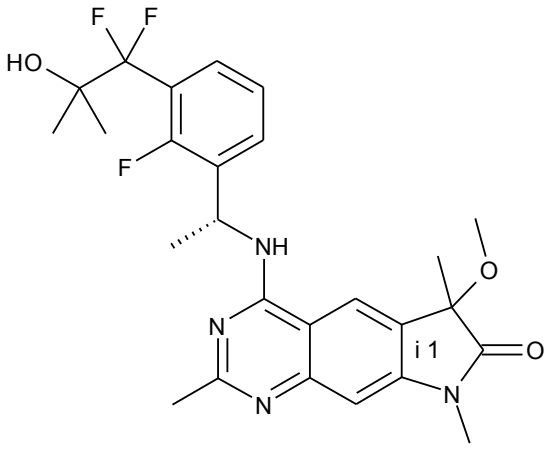
MS(ES+) маса/заряд = 274,21 (M+1).

Стадія 10. 4-Хлор-6-метокси-2,6,8-триметил-6H-піроло[3,2-g]хіназолін-7(8H)-он



Указану в заголовку сполуку одержували зі стадії 9 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 9 прикладу 71 (0,030 г, вихід 94 %). MS(ES+) маса/заряд = 292,02 (M+1).

Стадія 11. (R&S)-4-(((R)-1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-6-метокси-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7H-піроло[3,2-g]хіназолін-7-он

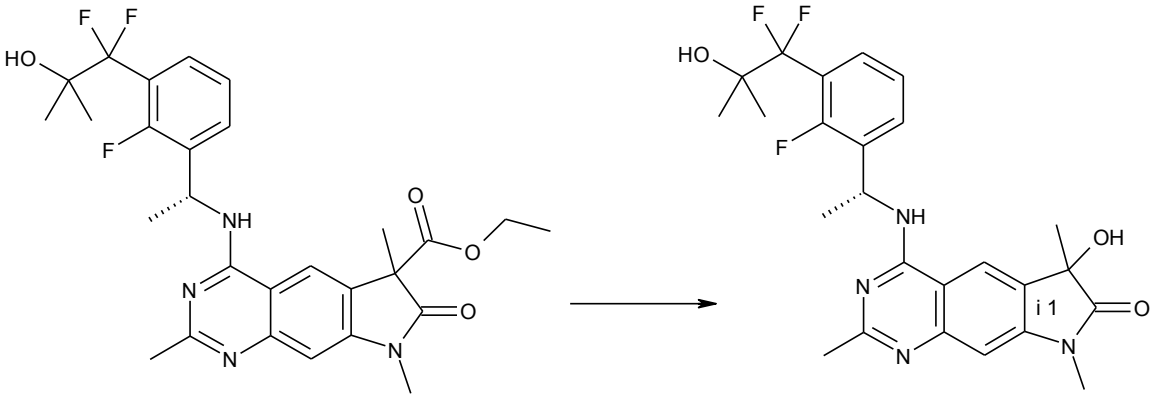


Указану в заголовку сполуку у вигляді діастереомерної суміші одержували зі стадії 10 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 10 прикладу 71 (0,030 г, вихід 94 %).

Аналітичні дані збігалися з даними, представленими в прикладі 109 (сполука 96a і сполука 96b).

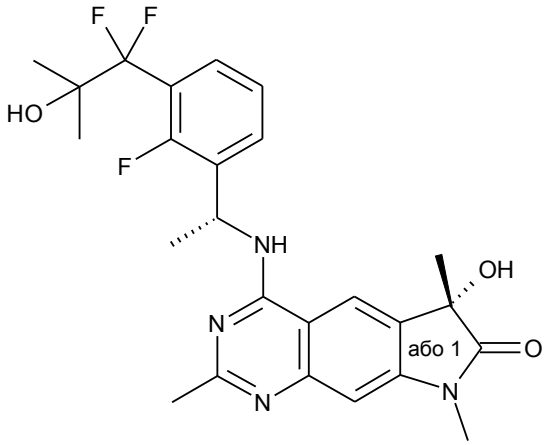
Приклад 110. (R&S)-4-(((R)-1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-

6-гідрокси-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7H-піроло[3,2-g]хіназолін-7-он (сполука 97)



У перемішуваний розчин етил-4-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8-триметил-7-оксо-7,8-дигідро-6H-піроло[3,2-g]хіназолін-6-карбоксилату (стадія 4 прикладу 108, 0,070 г, 0,129 ммоль) в EtOH (0,7 мл) додавали $LiOH.H_2O$ (0,006 г, 0,154 ммоль) шляхом розчинення у воді (0,3 мл). Одержану в результаті реакційну суміш перемішували протягом 1 год. за кімнатної температури. Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску та розтирали з водою (10,0 мл). Водний шар декантували і висушували за зниженого тиску та одержані діастереомери очищали за допомогою флеш-хроматографії з оберненою фазою з одержанням указаної в заголовку сполуки. Два діастереомери розділяли за допомогою препаративної HPLC з оберненою фазою.

Пік 1: (S/R)-4-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-6-гідрокси-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7H-піроло[3,2-g]хіназолін-7-он (0,012 г, вихід 19,11 %) (сполука 97a)

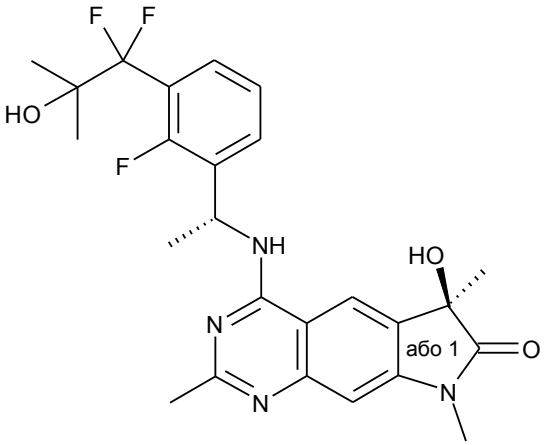


MS(ES+) маса/заряд = 489,31 (M+1).

Хроматографія з оберненою фазою t_{ret}(хв.) = 1,26.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) d 8,46 (s, 1H), 8,36 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,66-7,56 (m, 1H), 7,35-7,25 (m, 1H), 7,22-7,16 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,86-5,74 (m, 1H), 5,33 (s, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,58 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,22 (s, 3H).

Пік 2: (R/S)-4-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-6-гідрокси-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[3,2-g]хіназолін-7-он (0,012 г, вихід 19,11 %) (сполука 97b)

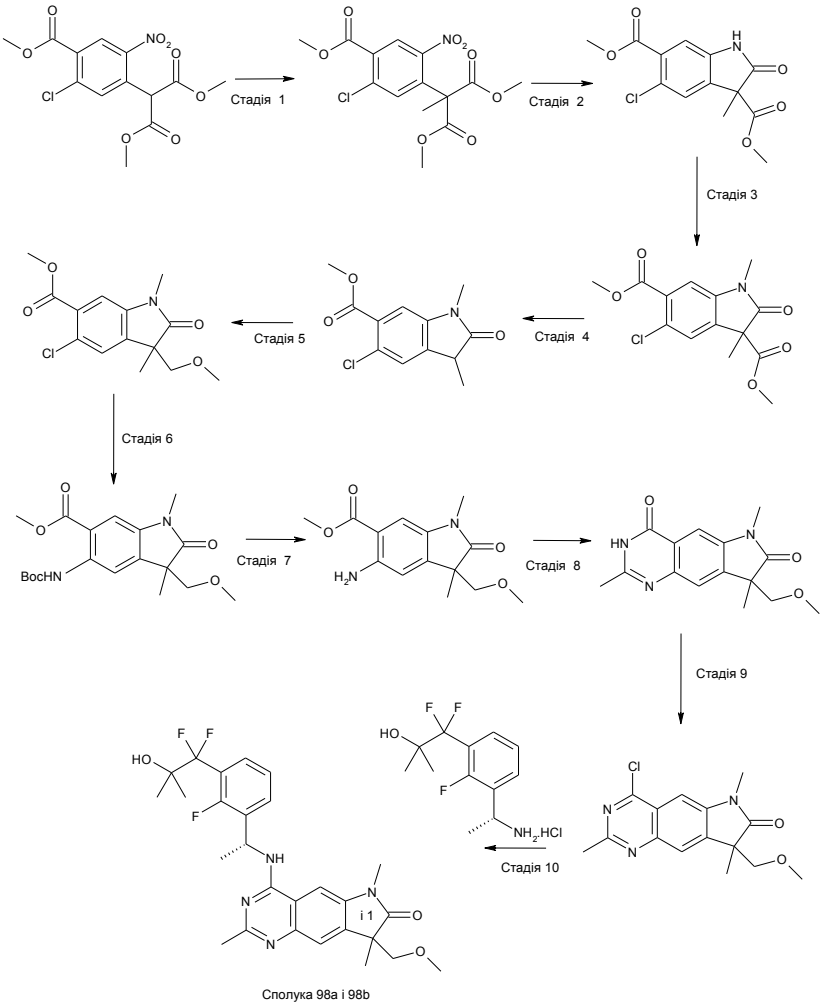


MS(ES+) маса/заряд = 489,31 (M+1).

Хроматографія з оберненою фазою t_{ret}(хв.) = 1,28.

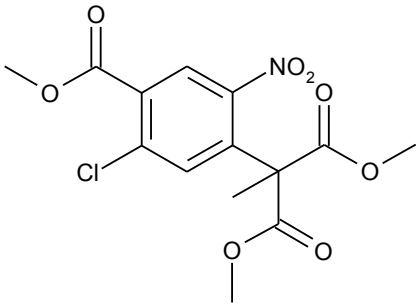
^{1}Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,45 (s, 1H), 8,34 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,66-7,56 (m, 1H), 7,35-7,26 (m, 1H), 7,25-7,18 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,86-5,77 (m, 1H), 5,33 (s, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,57 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,21 (s, 3H).

Приклад 111. (R&S)-4-(((R)-1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8-(метоксиметил)-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он (сполука 98)



Сполука 98a і 98b

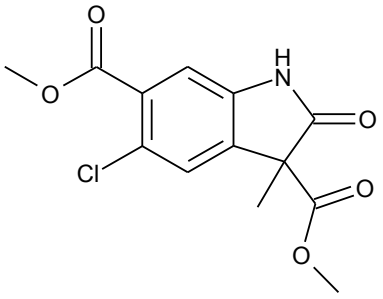
Стадія 1. Диметил-2-(5-хлор-4-(метоксикарбоніл)-2-нітрофеніл)-2-метилмалонат



У перемішуваний розчин диметил-2-(5-хлор-4-(метоксикарбоніл)-2-нітрофеніл)малонату стадії 1 прикладу 76 (2,6 г, 7,52 ммоль) у DMF (25,0 мл) додавали K_2CO_3 (1,455 г, 10,53 ммоль), потім метилйодид (0,658 мл, 10,53 ммоль) і реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 16 год. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (100,0 мл), промивали її водою (30,0 млх2) і сольовим розчином (30,0 мл). Відокремлений органічний шар висушували над безводним Na_2SO_4, і видалення розчинника забезпечило одержання неочищеного матеріалу. Цей неочищений матеріал очищали за допомогою флеш-хроматографії з використанням 10 % етилацетат-н-гексану як елюенту з одержанням указаної в заголовку сполуки (2,6 г, вихід 96 %).

MS(ES+) маса/заряд = 360,16 (M+1).

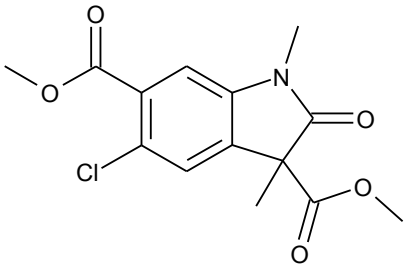
Стадія 2. Диметил-5-хлор-3-метил-2-оксоіндолін-3,6-дикарбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 1 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 4 прикладу 76 (2,0 г, 97 %).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,02 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 1,56 (s, 3H).

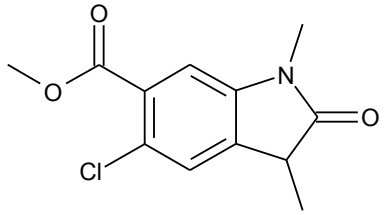
Стадія 3. Диметил-5-хлор-1,3-диметил-2-оксоіндолін-3,6-дикарбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 2 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 5 прикладу 71 (8,0 г, вихід 76 %).

MS(ES+) маса/заряд = 312,28.

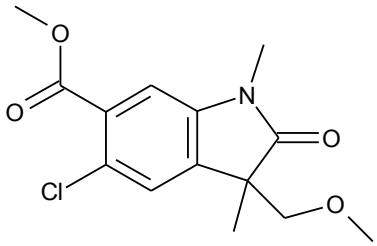
Стадія 4. Метил-5-хлор-1,3-диметил-2-оксоіндолін-6-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 3 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 4 прикладу 106 (0,82 г, вихід 84 %).

MS(ES+) маса/заряд = 254,08 (M+1).

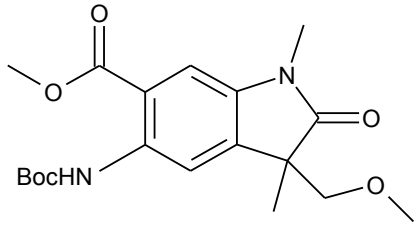
Стадія 5. Метил-5-хлор-3-(метоксиметил)-1,3-диметил-2-оксоіндолін-6-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували за допомогою реакції проміжної сполуки стадії 4 та метоксиметилхлориду з використанням аналогічного протоколу, указаного в стадії 5 прикладу 106 (0,55 г, вихід 78 %).

MS(ES+) маса/заряд = 298,21 (M+1).

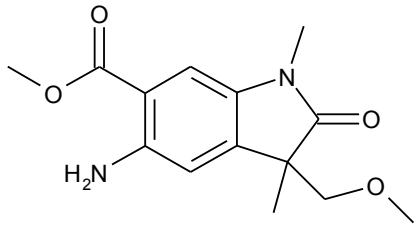
Стадія 6. Метил-5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-3-(метоксиметил)-1,3-диметил-2-оксоіндолін-6-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 5 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 6 прикладу 71 (0,090 г, вихід 79 %).

MS(ES+) маса/заряд = 379,35 (M+1).

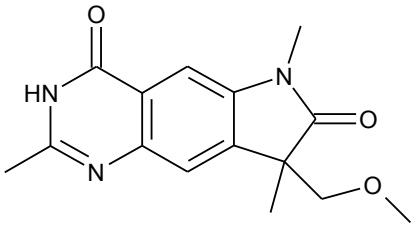
Стадія 7. Метил-5-аміно-3-(метоксиметил)-1,3-диметил-2-оксоіндолін-6-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 6 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 7 прикладу 71 (0,45 г, вихід 98 %).

MS(ES+) маса/заряд = 279,27 (M+1).

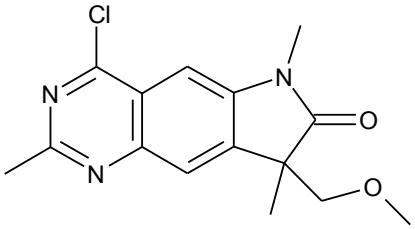
Стадія 8. 8-(Метоксиметил)-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-3H-піроло[2,3-g]хіназолін-4,7-діон



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 7 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 8 прикладу 71 (0,30 г, вихід 73,0 %).

MS(ES+) маса/заряд = 287,96 (M+1).

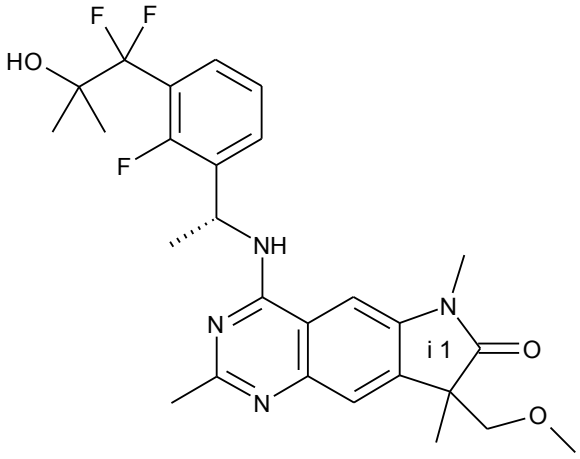
Стадія 9. 4-Хлор-8-(метоксиметил)-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 8 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 9 прикладу 71 (0,28 г, вихід 88 %).

MS(ES+) маса/заряд = 306,28 (M+1).

Стадія 10. (R&S)-4-(((R)-1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8-(метоксиметил)-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он (сполука 98)

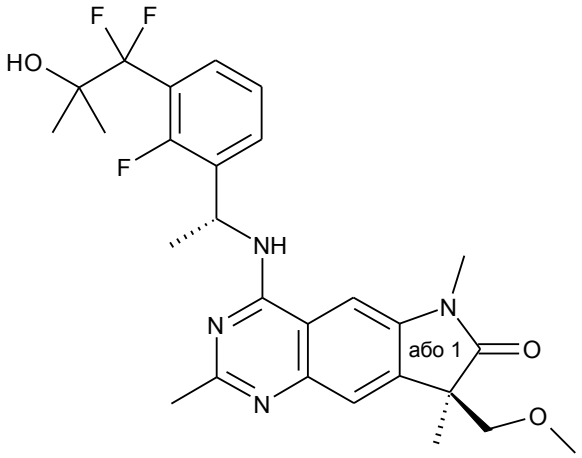


Указану в заголовку сполуку одержували за допомогою реакції проміжної сполуки стадії 9 і гідрохлориду (R)-1-(3-(1-аміноетил)-2-фторфеніл)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-олу (стадія 6а прикладу 4) шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 10 прикладу 71.

Два стереоізомери розділяли за допомогою хіральної препаративної HPLC.

Спосіб HPLC: CHIRALPAK IC CRL-087 HEX_0.1 %DEA_IPA_DCM_80_20_A_B_1.2 ML _15MIN_238NM, 1,20 мл/хв.

Пік 1: (R/S)-4-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8-(метоксиметил)-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он (0,020 г, вихід 18,18 %) (сполука 98a)

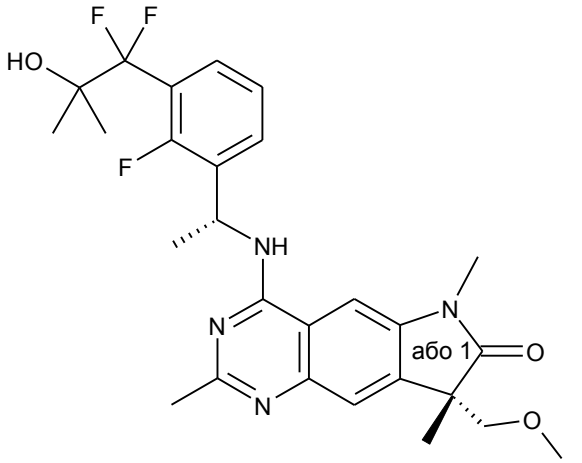


MS(ES+) маса/заряд = 517,30 (M+1).

t_{ret}(хв.) = 7,16.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,30 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,68-7,56 (m, 2H), 7,38-7,27 (m, 1H), 7,27-7,16 (m, 1H), 5,88-5,79 (m, 1H), 5,35 (s, 1H), 3,74 (d, J=8,9 Гц, 1H), 3,64 (d, J=8,9 Гц, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,61 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,30-1,16 (m, 9H).

Пік 2: (S/R)-4-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8-(метоксиметил)-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он (0,032 г, вихід 29,1 %) (сполука 98b)

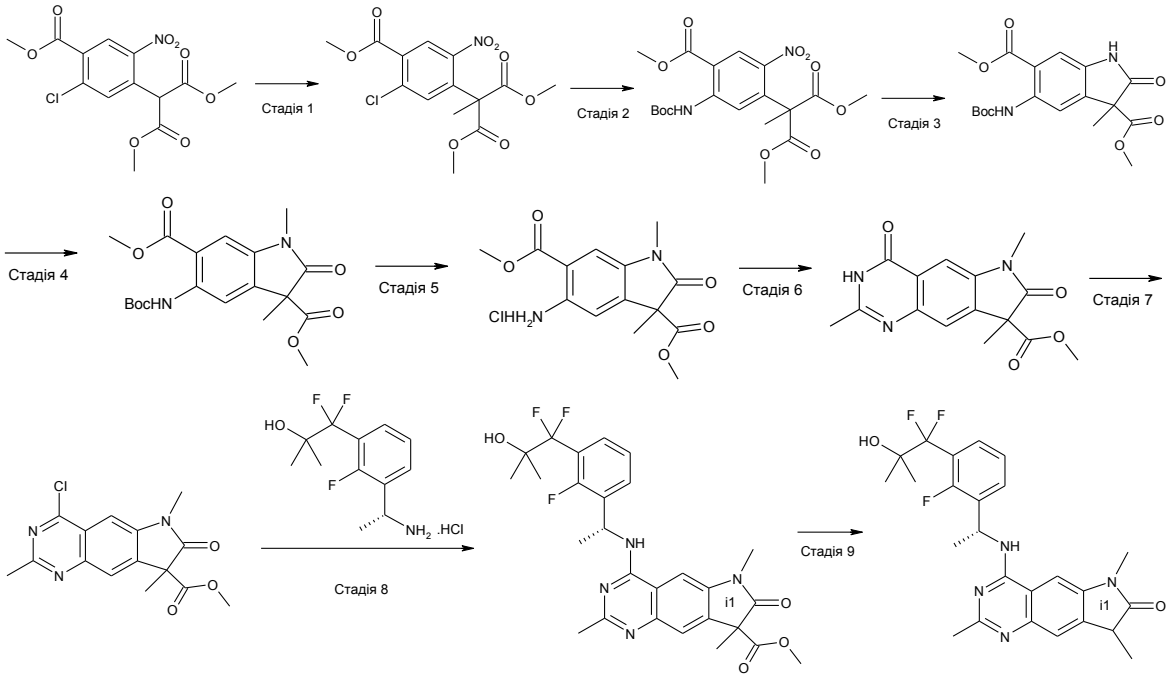


MS(ES+) маса/заряд = 517,30 (M+1).

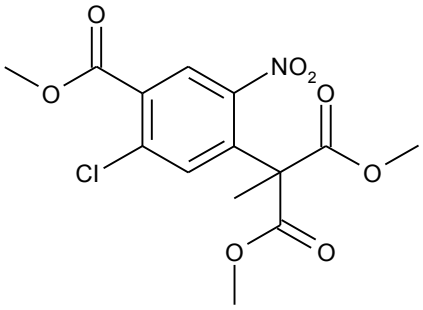
t_{ret}(хв.) = 9,20.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,33 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,64 (d, J=8,9 Гц, 2H), 7,38-7,27 (m, 1H), 7,28-7,16 (m, 1H), 5,92-5,79 (m, 1H), 5,35 (s, 1H), 3,74 (d, J=8,9 Гц, 1H), 3,63 (d, J=9,0 Гц, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,62 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,32-1,20 (m, 9H).

Приклад 112. Одержання (R&S)-4-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (сполука 99)



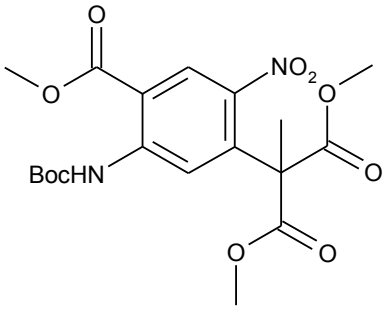
Стадія 1. Диметил-2-(5-хлор-4-(метоксикарбоніл)-2-нітрофеніл)-2-метилмалонат



У розчин диметил-2-(5-хлор-4-(метоксикарбоніл)-2-нітрофеніл)малонату (стадія 1 прикладу 76, 65 г, 188 ммоль) у DMF (250 мл) додавали послідовно K_2CO_3 (36,4 г, 263 ммоль) і метилйодид (16,46 мл, 263 ммоль) при 0 °C. Реакційну суміш перемішували протягом ночі за кімнатної температури. Реакційну суміш виливали в льодяну воду та екстрагували етилацетатом (2×500,0 мл). Об'єднаний органічний шар промивали водою (2×500,0 мл), сольовим розчином (500,0 мл) і висушували над безводним Na_2SO_4. Органічний шар випарювали на ротаційному випарнику з одержанням указаної в заголовку сполуки (60 г, вихід 89 %).

MS(ES+) маса/заряд = 360,22 (M+1).

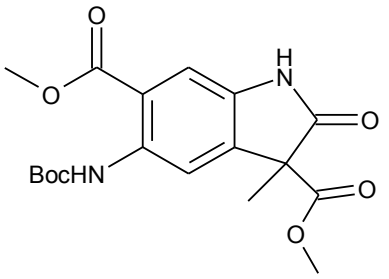
Стадія 2. Диметил-2-(5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-4-(метоксикарбоніл)-2-нітрофеніл)-2-метилмалонат



У розчин диметил-2-(5-хлор-4-(метоксикарбоніл)-2-нітрофеніл)-2-метилмалонату (10 г, 27,8 ммоль) у сухому 1,4-діоксані (150,0 мл) додавали трет-бутилкарбамат (4,89 г, 41,7 ммоль), Cs_2CO_3 (11,78 г, 36,1 ммоль). Одержану в результаті суспензію дегазували азотом протягом 10 хв. Додавали Xantphos (1,930 г, 3,34 ммоль) і $Pd_2(dba)_3$ (2,55 г, 2,78 ммоль) і реакційну суміш нагрівали при 120 °С протягом 2 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розчинник видаляли за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії в градієнті етилацетат-н-гексан з одержанням указаної в заголовку сполуки (10 г, вихід 82 %).

MS(ES+) маса/заряд = 441,23 (M+1).

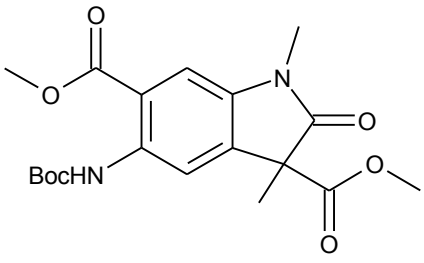
Стадія 3. Диметил-5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-3-метил-2-оксоіндолін-3,6-дикарбоксилат



У перемішуваний розчин диметил-2-(5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-4-(метоксикарбоніл)-2-нітрофеніл)-2-метилмалонату (10 г, 22,71 ммоль) в етанолі (120,0 мл) і оцтовій кислоті (20,0 мл) додавали залізо (2,54 г, 45,4 ммоль). Одержану в результаті реакційну суміш перемішували при 100 °С протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували і залишок розділяли між етилацетатом (200,0 мл) і водою (100,0 мл). Органічний шар відокремлювали, висушували над безводним Na_2SO_4 і концентрували під вакуумом з одержанням указаної в заголовку сполуки (8,51 г, вихід 99 %).

MS(ES+) маса/заряд = 379,35 (M+1).

Стадія 4. Диметил-5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-1,3-диметил-2-оксоіндолін-3,6-дикарбоксилат

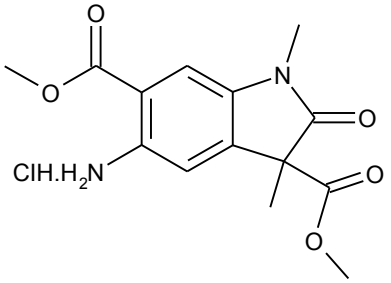


У перемішуваний розчин диметил-5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-3-метил-2-оксоіндолін-3,6-дикарбоксилату (8,5 г, 22,46 ммоль) у DMF (100,0 мл) додавали послідовно K_2CO_3 (4,04 г, 29,2 ммоль) і метилйодид (1,826 мл, 29,2 ммоль). Одержану в результаті реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 12 год. Реакційну суміш розбавляли

етилацетатом (200,0 мл), промивали водою (2×300,0 мл) і сольовим розчином (100,0 мл). Органічний шар висушували над безводним Na_2SO_4, фільтрували і концентрували з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, застосовуваний елюент: 0-30 % EtOAc у гексані) з одержанням диметил-5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-1,3-диметил-2-оксоіндолін-3,6-дикарбоксилату (7 г, 17,84 ммоль, вихід 79 %).

MS(ES+) маса/заряд = 393,2 (M+1).

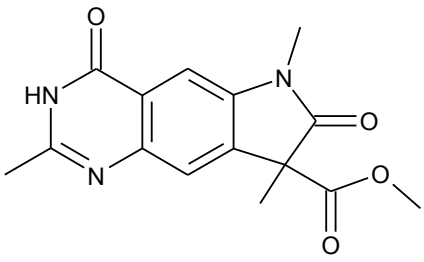
Стадія 5. Гідрохлорид диметил-5-аміно-1,3-диметил-2-оксоіндолін-3,6-дикарбоксилату



У розчин диметил-5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-1,3-диметил-2-оксоіндолін-3,6-дикарбоксилату (7,0 г, 17,84 ммоль) в 1,4-діоксані додавали HCl (4 М в 1,4-діоксані, 12,0 мл) при 0 °С і реакційну суміш перемішували при 70 °С протягом 2 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розчинник випарювали під вакуумом з одержанням неочищеного матеріалу. Неочищений продукт розтирали в порошок з діетиловим етером з одержанням указаної в заголовку сполуки (5,6 г, вихід 95 %). Неочищений продукт застосовували як такий для наступної стадії.

MS(ES+) маса/заряд = 293,34 (M+1, безсольовий амін).

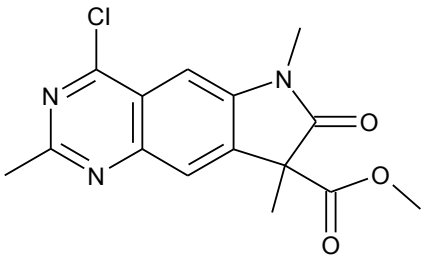
Стадія 6. Метил-2,6,8-триметил-4,7-діоксо-4,6,7,8-тетрагідро-3H-піроло[2,3-g]хіназолін-8-карбоксилат



У розчин гідрохлориду диметил-5-аміно-1,3-диметил-2-оксоіндолін-3,6-дикарбоксилату (5,5 г, 16,73 ммоль) в ацетонітрилі (20,0 мл) додавали метансульфонову кислоту (10,86 мл, 167 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 100 °С протягом 16 год. Розчинник випарювали і залишок розчиняли, додавали етилацетат (50,0 мл), промивали водн. бікарбонатом натрію (2×15,0 мл) і водою (15,0 мл). Відокремлений органічний шар висушували над безводним Na_2SO_4, фільтрували і концентрували з одержанням неочищеного метил-2,6,8-триметил-4,7-діоксо-4,6,7,8-тетрагідро-3H-піроло[2,3-g]хіназолін-8-карбоксилату (3,2 г, 10,62 ммоль, вихід 63,5 %).

MS(ES+) маса/заряд = 302,2 (M+1).

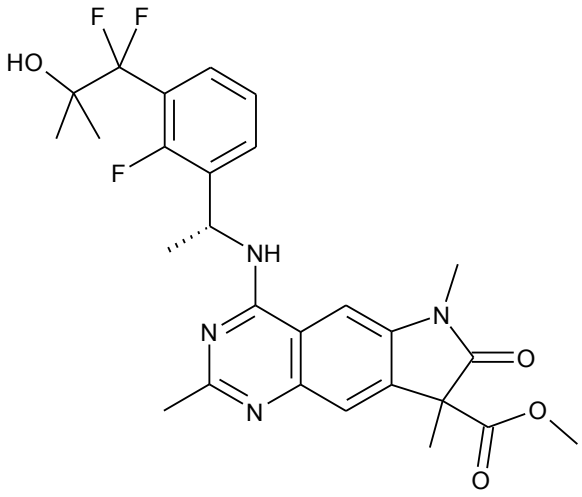
Стадія 7. Метил-4-хлор-2,6,8-триметил-7-оксо-7,8-дигідро-6H-піроло[2,3-g]хіназолін-8-карбоксилат



У суспензію метил-2,6,8-триметил-4,7-діоксо-4,6,7,8-тетрагідро-3H-піроло[2,3-g]хіназолін-8-карбоксилату (1 г, 3,32 ммоль) у хлорбензолі (15,0 мл) додавали DIPEA (1,739 мл, 9,96 ммоль) із наступним додаванням по краплях $POCl_3$ (0,773 мл, 8,30 ммоль) за кімнатної температури. Одержану в результаті реакційну суміш нагрівали при 90 °C протягом 2,5 год. Реакційну суміш виливали в холодну воду та екстрагували етилацетатом (2×30,0 мл). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином (25,0 мл), висушували над Na_2SO_4, концентрували до сухого стану під вакуумом з одержанням указаної в заголовку сполуки (1 г, вихід 94 %).

MS(ES+) маса/заряд = 319,96 (M+).

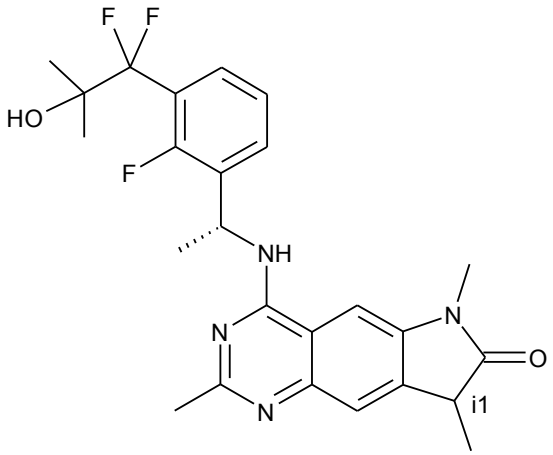
Стадія 8. Метил-4-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8-триметил-7-оксо-7,8-дигідро-6H-піроло[2,3-g]хіназолін-8-карбоксилат



У суспензію метил-4-хлор-2,6,8-триметил-7-оксо-7,8-дигідро-6H-піроло[2,3-g]хіназолін-8-карбоксилату (1 г, 3,13 ммоль) у діоксані (15,0 мл) додавали гідрохлорид (R)-1-(3-(1-аміноетил)-2-фторфеніл)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-олу (0,887 г, 3,13 ммоль) і DIPEA (2,73 мл, 15,64 ммоль) за кімнатної температури. Одержану в результаті реакційну суміш нагрівали при 120 °C протягом 16 год. Розчинник випарювали і неочищений матеріал очищали за допомогою флеш-хроматографії в градієнті MeOH-DCM з одержанням указаної в заголовку сполуки (1,2 г, вихід 72,3 %).

MS(ES+) маса/заряд = 531,44 (M+1).

Стадія 9. (R&S)-4-(((R)-1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он (сполука 99)

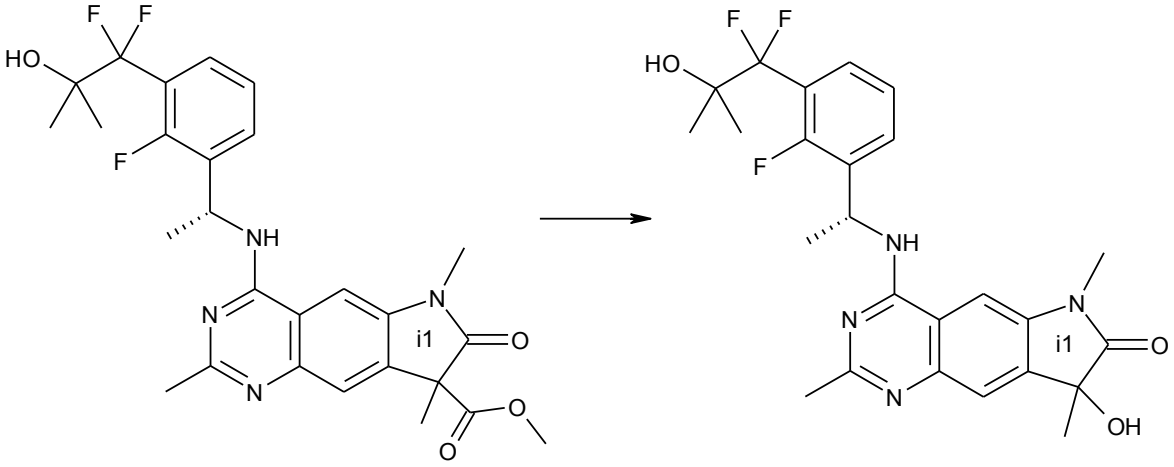


У розчин метил-4-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8-триметил-7-оксо-7,8-дигідро-6H-піроло[2,3-g]хіназолін-8-карбоксилату (1 г, 1,885 ммоль) у TFA (1,452 мл, 18,85 ммоль) додавали H_2SO_4 (3,35 мл, 18,85 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 80 °C протягом 6 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, наливали у лід і осаджену тверду речовину фільтрували. Тверду речовину розчиняли в DCM, висушували над безводним Na_2SO_4 і розчинник випарювали з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,8 г, вихід 90 %).

MS(ES+) маса/заряд = 473,36 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,24-8,16 (m, 1H), 7,88-7,82 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,57-7,52 (m, 1H), 7,35-7,27 (m, 1H), 7,26-7,16 (m, 1H), 5,84-5,79 (m, 1H), 5,37-5,31 (m, 1H), 3,70-3,61 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,32 (d, J=1,6 Гц, 3H), 1,60 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,45-1,37 (m, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,22 (s, 3H).

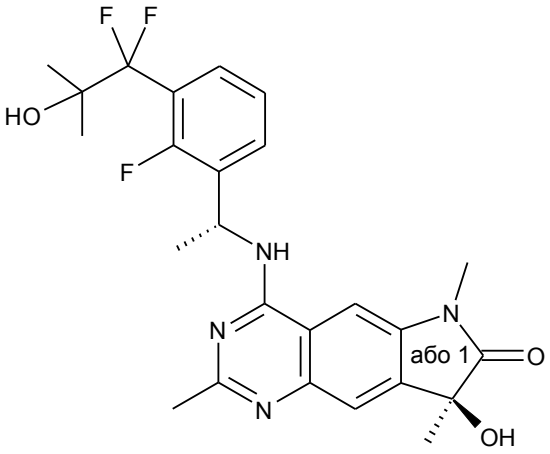
Приклад 113. (R&S)-4-(((R)-1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8-гідрокси-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он (сполука 100)



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 8 прикладу 112 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в прикладі 110.

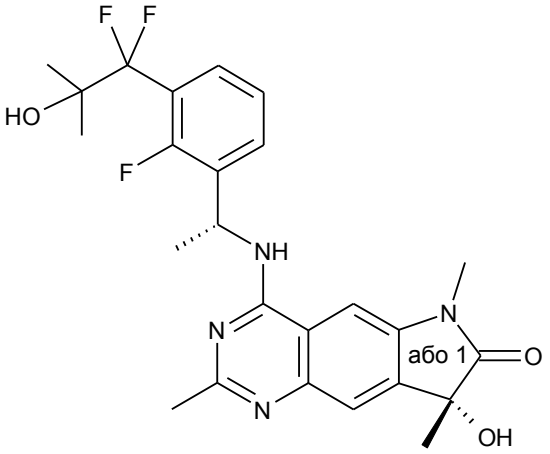
Діастереоізомери, що утворюються в продукті, розділяли за допомогою препаративної HPLC з оберненою фазою.

Пік 1: (S/R)-4-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8-гідрокси-2,6,8-триметил-6H-піроло[2,3-g]хіназолін-7(8H)-он
(сполука 100a)



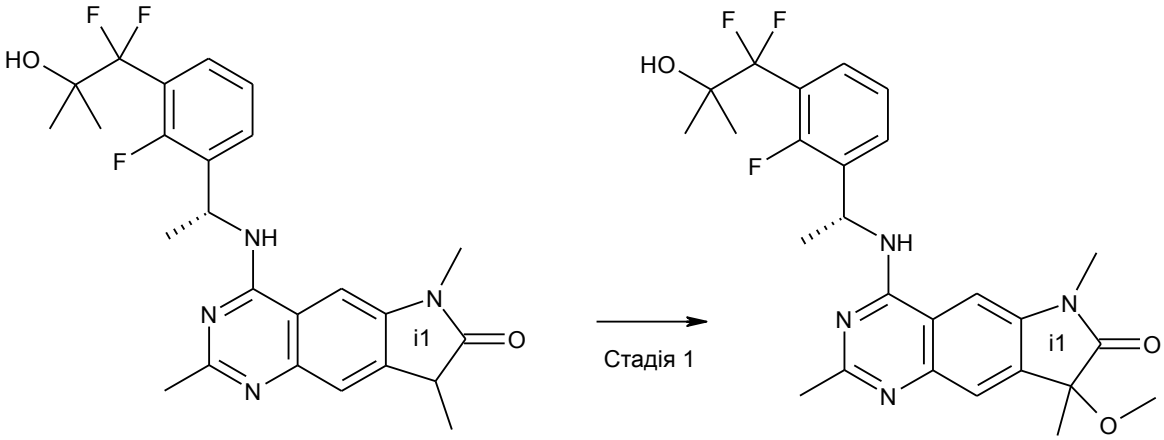
MS(ES+) маса/заряд = 489,42 (M+1).
Хроматографія з оберненою фазою t_{ret}(хв.) = 1,81.
^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,25-8,18 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,62-7,51 (m, 2H), 7,36-7,27 (m, 1H), 7,26-7,17 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,87-5,75 (m, 1H), 5,34 (s, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,60 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,21 (s, 3H).

Пік 2: (R/S)-4-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8-гідрокси-2,6,8-триметил-6H-піроло[2,3-g]хіназолін-7(8H)-он (сполука 100b)



MS(ES+) маса/заряд = 489,42 (M+1).
Хроматографія з оберненою фазою (t_{ret}(хв.) = 1,87.
^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,36-8,25 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,64-7,52 (m, 2H), 7,36-7,27 (m, 1H), 7,25-7,16 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,85-5,79 (m, 1H), 5,34 (s, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,61 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,22 (s, 3H).
Хроматографія з оберненою фазою (t_{ret}(хв.) = 1,87.

Приклад 114. (R&S)-4-(((R)-1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8-метокси-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он (сполука 101)



У перемішуваний розчин 4-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (0,8 г, 1,693 ммоль) у метанолі (15,0 мл) додавали нітрат церію амонію (2,042 г, 3,72 ммоль) при 25 °C в інертній атмосфері та одержану в результаті реакційну суміш перемішували за тієї самої температури протягом 20 год. Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску з одержанням липкої сполуки, яку розчиняли в DCM (20,0 мл) і промивали водою (3×10,0 мл). Органічний шар висушували над безводним Na_2SO_4 і концентрували з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали за допомогою RP HPLC з одержанням указаної в заголовку сполуки у вигляді суміші діастереомерів (0,17 г, вихід 20 %).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,30 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,65-7,58 (m, 1H), 7,56 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,35-7,28 (m, 1H), 7,26-7,18 (m, 1H), 5,87-5,78 (m, 1H), 5,35 (s, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,90 (S, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,61 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,22 (s, 3H).

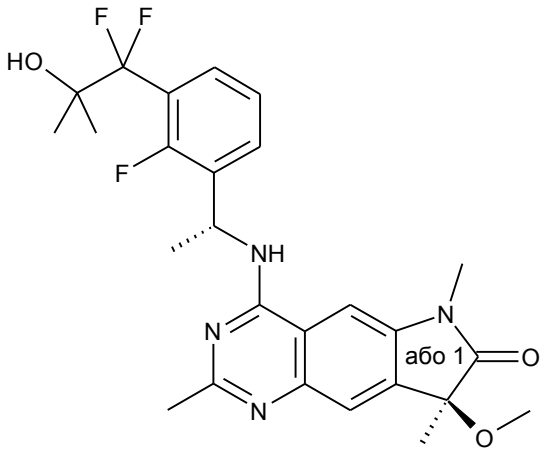
(ЯМР спектри діастереомерної суміші).

MS(ES+) маса/заряд = 503,43 (M+1).

Діастереомери прикладу 114 розділяли за допомогою препаративної хіральної HPLC.

Спосіб HPLC: CHIRALPAK IC CRL-087 HEX0.1 % DEA_IPA-DCM_70_30_A_B_1.2 ML _10MIN_290nm, 1,2 мл/хв.

Пік 1: (S/R)-4-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8-метокси-2,6,8-триметил-6H-піроло[2,3-g]хіназолін-7(8H)-он (0,015 г, вихід 1,763 %) (сполука 101a)



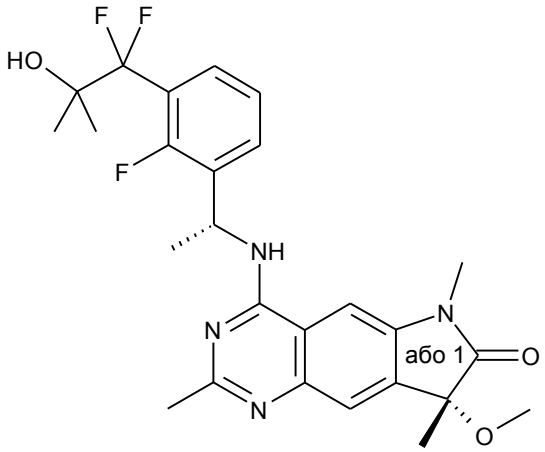
t_{ret}(хв.) = 4,58.

MS(ES+) маса/заряд = 503,43 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,35 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,64-7,58 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,35-7,29 (m, 1H), 7,25-7,19 (m, 1H), 5,87-5,78 (m, 1H), 5,35 (s, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,61 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,22 (s, 3H).

Пік 2: (R/S)-4-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8-метокси-2,6,8-триметил-6H-піроло[2,3-g]хіназолін-7(8H)-он (0,020 г, вихід 2,3 %)

(сполука 101b)



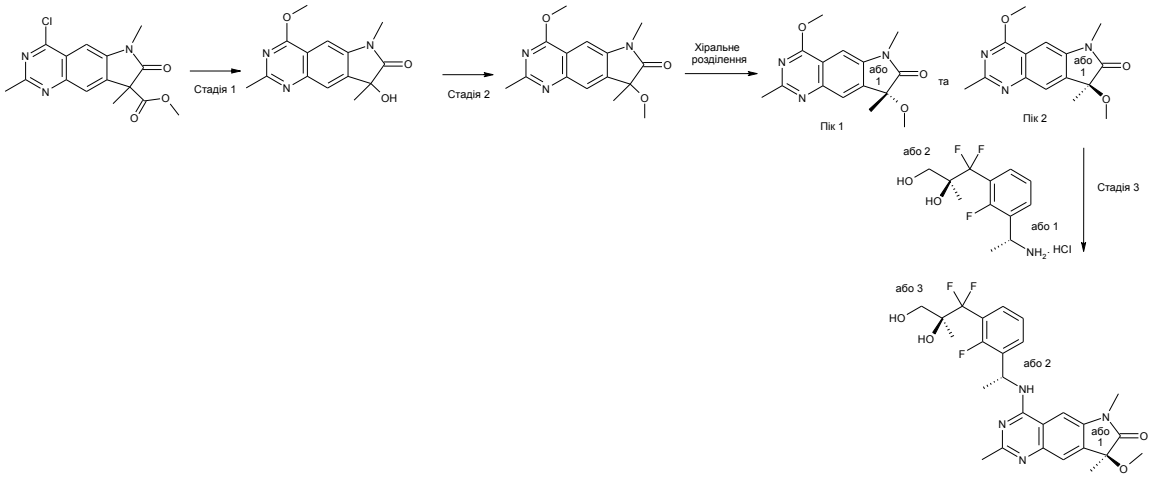
t_{ret}(хв.) = 5,39.

MS(ES+) маса/заряд = 503,44 (M+1).

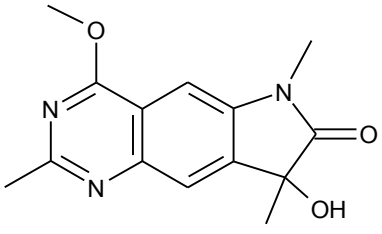
^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,31 (d, J=7,1 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,66-7,58 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,35-7,28 (m, 1H), 7,26-7,19 (m, 1H), 5,87-5,78 (m, 1H), 5,35 (s, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,61 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,22 (s, 3H).

Приклад 115. (S/R)-4-(((R/S)-1-(3-((S/R)-1,1-Дифтор-2,3-дигідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8-метокси-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он

(сполука 102)



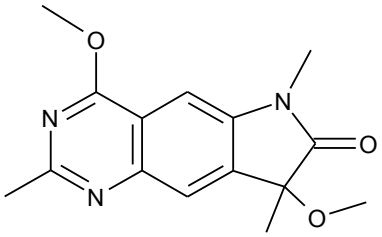
Стадія 1. 8-Гідрокси-4-метокси-2,6,8-триметил-6H-піроло[2,3-g]хіназолін-7(8H)-он



Розчин метил-4-хлор-2,6,8-триметил-7-оксо-7,8-дигідро-6H-піроло[2,3-g]хіназолін-8-карбоксилату (2,65 г, 8,29 ммоль) стадії 7 прикладу 112 у метанолі (30 мл) перемішували при 50 °C протягом 15 хвилин і охолоджували до к. т., додавали LiOH (0,595 г, 24,86 ммоль) при 0 °C. Одержану в результаті реакційну суміш перемішували за к. т. протягом 15 год. Реакційну суміш концентрували під вакуумом і колонку очищали з використанням метанолу в дихлорметані (0-5 %) з одержанням 8-гідрокси-4-метокси-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (2,02 г, 7,39 ммоль, вихід 89 %).

MS(ES+) маса/заряд = 274,21 (M+1).

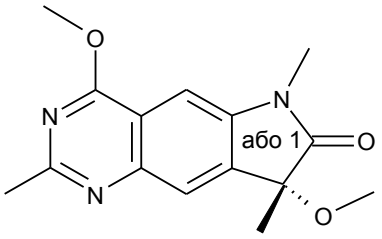
Стадія 2. 4,8-Диметокси-2,6,8-триметил-6H-піроло[2,3-g]хіназолін-7(8H)-он



У перемішуваний розчин 8-гідрокси-4-метокси-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (2,300 г, 8,42 ммоль) і MeI (1,052 мл, 16,83 ммоль) у DMF (30 мл) додавали частинами NaH (0,539 г, 13,47 ммоль) при 0 °C. Одержану в результаті реакційну суміш перемішували за тієї самої температури протягом 45 хв. Реакційну суміш гасили за допомогою водн. NH_4Cl і екстрагували етилацетатом (50,0 мл×2). Органічний шар відокремлювали, висушували над безводним Na_2SO_4 і випарювали. Одержаний неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії з одержанням указаної в заголовку сполуки у вигляді рацемату. Енантіомери розділяли за допомогою хіральної препаративної HPLC.

Спосіб HPLC: CHIRALPAK IC CRL-087 Column ACN_0.1 %DEA_100__B_1.0 ML _10MIN_254NM, швидкість потоку: 1,0 мл/хв.

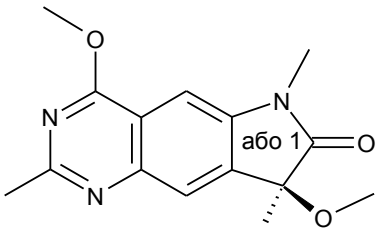
Пік 1: (R/S)-4,8-диметокси-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он (0,49 г, вихід 20,2 %).



t_{ret}(хв.) = 5,22.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,80 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 1,52 (s, 3H).

Пік 2: (S/R)-4,8-диметокси-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он (0,49 г, вихід 20,2 %) (0,35 г, 14,47 %)

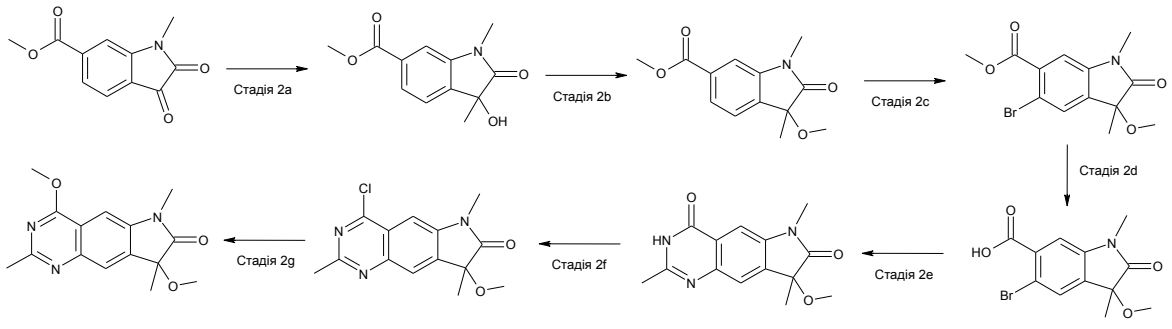


t_{ret}(хв.) = 5,98.

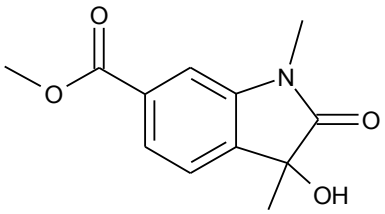
^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,80 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 1,52 (s, 3H).

Стереохімія ізомеру піка 2 являє собою "S", що підтверджено за допомогою рентгеноструктурної кристалографії.

Проміжна сполука стадії 2 також може бути одержана наступним способом.



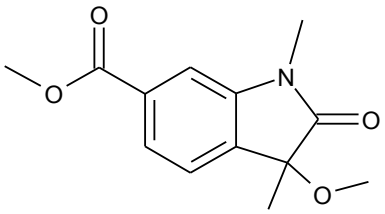
Стадія 2a. Метил-3-гідрокси-1,3-диметил-2-оксоіндолін-6-карбоксилат



У перемішуваний розчин комерційно доступного метил-1-метил-2,3-діоксоіндолін-6-карбоксилату (1 г, 4,56 ммоль) у DCM (25 мл) додавали 1,5 М розчин диметилцинку (9,12 мл, 13,69 ммоль) у толуолі при -20 °C. Реакційну суміш поступово нагрівали до к. т. і перемішували за к. т. протягом 2 год. Контроль реакції виконували шляхом демонстрації за допомогою TLC завершення реакції. Реакційну суміш гасили насиченим розчином лимонної кислоти та екстрагували етилацетатом (2*50 мл). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом натрію і концентрували за зниженого тиску з одержанням неочищеної сполуки. Неочищену сполуку очищали за допомогою колонкової хроматографії в 20-30 % етилацетаті в гексані з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,8 г, вихід 74,5 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

GCMS маса/заряд: 235,20 (M+).

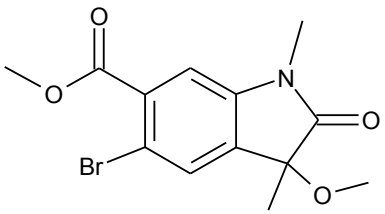
Стадія 2b. Метил-3-метокси-1,3-диметил-2-оксоіндолін-6-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 2a за допомогою наступного аналогічного протоколу, як указано в стадії 2 прикладу 115.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,77 (dd, J=7,7, 1,5 Гц, 1H), 7,57-7,48 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 1,44 (s, 3H).

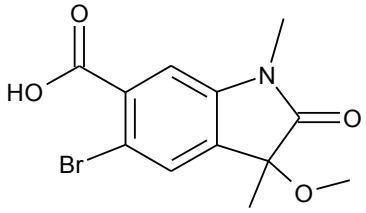
Стадія 2c. Метил-5-бром-3-метокси-1,3-диметил-2-оксоіндолін-6-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 2b за допомогою наступного аналогічного протоколу, як указано в стадії 2a прикладу 81.

MS(ES+) маса/заряд = 330,28 (M+2).

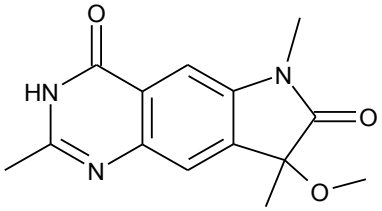
Стадія 2d. 5-Бром-3-метокси-1,3-диметил-2-оксоіндолін-6-карбонова кислота



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 2c за допомогою наступного аналогічного протоколу, як указано в стадії 4a прикладу 81.

MS(ES+) маса/заряд = 314,25 (M+).

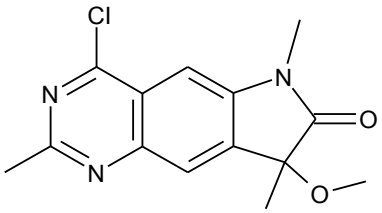
Стадія 2e. 8-Метокси-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-3H-піроло[2,3-g]хіназолін-4,7-діон



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 2d за допомогою наступного аналогічного протоколу, як указано в стадії 5a прикладу 81.

MS(ES+) маса/заряд = 274,40 (M+1).

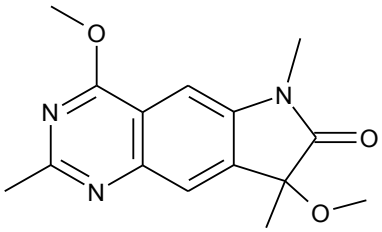
Стадія 2f. 4-Хлор-8-метокси-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 2e за допомогою наступного аналогічного протоколу, як указано в стадії 9 прикладу 71.

MS(ES+) маса/заряд = 292,25 (M+1).

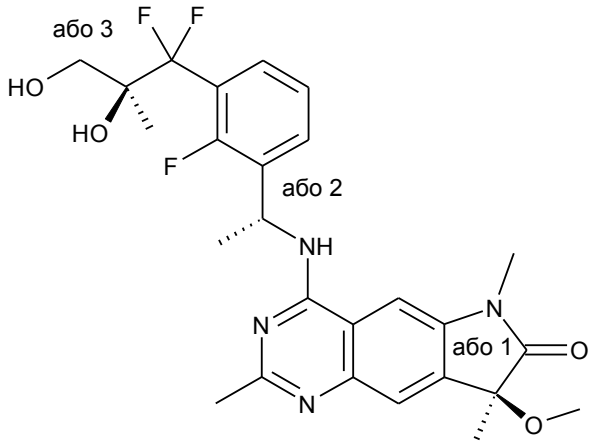
Стадія 2g. 4,8-Диметокси-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он



Розчин 4-хлор-8-метокси-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (стадія 2f, 100 мг, 0,360 ммоль) із 10 мл метанолу перемішували при 60 °C протягом 15 хв. Після завершення реакції реакційну суміш випарювали на ротаційному випарнику і колонку очищали з використанням 30 % етилацетату в н-гексані як елюенту з одержанням указаної в заголовку сполуки (70 мг, вихід 67,7 %).

MS(ES+) маса/заряд = 288,17 (M+1).

Стадія 3. (S/R)-4-(((R/S)-1-(3-((S/R)-1,1-Дифтор-2,3-дигідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8-метокси-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он (сполука 102)



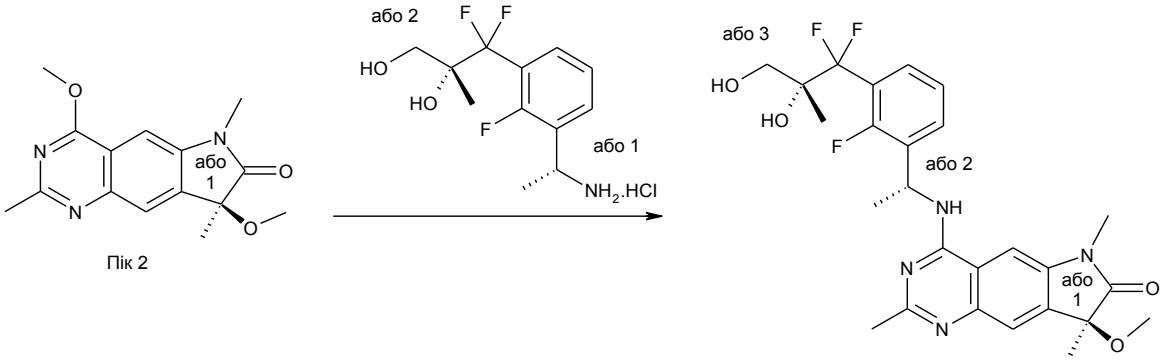
У суспензію гідрохлориду (R/S)-3-(3-((R/S)-1-аміноетил)-2-фторфеніл)-3,3-дифтор-2-метилпропан-1,2-діолу (0,051 г, 0,171 ммоль) (стадія 6A прикладу 9) у DIPEA (2 мл) додавали (S/R)-4,8-диметокси-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он (пік 2 стадії 2) (0,041 г, 0,143 ммоль) за кімнатної температури й одержану в результаті реакційну суміш нагрівали при 130 °C протягом 12 год. у запечатаному флаконі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли за допомогою DCM-MeOH (5,0 мл) і концентрували у вакуумі до сухого стану. Залишок очищали за допомогою препаративної HPLC із забезпеченням указаної в заголовку сполуки

(0,015 г, 20,21 %) (сполука 102).

MS(ES+) маса/заряд = 519,42 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,30 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,64-7,59 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,35-7,30 (m, 1H), 7,24-7,19 (m, 1H), 5,86-5,79 (m, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,73-4,67 (m, 1H), 3,49-3,42 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,61 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,21 (s, 3H).

Приклад 116. (S/R)-4-(((R/S)-1-(3-((R/S)-1,1-Дифтор-2,3-дигідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8-метокси-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он (сполука 103)



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 2 (пік 2) прикладу 115 і гідрохлориду (S/R)-3-(3-((S/R)-1-аміноетил)-2-фторфеніл)-3,3-дифтор-2-метилпропан-1,2-діолу (стадія 6b прикладу 9) шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в прикладі 115.

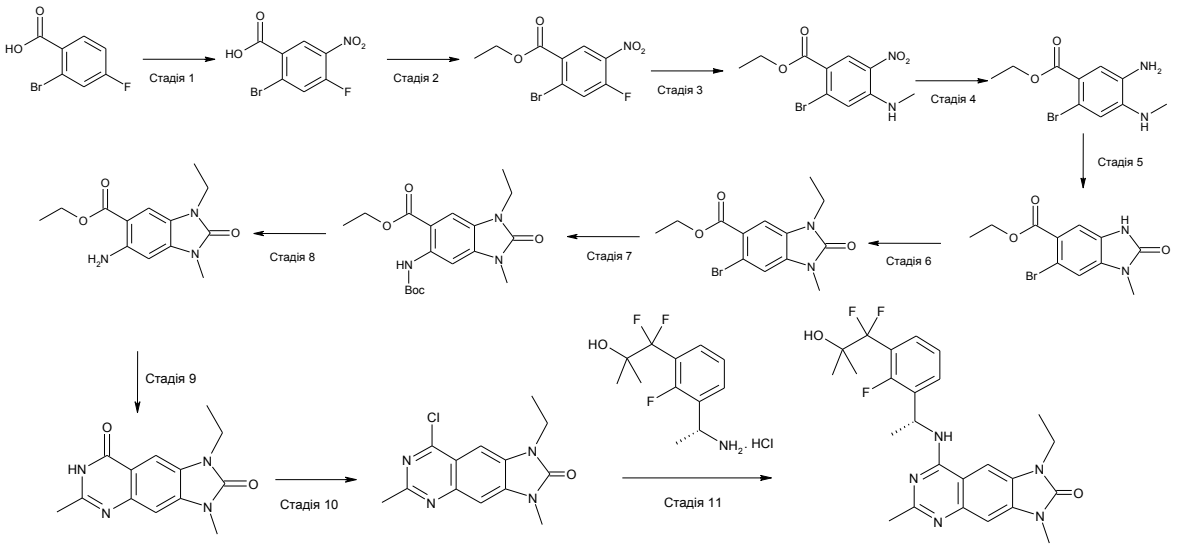
(0,025 г, вихід 29 %).

MS(ES+) маса/заряд = 519,42 (M+1).

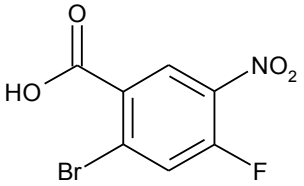
1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,29 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,64-7,59 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,36-7,27 (m, 1H), 7,26-7,17 (m, 1H), 5,86-5,79 (m, 1H), 5,27 (s, 1H), 4,73-4,65 (m, 1H), 3,50-3,43 (m, 1H), 3,41-3,34 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,61 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,23 (s, 3H).

Сполуки 101a і 101b (приклад 114) також можуть бути синтезовані за допомогою енантіомерів [указаних у піку 1 і піку 2 стадії 2 (приклад 115) відповідно] із застосуванням гідрохлориду (R)-1-(3-(1-аміноетил)-2-фторфеніл)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-олу шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в прикладі 115.

Приклад 117. Одержання (R)-8-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-1-етил-3,6-диметил-1,3-дигідро-2H-імідазо[4,5-g]хіназолін-2-ону (сполука 104)



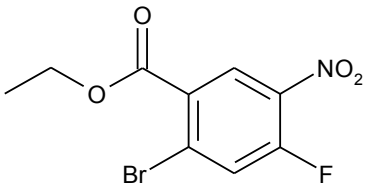
Стадія 1. 2-Бром-4-фтор-5-нітробензойна кислота



У перемішуваний розчин 2-бром-4-фторбензойної кислоти (26,3 г, 120 ммоль) в H_2SO_4 (235,0 мл) при 0 °C додавали частинами KNO_3 (12,75 г, 126 ммоль) протягом 10 хв., реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 3 год. Реакційну суміш виливали в льодяну воду, фільтрували і висушували за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки (31,0 г, вихід 98 %).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,50 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,17 (d, J=10,9 Гц, 1H).

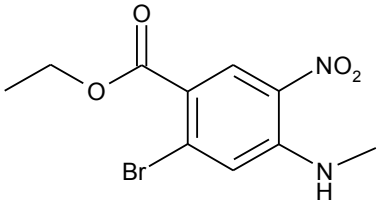
Стадія 2. Етил-2-бром-4-фтор-5-нітробензоат



У перемішуваний розчин 2-бром-4-фтор-5-нітробензойної кислоти (25,0 г, 95 ммоль) в етанолі (200,0 мл) додавали конц. H_2SO_4 (10,0 мл) і реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 20 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розчинник видаляли під вакуумом. Реакційну суміш гасили льодяним розчином $NaHCO_3$ й екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар висушували над безводним Na_2SO_4 і концентрували за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки (27 г, вихід 98 %).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,52 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,21 (d, J=10,9 Гц, 1H), 4,38 (q, 2H), 1,35 (t, J=7,1 Гц, 3H).

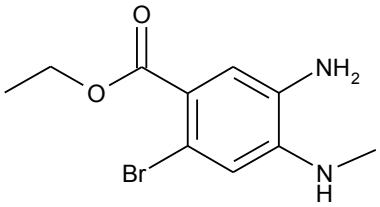
Стадія 3. Етил-2-бром-4-(метиламіно)-5-нітробензоат



У перемішуваний розчин етил-2-бром-4-фтор-5-нітробензоату (5,0 г, 17,12 ммоль) у MeOH (25,0 мл) додавали по краплях метенамін (2,66 г, 34,2 ммоль) при 0 °C протягом 10 хв. Одержану суміш перемішували протягом 1 год. з охолодженням льодом. Додавали діетиловий етер (50,0 мл) й осаджену тверду речовину фільтрували. Тверду речовину промивали діетиловим етером і висушували під вакуумом з одержанням указаної в заголовку сполуки (4,0 г, вихід 77 %)

MS(ES+) маса/заряд = 303,15 (M+1), 305,15 (M+2).

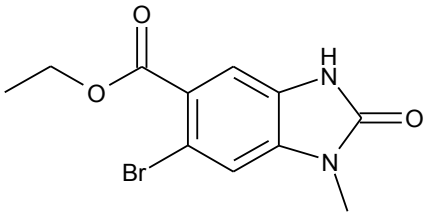
Стадія 4. Етил 5-аміно-2-бром-4-(метиламіно)бензоат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 3 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 3 прикладу 14 (2,5 г, вихід 92 %), у вигляді твердої речовини.

MS(ES+) маса/заряд = 273,08 (M+), 275,08 (M+2).

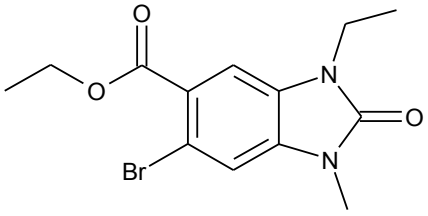
Стадія 5. Етил-6-бром-1-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензо[d]імідазол-5-карбоксилат



У перемішуваний розчин етил-5-аміно-2-бром-4-(метиламіно)бензоату (2,5 г, 9,15 ммоль) у DMF (15,0 мл) додавали CDI (2,23 г, 13,73 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 60 °C протягом 1 год. у запечатаній пробірці. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і додавали подрібнений лід, осаджену тверду речовину фільтрували і висушували на повітрі з одержанням указаної в заголовку сполуки (2,5 г, вихід 91 %).

MS(ES+) маса/заряд = 297,15 (M^+), 299,21 (M+2).

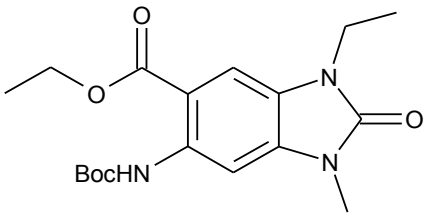
Стадія 6. Етил-6-бром-3-етил-1-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензо[d]імідазол-5-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 5 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 5 прикладу 71 (0,45 г, вихід 82 %), у вигляді твердої речовини.

MS(ES+) маса/заряд = 327,15 (M), 329,15 (M+2).

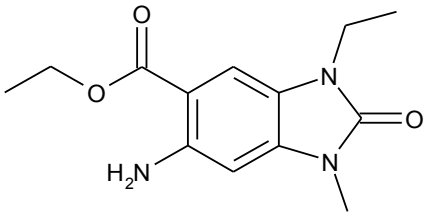
Стадія 7. Етил-6-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-3-етил-1-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензо[d]імідазол-5-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 6 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 6 прикладу 71 (0,365 г, вихід 72,7 %).

MS(ES+) маса/заряд = 363,41 (M+1).

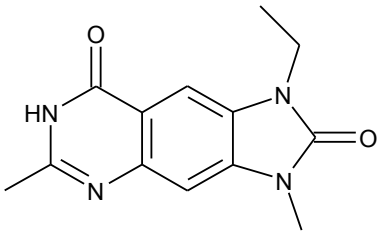
Стадія 8. Етил-6-аміно-3-етил-1-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензо[d]імідазол-5-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 7 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 7 прикладу 71 (0,291 г, вихід 99 %).

MS(ES+) маса/заряд = 263,14.

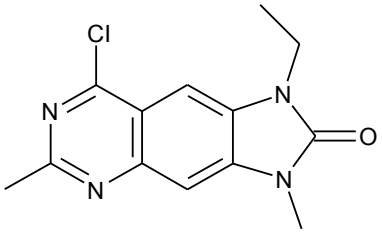
Стадія 9. 1-Етил-3,6-диметил-1H-імідазо[4,5-g]хіназолін-2,8(3H, 7H)-діон



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 8 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 8 прикладу 71 (0,195 г, вихід 74,4 %).

MS(ES+) маса/заряд = 258,39 (M+).

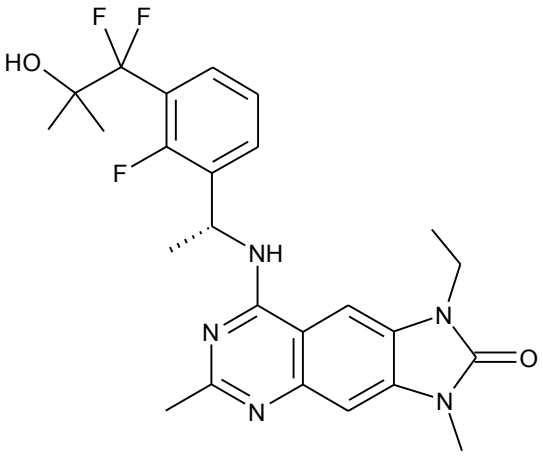
Стадія 10. 8-Хлор-1-етил-3,6-диметил-1H-імідазо[4,5-g]хіназолін-2(3H)-он



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 9 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 9 прикладу 71 (0,200 г, вихід 98 %).

MS(ES+) маса/заряд = 277,15 (M+1).

Стадія 11. (R)-8-((1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-1-етил-3,6-диметил-1H-імідазо[4,5-g]хіназолін-2(3H)-он (сполука 104)

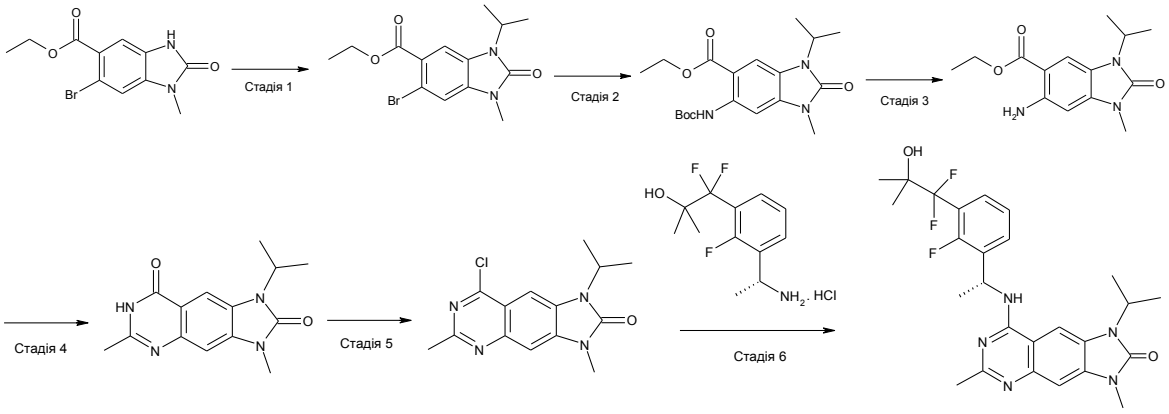


Указану в заголовку сполуку одержували за допомогою реакції проміжної сполуки стадії 10 і гідрохлориду (R)-1-(3-(1-аміноетил)-2-фторфеніл)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-олу (стадія 6а прикладу 4) шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 10 прикладу 71 (0,065 г, вихід 36,9 %).

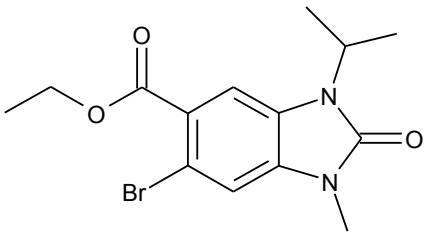
MS(ES+) маса/заряд = 488,36 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,18 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,66-7,57 (m, 1H), 7,35-7,27 (m, 2H), 7,25-7,17 (m, 1H), 5,88-5,79 (m, 1H), 5,34 (s, 1H), 4,01-3,93 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,69-1,56 (m, 3H), 1,39-1,31 (m, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,23-1,19 (m, 3H).

Приклад 118. Одержання (R)-8-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-1-ізопропіл-3,6-диметил-1,3-дигідро-2H-імідазо[4,5-g]хіназолін-2-ону (сполука 105)



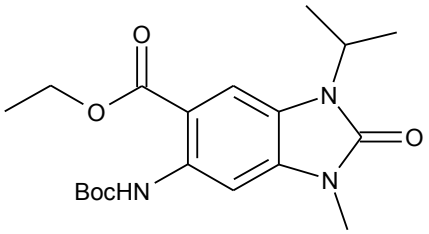
Стадія 1. Етил-6-бром-3-ізопропіл-1-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензо[d]імідазол-5-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 5 прикладу 117 і придатного алкілгалогеніду шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 5 прикладу 71 (0,25 г, вихід 54,8 %).

MS(ES+) маса/заряд = 343,22 (M+2).

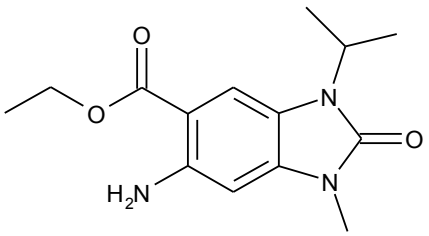
Стадія 2. Етил-6-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-3-ізопропіл-1-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензо[d]імідазол-5-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 1 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 6 прикладу 71 (0,18 г, вихід 86 %).

MS(ES+) маса/заряд = 378,28 (M+1).

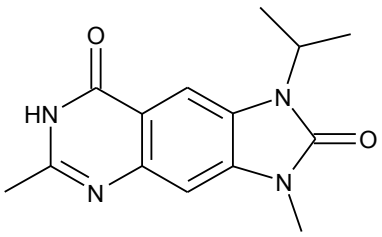
Стадія 3. Етил-6-аміно-3-ізопропіл-1-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензо[d]імідазол-5-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 2 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 7 прикладу 71 (0,14 г, вихід 94 %).

MS(ES+) маса/заряд = 278,28 (M+1).

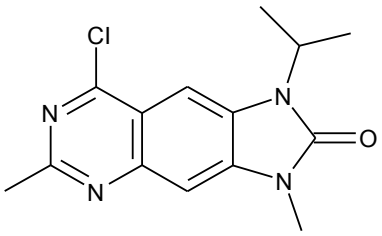
Стадія 4. 1-Ізопропіл-3,6-диметил-1H-імідазо[4,5-g]хіназолін-2,8(3H, 7H)-діон



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 3 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 8 прикладу 71 (0,10 г, вихід 82 %).

MS(ES+) маса/заряд = 273,15 (M+1).

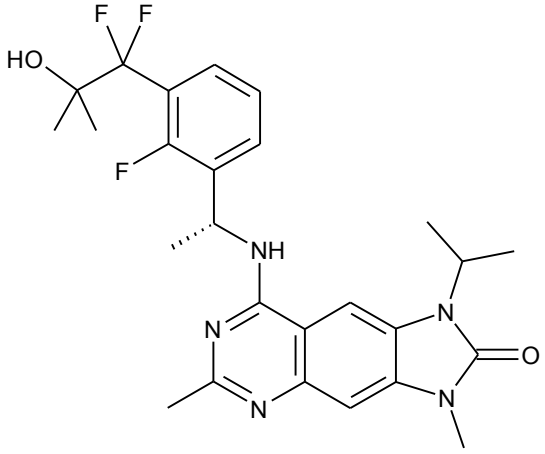
Стадія 5. 8-Хлор-1-ізопропіл-3,6-диметил-1H-імідазо[4,5-g]хіназолін-2(3H)-он



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 4 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 9 прикладу 71 (0,080 г, вихід 74,9 %).

MS(ES+) маса/заряд = 290,40 (M+1).

Стадія 6. (R)-8-((1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-1-ізопропіл-3,6-диметил-1H-імідазо[4,5-g]хіназолін-2(3H)-он (сполука 105)

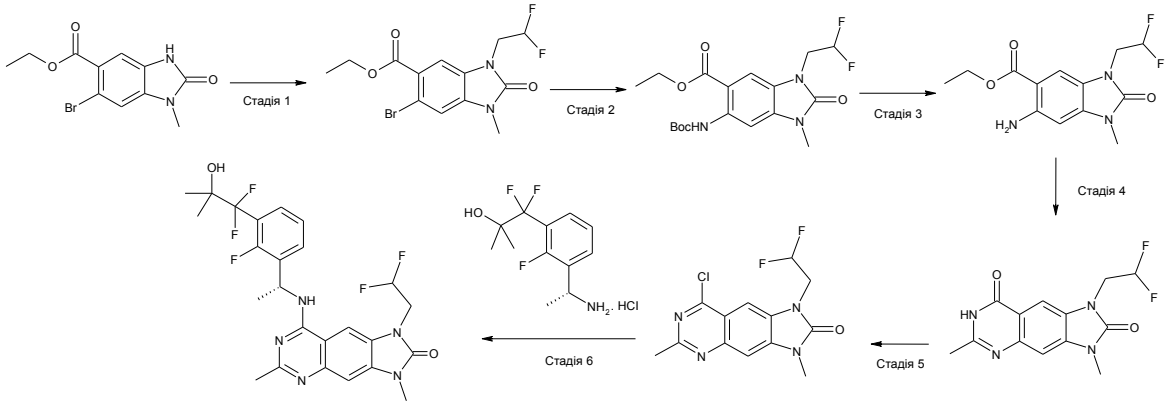


Указану в заголовку сполуку одержували за допомогою реакції проміжної сполуки стадії 5 і гідрохлориду (R)-1-(3-(1-аміноетил)-2-фторфеніл)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-олу (стадія 6а прикладу 4) шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 10 прикладу 71 (0,010 г, вихід 9,66 %).

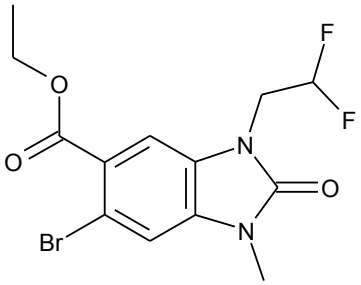
MS(ES+) маса/заряд = 502,43 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,19 (d, J=7,3 Гц, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,66-7,56 (m, 1H), 7,36-7,26 (m, 2H), 7,26-7,18 (m, 1H), 5,93-5,81 (m, 1H), 5,34 (s, 1H), 4,74-4,62 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,68-1,52 (m, 9H), 1,24 (s, 3H), 1,22 (s, 3H).

Приклад 119. Одержання (R)-8-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-1-(2,2-дифторетил)-3,6-диметил-1H-імідазо[4,5-g]хіназолін-2(3H)-ону (сполука 106)



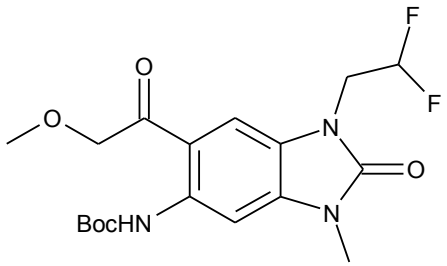
Стадія 1. Етил-6-бром-3-(2,2-дифторетил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензо[d]імідазол-5-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 5 прикладу 117 і 1,1-дифтор-2-йодетану з використанням аналогічного протоколу реакції, указаного в стадії 5 прикладу 71 (0,24 г, вихід 39,5 %).

MS(ES+) маса/заряд = 363,22 (M+), 365,10 (M+2).

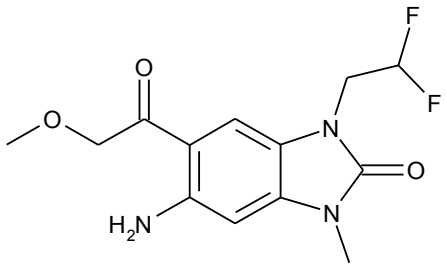
Стадія 2. Етил-6-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-3-(2,2-дифторетил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензо[d]імідазол-5-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 1 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 6 прикладу 71 (0,140 г, вихід 55,3 %).

MS(ES+) маса/заряд = 400,10 (M+1).

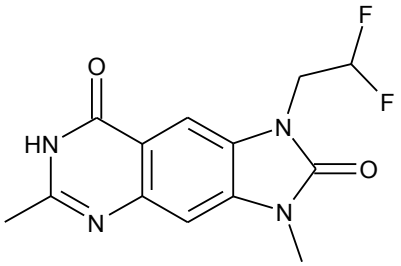
Стадія 3. Етил-6-аміно-3-(2,2-дифторетил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензо[d]імідазол-5-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 2 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 7 прикладу 71 (0,115 г, вихід 98 %).

MS(ES+) маса/заряд = 300,21 (M+1).

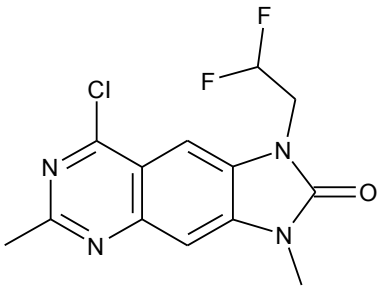
Стадія 4. 1-(2,2-Дифторетил)-3,6-диметил-1H-імідазо[4,5-g]хіназолін-2,8(3H, 7H)-діон 10716-297



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 3 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 8 прикладу 71 (0,070 г, вихід 69,4 %).

MS(ES+) маса/заряд = 295,15 (M+1).

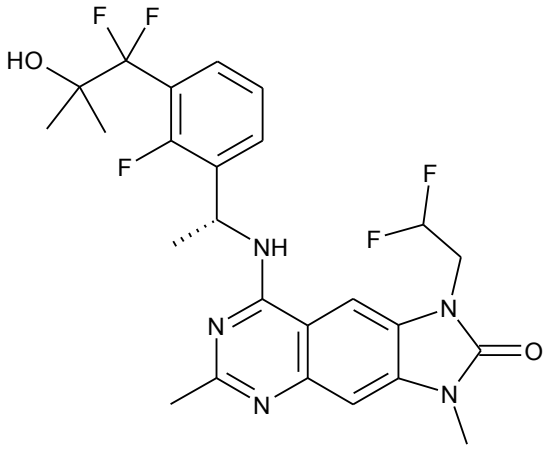
Стадія 5. 8-Хлор-1-(2,2-дифторетил)-3,6-диметил-1H-імідазо[4,5-g]хіназолін-2(3H)-он



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 4 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 9 прикладу 71 (0,065 г, вихід 87 %).

MS(ES+) маса/заряд = 313,21 (M+1).

Стадія 6. (R)-8-((1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-1-(2,2-дифторетил)-3,6-диметил-1H-імідазо[4,5-g]хіназолін-2(3H)-он (сполука 106)



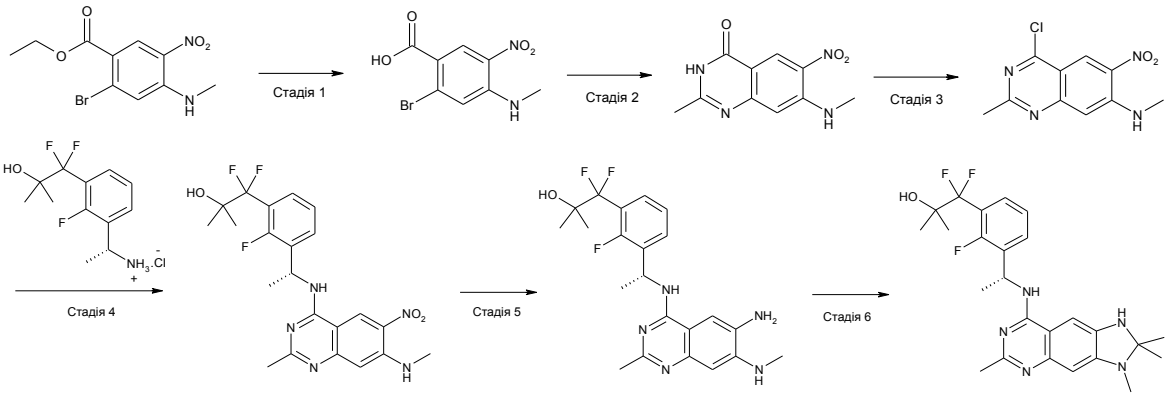
Указану в заголовку сполуку одержували за допомогою реакції проміжної сполуки стадії 5 і гідрохлориду (R)-1-(3-(1-аміноетил)-2-фторфеніл)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-олу (стадія 6а прикладу 4) шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 10 прикладу 71 (0,025 г, вихід 22,97 %).

MS(ES+) маса/заряд = 524,32 (M+1).

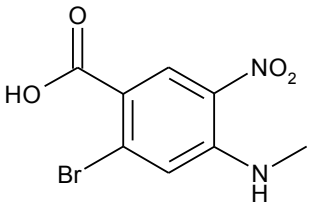
^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,16 (s, 1H), 8,14-8,08 (m, 1H), 7,64-7,57 (m, 1H), 7,35-7,28 (m, 2H), 7,25-7,19 (m, 1H), 6,66-6,31 (m, 1H), 5,88-5,79 (m, 1H), 5,34 (s, 1H), 4,41-4,28 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,61 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,21 (s, 3H).

MS(ES+) маса/заряд = 524,32 (M+1).

Приклад 120. ((R)-1,1-Дифтор-1-(2-фтор-3-(1-((1,2,2,3,6-пентаметил-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-g]хіназолін-8-іл)аміно)етил)феніл)-2-метилпропан-2-ол
(сполука 107) і (сполука 108)



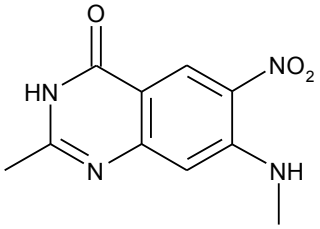
Стадія 1. 2-Бром-4-(метиламіно)-5-нітробензойна кислота



Указану в заголовку сполуку одержували з етил-2-бром-4-(метиламіно)-5-нітробензоату стадії 3 прикладу 117 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 4а прикладу 81 (1,51 г, вихід 83 %).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,62 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,54-8,46 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 3,05-2,95 (m, 3H).

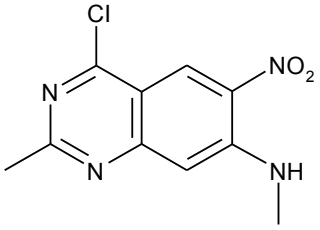
Стадія 2. 2-Метил-7-(метиламіно)-6-нітрохіназолін-4(3H)-он



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 1 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 5а прикладу 81а (0,100 г, вихід 58,7 %).

MS(ES+) маса/заряд = 235,08.

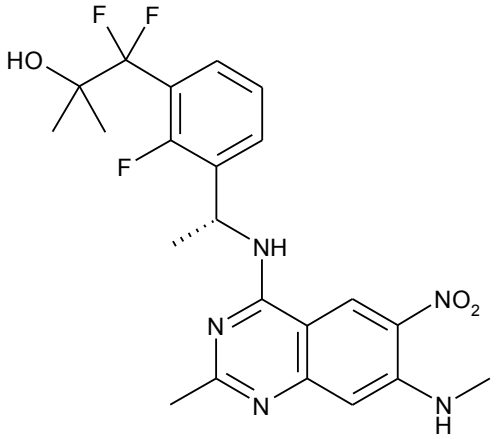
Стадія 3. 4-Хлор-N, 2-диметил-6-нітрохіназолін-7-амін



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 2 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 9 прикладу 71 (0,10 г, вихід 54,5 %).

MS(ES+) маса/заряд = 253,08 (M+1).

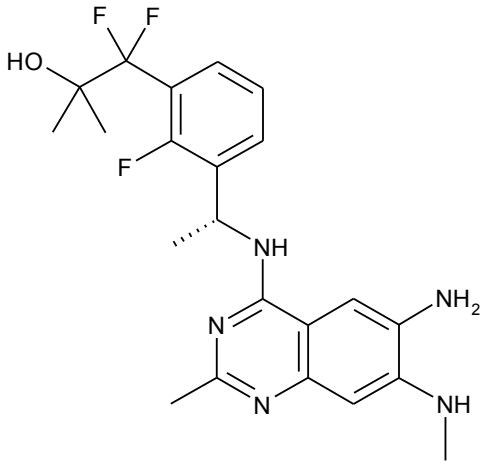
Стадія 4. (R)-1,1-Дифтор-1-(2-фтор-3-(1-((2-метил-7-(метиламіно)-6-нітрохіназолін-4-іл)аміно)етил)феніл)-2-метилпропан-2-ол



Указану в заголовку сполуку одержували за допомогою проміжної сполуки стадії 3 і гідрохлориду (R)-1-(3-(1-аміноетил)-2-фторфеніл)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-олу (стадія 6а прикладу 4) шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 10 прикладу 71 (0,110 г, вихід 60,0 %).

MS(ES+) маса/заряд = 464,30 (M+1).

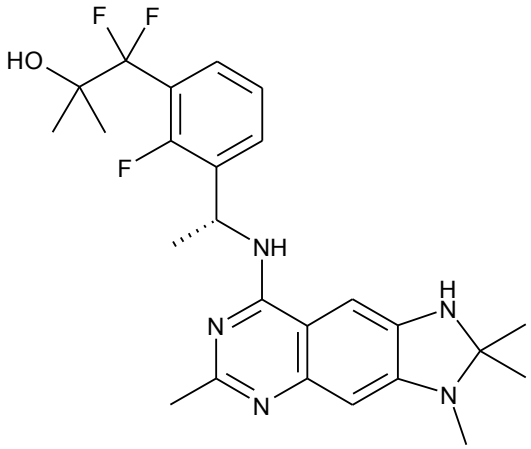
Стадія 5. (R)-1-(3-(1-((6-Аміно-2-метил-7-(метиламіно)хіназолін-4-іл)аміно)етил)-2-фторфеніл)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ол



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 4 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 3 прикладу 14 (0,58 г, вихід 98,0 %).

MS(ES+) маса/заряд = 434,23 (M+1).

Стадія 6. (R)-1,1-Дифтор-1-(2-фтор-3-(1-((2,2,3,6-тетраметил-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-g]хіназолін-8-іл)аміно)етил)феніл)-2-метилпропан-2-ол
(сполука 107)

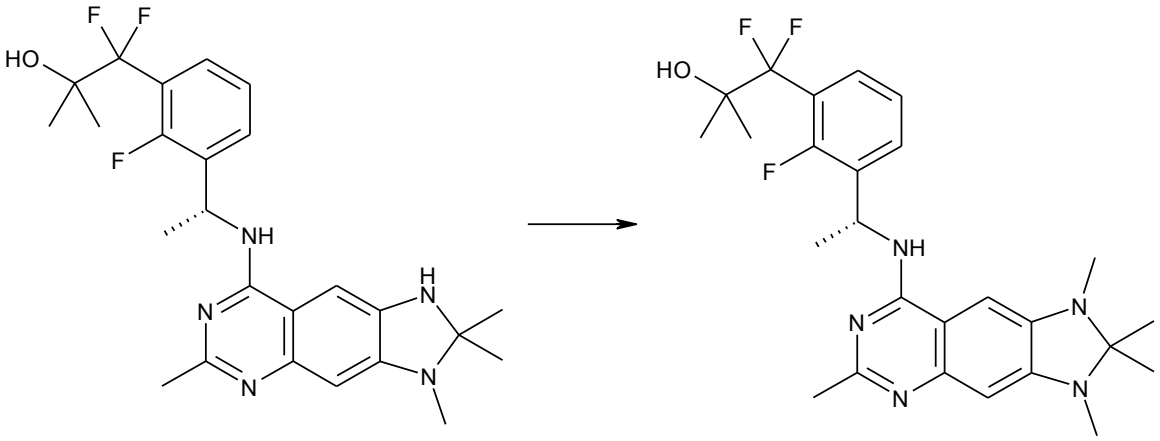


У перемішуваний розчин (R)-1-(3-(1-((6-аміно-2-метил-7-(метиламіно)хіназолін-4-іл)аміно)етил)-2-фторфеніл)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-олу (0,20 г, 0,461 ммоль) в ацетоні (6,0 мл) додавали pTsOH (0,088 г, 0,461 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 100 °C протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували. Етилацетат (20,0 мл) додавали в залишок і 6,0 мл одержаної в результаті суміші водн. розчину $NaHCO_3$ фільтрували через подушку шару целіту. Фільтрат екстрагували етилацетатом (3×10,0 мл) й об'єднані органічні шари висушували над Na_2SO_4. Органічний шар концентрували у вакуумі та неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії із використанням 0-40 % етилацетат-н-гексану як елюенту з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,218 г, вихід 92,0 %).

MS(ES+) маса/заряд = 474,36 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,61-7,51 (m, 1H), 7,41 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,32-7,23 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,83-5,67 (m, 1H), 5,31 (s, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,50 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,21 (s, 3H).

Приклад 121. (R)-1,1-Дифтор-1-(2-фтор-3-(1-((1,2,2,3,6-пентаметил-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-g]хіназолін-8-іл)аміно)етил)феніл)-2-метилпропан-2-ол (сполука 108)

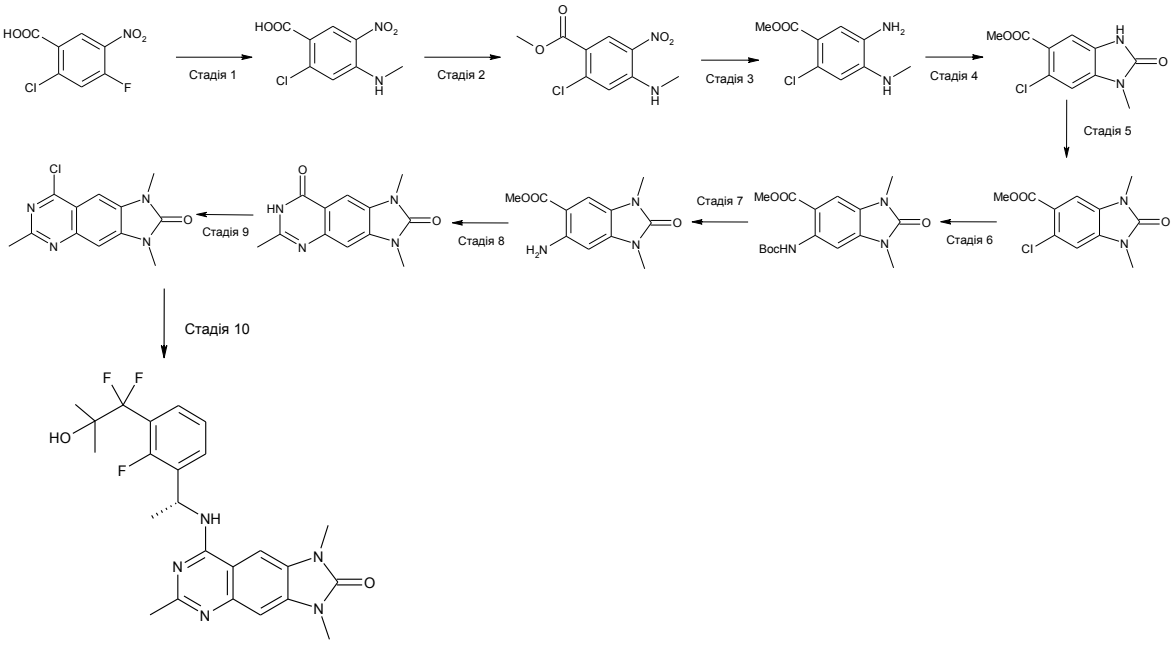


У перемішуваний розчин (R)-1,1-дифтор-1-(2-фтор-3-(1-((2,2,3,6-тетраметил-2,3-дигідро-1H-імідазо[4,5-g]хіназолін-8-іл)аміно)етил)феніл)-2-метилпропан-2-олу (0,030 г, 0,063 ммоль) (сполука 107 прикладу 120) в AcOH (1,0 мл) додавали параформальдегід (0,019 г, 0,634 ммоль) і його перемішували протягом 1 год. за кімнатної температури. Додавали послідовно ціаноборгідрид натрію (0,020 г, 0,317 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 1 год. за кімнатної температури. Реакційну суміш гасили за допомогою MeOH (2,0 мл) і концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного продукту. Неочищену сполуку очищали за допомогою препаративної HPLC з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,007 г, вихід 22,66 %).

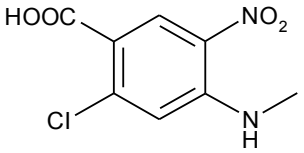
^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,20 (s, 1H), 7,65 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,62-7,54 (m, 1H), 7,33-7,25 (m, 1H), 7,23-7,17 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,82-5,73 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,55 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,21 (s, 3H).

MS(ES+) маса/заряд = 488,36 (M+1).

Приклад № 122. (R)-8-((1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-1,3,6-триметил-1,3-дигідро-2H-імідазо[4,5-g]хіназолін-2-он (сполука 109)



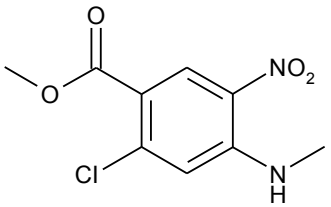
Стадія 1. 2-Хлор-4-(метиламіно)-5-нітробензойна кислота



Метенамін (3,54 г, 45,5 ммоль) додавали в охолоджену льодом суміш 2-хлор-4-фтор-5-нітробензойної кислоти (10,0 г, 45,5 ммоль) та води (150,0 мл) і одержану суміш перемішували за кімнатної температури протягом 5 год. Реакційну суміш підкисляли за допомогою 10 % HCl. Тверду речовину фільтрували, промивали водою і висушували під вакуумом з одержанням указаної в заголовку сполуки (10,0 г, вихід 95 %).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,65 (s, 1H), 8,53 (q, J=4,9 Гц, 1H), 7,06 (s, 1H), 2,99 (d, J=4,9 Гц, 3H).

Стадія 2. Метил-2-хлор-4-(метиламіно)-5-нітробензоат

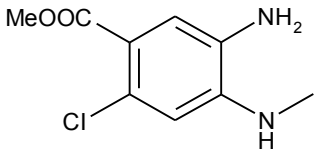


У перемішуваний розчин 2-хлор-4-(метиламіно)-5-нітробензойної кислоти (10,5 г, 45,5 ммоль) у MeOH (150 мл) додавали тіонілхлорид (4,98 мл, 68,3 ммоль) при 0 °C. Одержану суміш перемішували при 80 °C протягом 4 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розчинник випарювали. Залишок суспендували у холодній воді (100,0 мл),

фільтрували під вакуумом і висушували з одержанням указаної в заголовку сполуки (11,0 г, вихід 99 %).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,62 (s, 1H), 8,58 (q, J=5,0 Гц, 1H), 7,06 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,99 (d, J=5,0 Гц, 3H).

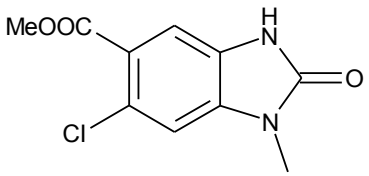
Стадія 3. Метил-5-аміно-2-хлор-4-(метиламіно)бензоат



У перемішуваний розчин метил-2-хлор-4-(метиламіно)-5-нітробензоату (6,0 г, 24,53 ммоль) в етанолі (60,0 мл) додавали залізо (6,85 г, 123 ммоль), водн. NH_4Cl (35,0 мл, 245 ммоль). Одержану суміш перемішували при 80 °C протягом 3 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і фільтрували над шаром целіту. Шар целіту промивали сумішшю 20 % етилацетат: MeOH. Об'єднаний фільтрат випарювали, одержаний таким чином залишок розчиняли в етилацетаті (2×100,0 мл). Об'єднаний органічний шар промивали насиченим бікарбонатом натрію, сольовим розчином і висушували над безводним Na_2SO_4. Розчинник випарювали і залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії в градієнті гексан-етилацетат з одержанням указаної в заголовку сполуки (1,8 г, вихід 34,2 %).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,14 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,64 (q, J=4,8 Гц, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,77 (d, J=4,8 Гц, 3H).

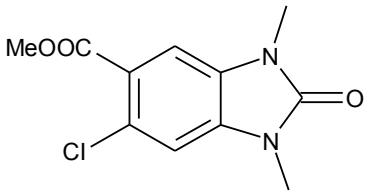
Стадія 4. Метил-6-хлор-1-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензо[d]імідазол-5-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 3 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 5 прикладу 117 (2,3 г, вихід 93 %), у вигляді твердої речовини.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,23 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,31 (s, 3H).

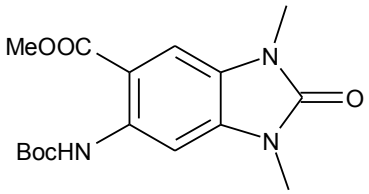
Стадія 5. Метил-6-хлор-1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензо[d]імідазол-5-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 4 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 5 прикладу 71 (1,1 г, вихід 80 %).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,61 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,36 (s, 6H).

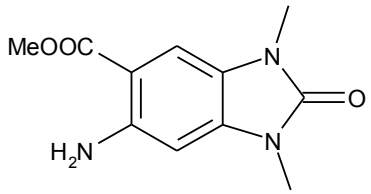
Стадія 6. Метил-6-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензо[d]імідазол-5-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 5 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 6 прикладу 71 (0,70 г, вихід 76 %).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,47 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,33 (d, J=1,9 Гц, 6H), 1,50 (s, 9H).

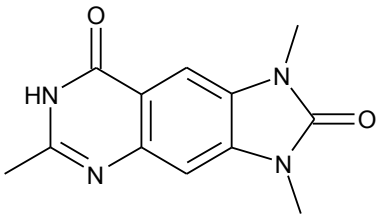
Стадія 7. Метил-6-аміно-1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензо[d]імідазол-5-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 6 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 7 прикладу 71 (0,49 г, вихід 99 %).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,37 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,24 (s, 3H).

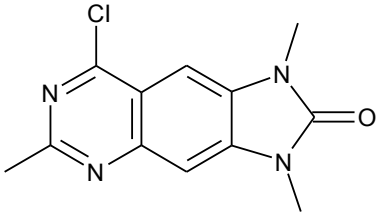
Стадія 8. 1,3,6-Триметил-1,7-дигідро-2H-імідазо[4,5-g]хіназолін-2,8(3H)-діон



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 7 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 8 прикладу 71 (0,25 г, вихід 60,2 %).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,03 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).

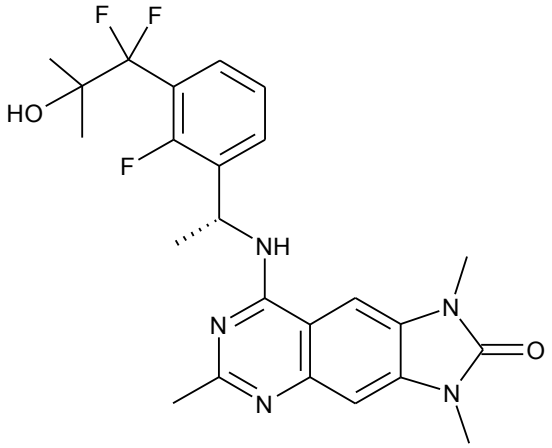
Стадія 9. 8-Хлор-1,3,6-триметил-1,3-дигідро-2H-імідазо[4,5-g]хіназолін-2-он



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 8 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 9 прикладу 71 (0,060 г, вихід 46,5 %).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,71 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 2,70 (s, 3H).

Стадія 10. (R)-8-((1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-1,3,6-триметил-1,3-дигідро-2H-імідазо[4,5-g]хіназолін-2-он (сполука 109)

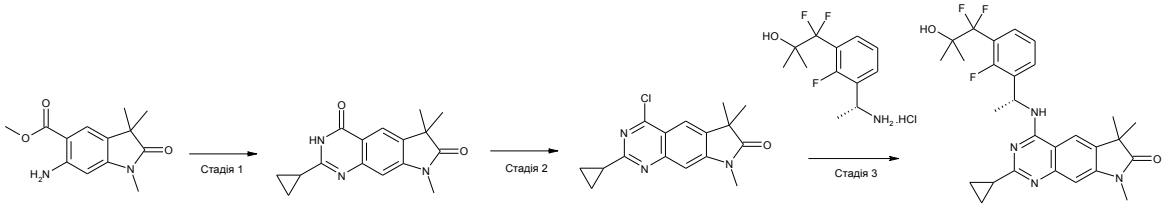


Указану в заголовку сполуку одержували за допомогою реакції проміжної сполуки стадії 9 і гідрохлориду (R)-1-(3-(1-аміноетил)-2-фторфеніл)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-олу (стадія 6а прикладу 4) шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 10 прикладу 71 (0,040 г, вихід 40 %).

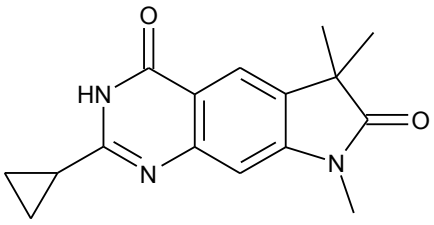
MS(ES+) маса/заряд = 474,42 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,14 (d, J=7,4 Гц, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,64-7,57 (m, 1H), 7,36-7,27 (m, 2H), 7,25-7,19 (m, 1H), 5,91-5,76 (m, 1H), 5,33 (s, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,60 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,22 (s, 3H).

Приклад 123. (R)-2-Циклопропіл-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-6,6,8-триметил-6,8-дигідро-7H-піроло[3,2-g]хіназолін-7-он (сполука 110)



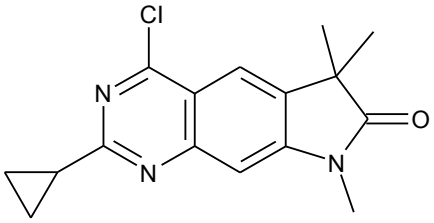
Стадія 1. 2-Циклопропіл-6,6,8-триметил-6,8-дигідро-3H-піроло[3,2-g]хіназолін-4,7-діон



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 7 прикладу 93 і циклопропілнітрилу з використанням аналогічного протоколу, указаного в стадії 8 прикладу 71 (0,450 г, вихід 90 %).

MS(ES+) маса/заряд = 284,34 (M+1).

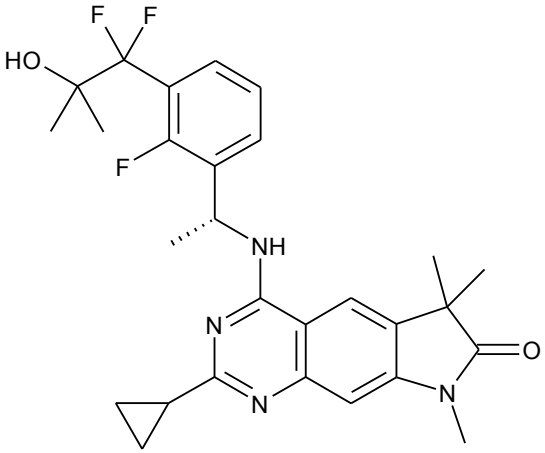
Стадія 2. 4-Хлор-2-циклопропіл-6,6,8-триметил-6,8-дигідро-7H-піроло[3,2-g]хіназолін-7-он



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 1 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 9 прикладу 71 (0,100 г, вихід 94 %).

MS(ES+) маса/заряд = 302,34 (M+1).

Стадія 3. (R)-2-Циклопропіл-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-6,6,8-триметил-6,8-дигідро-7H-піроло[3,2-g]хіназолін-7-он (сполука 110)

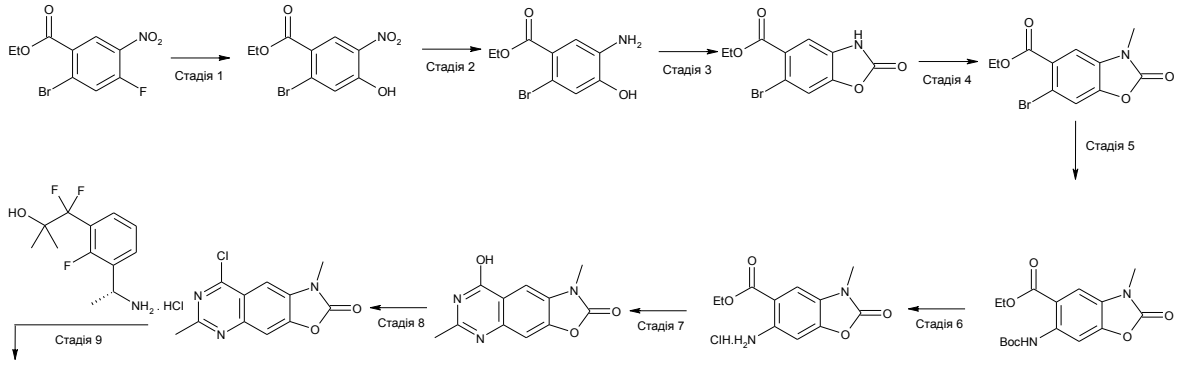


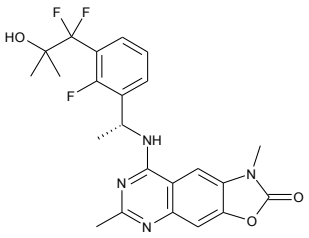
Указану в заголовку сполуку одержували за допомогою реакції проміжної сполуки стадії 2 і гідрохлориду (R)-1-(3-(1-аміноетил)-2-фторфеніл)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-олу (стадія 6а прикладу 4) шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 10 прикладу 71.

MS(ES+) маса/заряд = 512,32 (M+1).

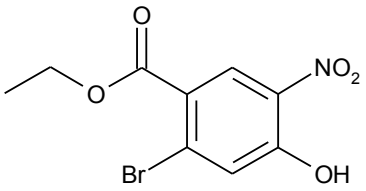
1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,33 (s, 1H), 8,14 (d, J=6,8 Гц, 1H), 7,55-7,49 (m, 1H), 7,34-7,27 (m, 1H), 7,23-7,16 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,69-5,58 (m, 1H), 5,32 (s, 1H), 3,21 (s, 3H), 1,90-1,81 (m, 1H), 1,58 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,00-0,93 (m, 1H), 0,84-0,77 (m, 1H), 0,73-0,66 (m, 1H), 0,59-0,51 (m, 1H).

Приклад 124. (R)-8-((1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-1,6-диметилоксазоло[4,5-g]хіназолін-2(1H)-он (сполука 111)





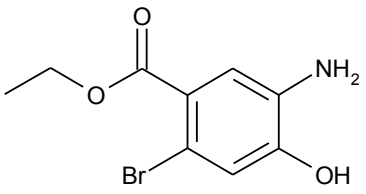
Стадія 1. Етил-2-бром-4-гідрокси-5-нітробензоат



У перемішуваний розчин N-гідроксиацетаміду (4,63 г, 61,6 ммоль) у DMSO (40,0 мл) додавали карбонат калію (14,20 г, 103 ммоль) і етил-2-бром-4-фтор-5-нітробензоат (6,0 г, 20,54 ммоль) у флаконі із загвинчуваною пробкою. Посудину запечатували та нагрівали до 80 °C протягом 2 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, підкисляли за допомогою 2 М хлористоводневої кислоти (pH=3-6) та екстрагували етилацетатом (100,0 мл). Органічний шар відокремлювали, промивали сольовим розчином (50,0 мл) і висушували над безводним Na_2SO_4. Розчинник випарювали і залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії з одержанням указаної в заголовку сполуки (5,2 г, вихід 87 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

MS(ES+) маса/заряд = 290,52 (M+).

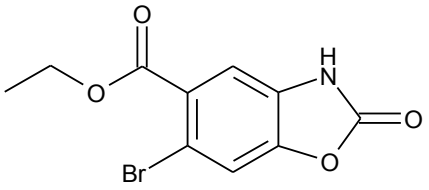
Стадія 2. Етил-5-аміно-2-бром-4-гідроксибензоат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 1 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 3 прикладу 14 (3,1 г, вихід 69,1 %), у вигляді брудно-білої твердої речовини.

MS(ES+) маса/заряд = 261,96 (M+2).

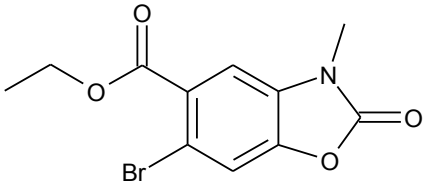
Стадія 3. Етил-6-бром-2-оксо-2,3-дигідробензо[d]оксазол-5-карбоксилат



У перемішуваний розчин етил-5-аміно-2-бром-4-гідроксибензоату (3,1 г, 11,92 ммоль) у безводному THF (20,0 мл) при 25 °C додавали CDI (2,12 г, 13,11 ммоль) і реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 2 год. Реакційну суміш гасили водним розчином хлористоводневої кислоти (50,0 мл) і водну фазу екстрагували етилацетатом (100,0 мл). Органічний шар відокремлювали, промивали сольовим розчином (50,0 мл), висушували над безводним Na_2SO_4 і концентрували з одержанням указаної в заголовку сполуки (1,3 г, вихід 38,1 %).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,03 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 4,32 (q, J=7,1 Гц, 2H), 1,34 (t, J=7,0 Гц, 3H).

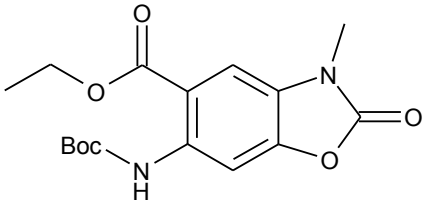
Стадія 4. Етил-6-бром-3-метил-2-оксо-2,3-дигідробензо[d]оксазол-5-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 3 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 5 прикладу 71 (1,25 г, вихід 92 %), у вигляді брудно-білої твердої речовини.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,80 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 4,34 (q J=7,1 Гц, 2H), 3,36 (s, 3H), 1,34 (t, J=7,0 Гц, 3H).

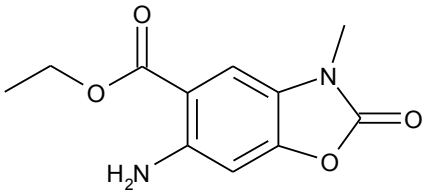
Стадія 5. Етил-6-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-3-метил-2-оксо-2,3-дигідробензо[d]оксазол-5-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 4 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 6 прикладу 71 (0,41 г, вихід 91 %).

MS(ES+) маса/заряд = 337,40 (M+1).

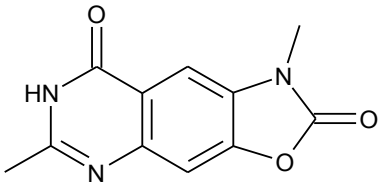
Стадія 6. Етил-6-аміно-3-метил-2-оксо-2,3-дигідробензо[d]оксазол-5-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 5 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 7 прикладу 71 (0,33 г, вихід 99 %).

MS(ES+) маса/заряд = 237,20 (M).

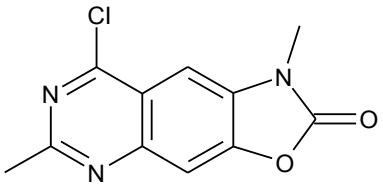
Стадія 7. 1,6-Диметил-1,7-дигідрооксазоло[4,5-g]хіназолін-2,8-діон



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 6 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 8 прикладу 71 (0,017 г, вихід 60,8 %).

MS(ES+) маса/заряд = 232,20 (M+1).

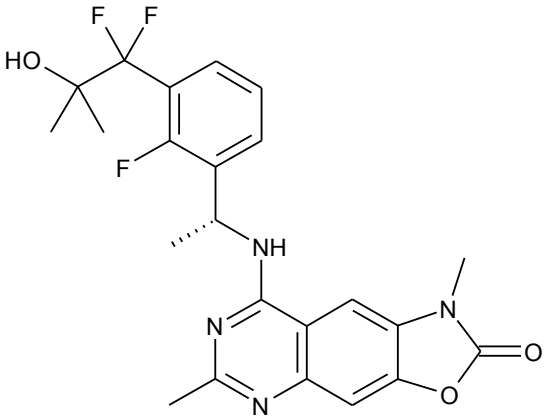
Стадія 8. 8-Хлор-1,6-диметилоксазоло[4,5-g]хіназолін-2(1H)-он



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 7 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 9 прикладу 71 (0,070 г, вихід 38,1 %).

MS(ES+) маса/заряд = 250,08 (M+1).

Стадія 9. (R)-8-((1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-1,6-диметилоксазоло[4,5-g]хіназолін-2(1H)-он (сполука 111)

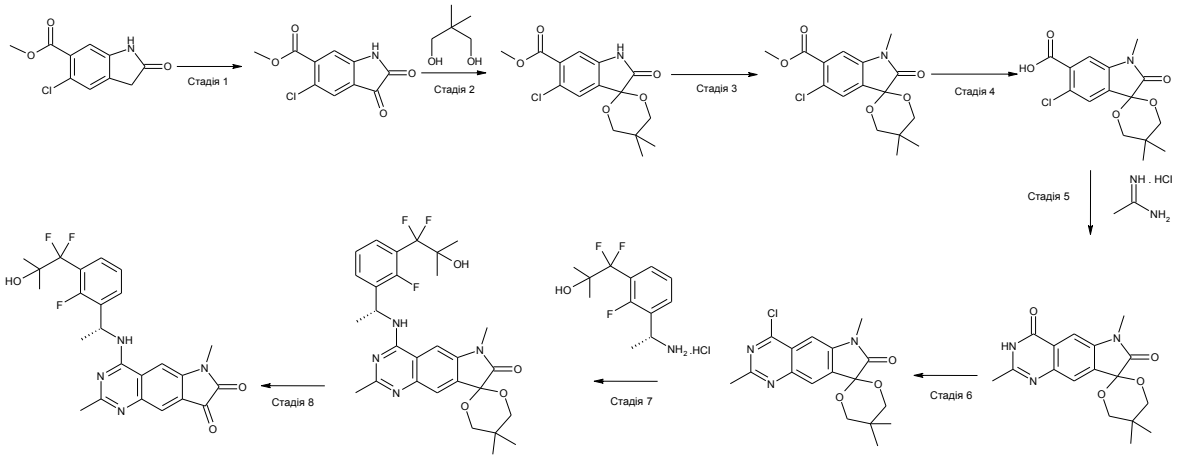


Указану в заголовку сполуку одержували за допомогою реакції проміжної сполуки стадії 8 і гідрохлориду (R)-1-(3-(1-аміноетил)-2-фторфеніл)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-олу (стадія 6а прикладу 4) шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 10 прикладу 71 (0,035 г, вихід 29,2 %).

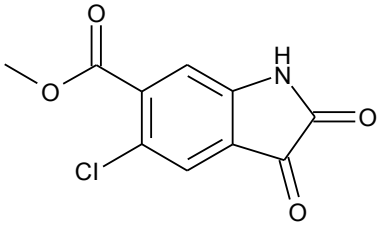
MS(ES+) маса/заряд = 461,30 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,33 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,64-7,57 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,38-7,27 (m, 1H), 7,26-7,19 (m, 1H), 5,86-5,78 (m, 1H), 5,34 (s, 1H), 3,45 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,61 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,22 (s, 3H).

Приклад 125. (R)-4-((1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6-диметил-6H-піроло[2,3-g]хіназолін-7,8-діон (сполука 112)



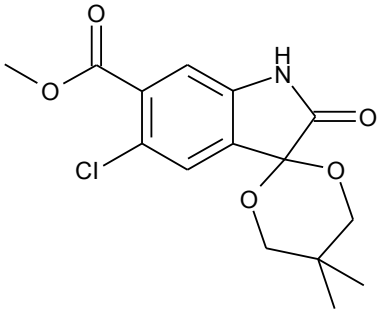
Стадія 1. Метил-5-хлор-2,3-діоксоіндолін-6-карбоксилат



У перемішуваний розчин комерційно доступного метил-5-хлор-2-оксоіндолін-6-карбоксилату (7,0 г, 31,0 ммоль) у DCE (100,0 мл) додавали 2-гідроперокси-2-метилпропан (8,59 мл, 62,0 ммоль) за кімнатної температури і реакційну суміш перемішували при 80 °C протягом 16 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та додавали ще одну порцію 2-гідроперокси-2-метилпропану (8,59 мл, 62,0 ммоль) і 0,1 екв. $Cu(OAc)_2$ і перемішували за тієї самої температури протягом 1 год. Реакційну суміш розбавляли за допомогою DCM (100,0 мл) і промивали водою (3×50,0 мл). Органічний шар відокремлювали, висушували над безводним Na_2SO_4 і концентрували з одержанням указаної в заголовку сполуки (5,0 г, вихід 67,3 %).

MS(ES+) маса/заряд = 241,02 (M+2).

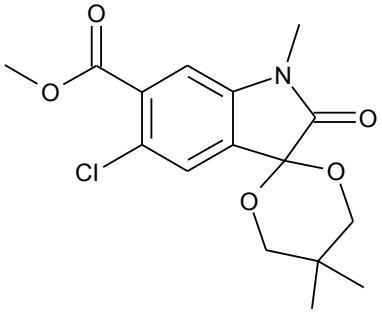
Стадія 2. Метил-5-хлор-5',5'-диметил-2-оксоспіро[індолін-3,2'-[1,3]діоксан]-6-карбоксилат



Суміш метил-5-хлор-2,3-діоксоіндолін-6-карбоксилату (0,90 г, 3,76 ммоль), 2,2-диметилпропан-1,3-діолу (0,430 г, 4,13 ммоль) і pTsOH (0,072 г, 0,376 ммоль) у циклогексані (25,0 мл) нагрівали при 100 °C протягом 16 год. Розчинник випарювали і реакційну суміш розбавляли холодною водою. Водний шар екстрагували в етилацетаті (2×20,0 мл). Органічний шар відокремлювали, висушували над безводним Na_2SO_4 і випарювали з одержанням неочищеної сполуки. Неочищений матеріал очищали за допомогою флеш-хроматографії в градієнті гексан-етилацетат з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,85 г, вихід 69,1 %).

MS(ES+) маса/заряд = 326,05 (M+1).

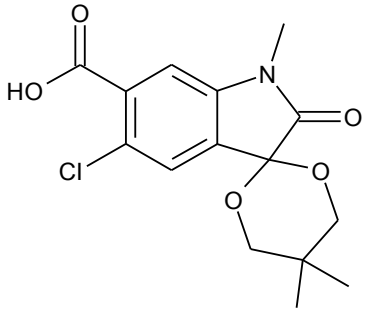
Стадія 3. Метил-5-хлор-1,5',5'-триметил-2-оксоспіро[індолін-3,2'-[1,3]діоксан]-6-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 2 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 5 прикладу 71 (0,760 г, вихід 87 %).

MS(ES+) маса/заряд = 338,58.

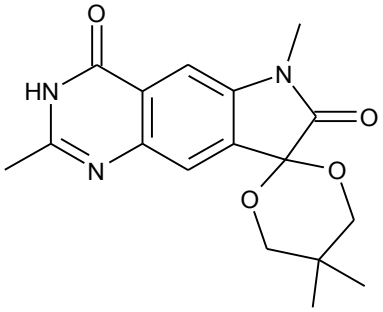
Стадія 4. 5-Хлор-1,5',5'-триметил-2-оксоспіро[індолін-3,2'-[1,3]діоксан]-6-карбонова кислота



У перемішуваний розчин метил-5-хлор-1,5',5'-триметил-2-оксоспіро[індолін-3,2'-[1,3]діоксан]-6-карбоксилату (0,17 г, 0,494 ммоль) у MeOH-THF (4,0 мл) (1:1) і воді (1,0 мл) додавали LiOH (0,024 г, 0,989 ммоль) за кімнатної температури і реакційну суміш перемішували за тієї самої температури протягом 2 год. Розчинник випарювали і залишок підкисляли (pH: 4-5) із використанням розчину лимонної кислоти. Осаджену тверду речовину фільтрували, промивали водою і висушували під вакуумом з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,154 г, вихід 96 %).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,72 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 4,48 (d, J=10,8 Гц, 2H), 3,55 (d, J=11,2 Гц, 2H), 3,11 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 0,85 (s, 3H).

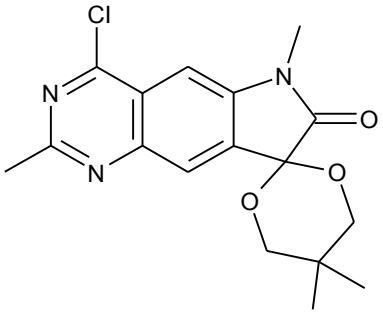
Стадія 5. 2,5',5',6-Тетраметил-3,6-дигідроспіро[піроло[2,3-g]хіназолін-8,2'-[1,3]діоксан]-4,7-діон



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 4 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 5а прикладу 81а (0,090 г, вихід 60,1 %).

MS(ES+) маса/заряд = 330,25.

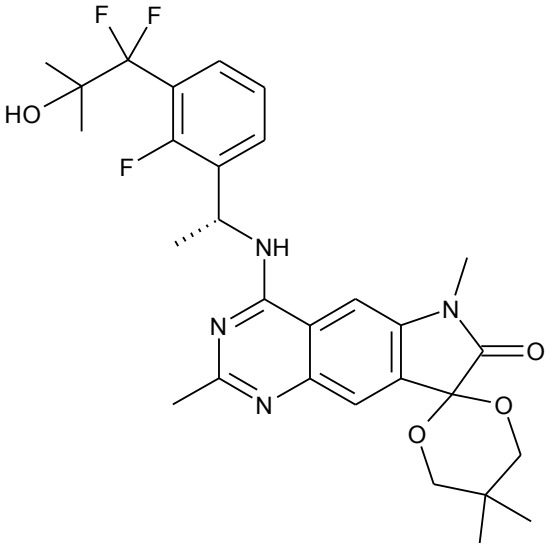
Стадія 6. 4-Хлор-2,5',5',6-тетраметилспіро[піроло[2,3-g]хіназолін-8,2'-[1,3]діоксан]-7(6H)-он



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 5 згідно з аналогічним протоколом, застосовуваним у стадії 9 прикладу 71 (0,025 г, вихід 23,67 %).

MS(ES+) маса/заряд = 348,33 (M+1).

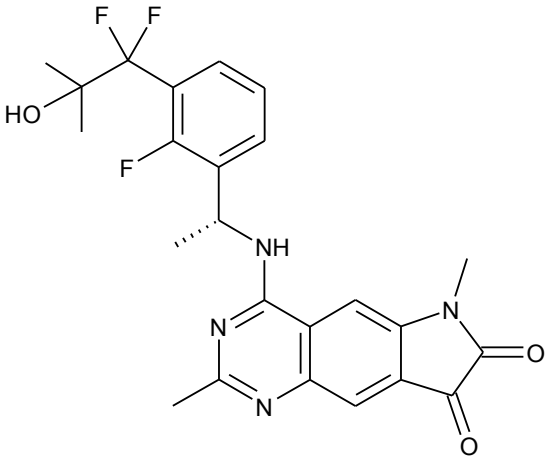
Стадія 7. (R)-4-((1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,5',5',6-тетраметилспіро[піроло[2,3-g]хіназолін-8,2'-[1,3]діоксан]-7(6H)-он



Указану в заголовку сполуку одержували за допомогою реакції проміжної сполуки стадії 6 і гідрохлориду (R)-1-(3-(1-аміноетил)-2-фторфеніл)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-олу (стадії 6а прикладу 4) згідно з аналогічним протоколом, застосовуваним у стадії 10 прикладу 71 (0,015 г, вихід 62,3 %).

MS(ES+) маса/заряд = 559,50 (M+1).

Стадія 8. (R)-4-((1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6-диметил-6H-піроло[2,3-g]хіназолін-7,8-діон (сполука 112)

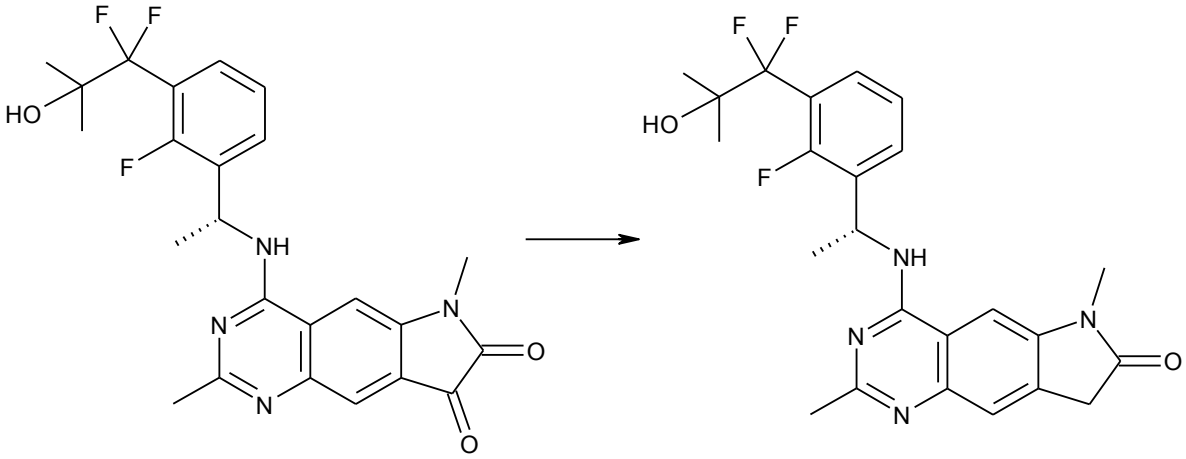


Суміш (R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,5',5',6-тетраметилспіро[піроло[2,3-g]хіназолін-8,2'-[1,3]діоксан]-7(6H)-ону (0,024 г, 0,043 ммоль), концентрованої HCl (0,559 мл, 6,44 ммоль) та AcOH (0,492 мл, 8,59 ммоль) у діоксані (0,5 мл) нагрівали при 90 °C протягом 16 год. Реакційну суміш розбавляли холодним насич. розчином $NaHCO_3$ та екстрагували в етилацетаті (2×20,0 мл). Органічний шар відокремлювали, висушували над безводним Na_2SO_4 і випарювали з одержанням неочищеної сполуки. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,007 г, вихід 34,5 %).

MS(ES+) маса/заряд = 473,42 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,43 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,63-7,59 (m, 1H), 7,35-7,28 (m, 1H), 7,26-7,20 (m, 1H), 5,85-5,74 (m, 1H), 5,35 (s, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,62 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,21 (s, 3H).

Приклад 126. (R)-4-((1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6-диметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он (сполука 113)

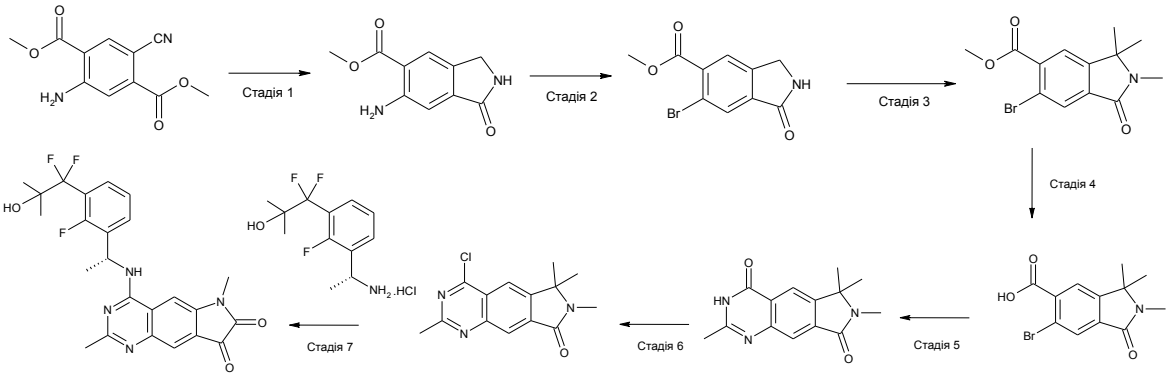


Суміш (R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6-диметил-6H-піроло[2,3-g]хіназолін-7,8-діону (сполука 55, 0,100 г, 0,212 ммоль) і розчину гідрату гідразину у воді (98 %) (1329 мкл, 42,3 ммоль) нагрівали при 95 °C протягом 4 год. Реакційну суміш розбавляли холодною водою (10,0 мл) та екстрагували в етилацетаті (2×10,0 мл). Органічний шар виділяли, висушували над безводним Na_2SO_4 та випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії в градієнті MeOH-DCM з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,044 г, вихід 45,3 %).

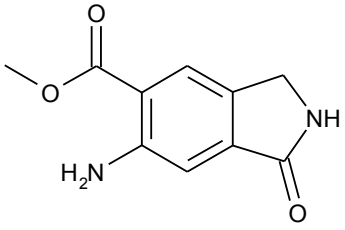
MS(ES+) маса/заряд = 459,23 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,20 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,63-7,59 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,36-7,26 (m, 1H), 7,24-7,19 (m, 1H), 5,81-5,75 (m, 1H), 5,34 (s, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,60 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,22 (s, 3H).

Приклад 127. (R)-4-((1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,6,7-тетраметил-6,7-дигідро-8H-піроло[3,4-g]хіназолін-8-он (сполука 114)



Стадія 1. Метил-6-аміно-1-оксоізоіндолін-5-карбоксилат

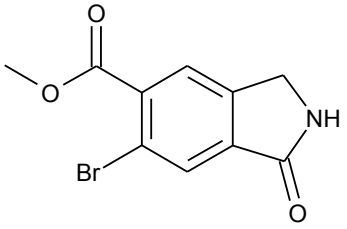


У перемішуваний розчин диметил-2-аміно-5-ціанотерефталату (2,2 г, 9,39 ммоль) у MeOH (45,0 мл), TEA (11,00 мл, 79 ммоль) і діоксані (30,0 мл) додавали нікель Ренея (0,551 г, 9,39 ммоль) і реакційну суміш перемішували за 100 фунтів/кв. дюйм H_2 при 70 °C протягом

15 год. Реакційну суміш фільтрували і фільтрат концентрували під вакуумом. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії в градієнті DCM-MeOH з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,35 г, вихід 18,07 %).

MS(ES+) маса/заряд = 207,17 (M+1).

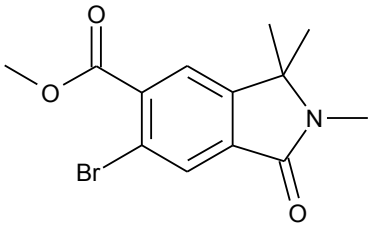
Стадія 2. Метил-6-бром-1-оксоізоіндолін-5-карбоксилат



У перемішуваний розчин метил-6-аміно-1-оксоізоіндолін-5-карбоксилату (1,5 г, 7,27 ммоль) в ацетонітрилі (30,0 мл) додавали трет-бутилнітрит (1,92 мл, 14,55 ммоль) при 0 °C протягом періоду 10 хв. Після перемішування при 0 °C протягом 1 год. у реакційну суміш додавали частинами CuBr (1,56 г, 10,91 ммоль) протягом 10 хв. і реакційну суміш нагрівали до 60 °C протягом 5 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розбавляли за допомогою DCM (100,0 мл) і промивали водою (50,0 мл) і водн. HCl (1 н., 50,0 мл) з одержанням неочищеної сполуки, яку очищали за допомогою флеш-хроматографії в градієнті гексан-етилацетат з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,7 г, вихід 35,6 %).

MS(ES+) маса/заряд = 270,17 (M+), 272,17 (M+2).

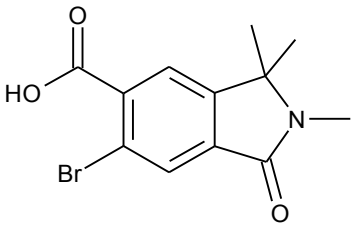
Стадія 3. Метил-6-бром-2,3,3-триметил-1-оксоізоіндолін-5-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 2 згідно з аналогічним протоколом, застосовуваним у стадії 2а прикладу 81 (0,8 г, 72,9 %).

MS(ES+) маса/заряд = 314,17 (M+2).

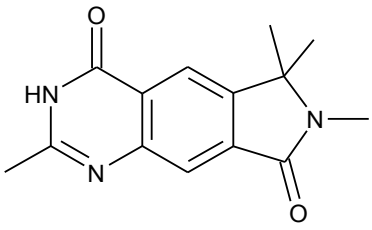
Стадія 4. 6-Бром-2,3,3-триметил-1-оксоізоіндолін-5-карбонова кислота



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 3 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 4а прикладу 81а (0,025 г, вихід 65,4 %).

MS(ES+) маса/заряд = 297,17 (M+1).

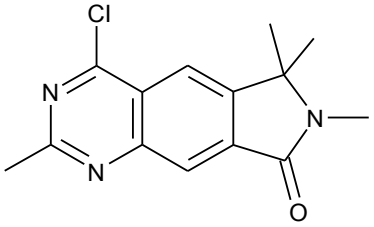
Стадія 5. 2,6,6,7-Тетраметил-6,7-дигідро-3H-піроло[3,4-g]хіназолін-4,8-діон



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 4 згідно з аналогічним протоколом, застосовуваним у стадії 5а прикладу 81.

MS(ES+) маса/заряд = 258,25 (M+1).

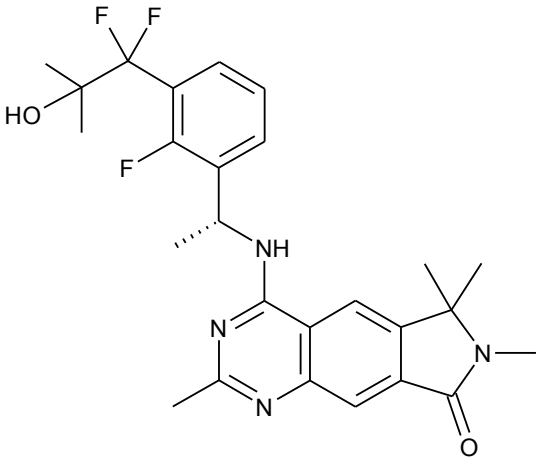
Стадія 6. 4-Хлор-2,6,6,7-тетраметил-6,7-дигідро-8H-піроло[3,4-g]хіназолін-8-он



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 5 згідно з аналогічним протоколом, застосовуваним у стадії 9 прикладу 71 (0,050 г, вихід 78 %).

MS(ES+) маса/заряд = 276,25 (M+1).

Стадія 7. (R)-4-((1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,6,7-тетраметил-6,7-дигідро-8H-піроло[3,4-g]хіназолін-8-он (сполука 114)

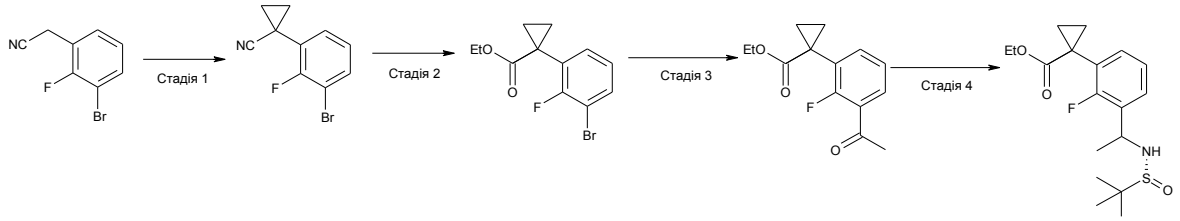


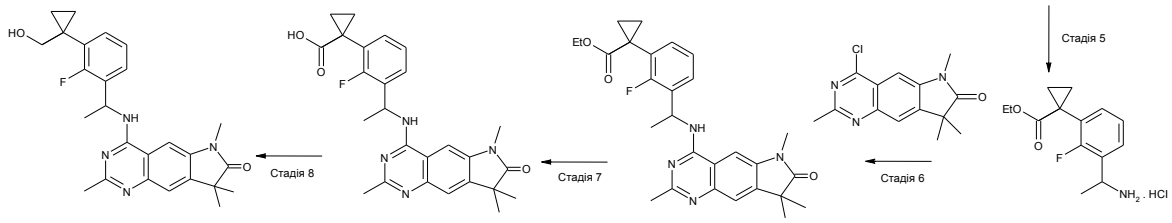
Указану в заголовку сполуку одержували за допомогою реакції проміжної сполуки стадії 6 і гідрохлориду (R)-1-(3-(1-аміноетил)-2-фторфеніл)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-олу (стадії 6а прикладу 4) згідно з аналогічним протоколом, застосовуваним у стадії 10 прикладу 71 (0,010 г, вихід 16,19 %).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,71 (s, 1H), 8,50 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,67-7,60 (m, 1H), 7,37-7,30 (m, 1H), 7,27-7,21 (m, 1H), 5,86-5,76 (m, 1H), 5,35 (s, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,63 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,57-1,52 (m, 6H), 1,24 (s, 3H), 1,21 (s, 3H).

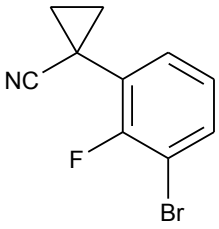
MS(ES+) маса/заряд = 487,42 (M+1).

Приклад 128. 4-((1-(2-Фтор-3-(1-(гідроксиметил)циклопропіл)феніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он (сполука 115a) і (сполука 115b)





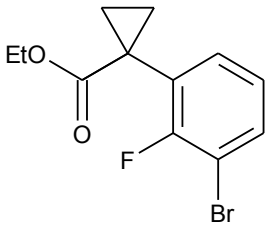
Стадія 1. 1-(3-Бром-2-фторфеніл)циклопропан-1-карбонітрил



У перемішуваний розчин 2-(3-бром-2-фторфеніл)ацетонітрилу (комерційного) (14,0 г, 65,4 ммоль) і 1,2-диброметану (7,36 мл, 85 ммоль) у THF (150,0 мл) додавали частинами гідрид натрію (60 % дисперсії у мінеральному маслі) (6,54 г, 164 ммоль) при 0 °С. Одержану суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом 16 год. в інертній атмосфері. Реакційну суміш гасили за допомогою додавання ізопропілового спирту (10,0 мл) і води (200,0 мл) та екстрагували етилацетатом (2×200,0 мл). Об'єднаний органічний шар висушували над безводним Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії з використанням елюенту 0-5 % етилацетату в гексані з одержанням указаної в заголовку сполуки (9,0 г, вихід 57,3 %).

^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,60-7,53 (m, 1H), 7,34-7,27 (m, 1H), 7,08-7,01 (m, 1H), 1,77-1,71 (m, 2H), 1,46-1,38 (m, 2H).

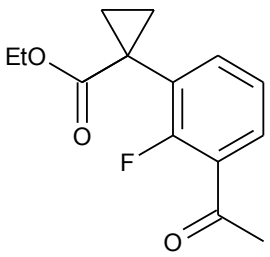
Стадія 2. Етил-1-(3-бром-2-фторфеніл)циклопропан-1-карбоксилат



У перемішуваний розчин 1-(3-бром-2-фторфеніл)циклопропан-1-карбонітрилу (9 г, 37,5 ммоль) в етанолі (150 мл) додавали H_2SO_4 (15 мл) при 25-30 °С і перемішували при 80 °С протягом 16 год. Реакційну суміш концентрували, виливали в льодяну воду й екстрагували етилацетатом (2×200,0 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, висушували над безводним Na_2SO_4, фільтрували і концентрували. Одержаний залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії з використанням градієнта етилацетат-гексан з одержанням указаної в заголовку сполуки (4,5 г, вихід 41,8 %) у вигляді безбарвної рідини.

^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,53-7,47 (m, 1H), 7,25-7,19 (m, 1H), 7,02-6,96 (m, 1H), 4,13 (q, J=7,1 Гц, 2H), 1,71-1,67 (m, 2H), 1,22-1,16 (m, 5H).

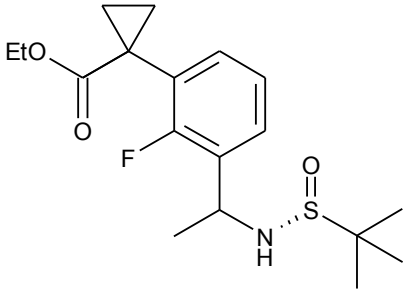
Стадія 3. Етил-1-(3-ацетил-2-фторфеніл)циклопропан-1-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 2 шляхом використання аналогічного протоколу, як указано в стадії 3 прикладу 4 (3,8 г, вихід 99 %).

^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,85-7,78 (m, 1H), 7,50-7,43 (m, 1H), 7,21-7,15 (m, 1H), 4,14 (q, J=7,1 Гц, 2H), 2,68 (s, 3H), 1,75-1,70 (m, 2H), 1,25-1,16 (m, 5H).

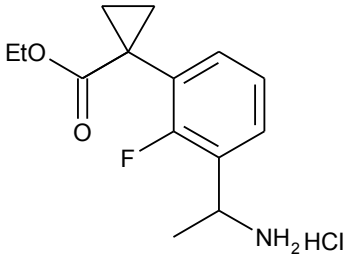
Стадія 4. Етил-1-(3-(1-)-трет-бутилсульфініл)аміно)етил)-2-фторфеніл)циклопропан-1-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 3 шляхом використання аналогічного протоколу, як указано в стадії 4 і стадії 5 прикладу 4 (4 г, вихід 70,4 %).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,43-7,37 (m, 1H), 7,25-7,17 (m, 1H), 7,15-7,08 (m, 1H), 4,73-4,62 (m, 1H), 4,08-3,95 (m, 2H), 1,54-1,44 (m, 3H), 1,41-1,36 (m, 2H), 1,22-1,14 (m, 2H), 1,12-1,04 (m, 12H).

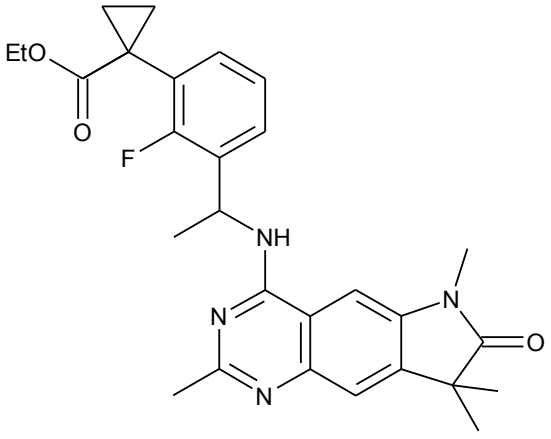
Стадія 5. Гідрохлорид етил-1-(3-(1-аміноетил)-2-фторфеніл)циклопропан-1-карбоксилату



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 4 шляхом використання аналогічного протоколу, як указано в стадії 3 прикладу 1 (2,5 г, вихід 77 %).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,69 (s, 3H), 7,67-7,49 (m, 1H), 7,40-7,33 (m, 1H), 7,26-7,20 (m, 1H), 4,69-4,52 (m, 1H), 4,11-3,93 (m, 2H), 1,51-1,49 (m, 5H), 1,28-1,17 (m, 2H), 1,13-1,02 (m, 3H).

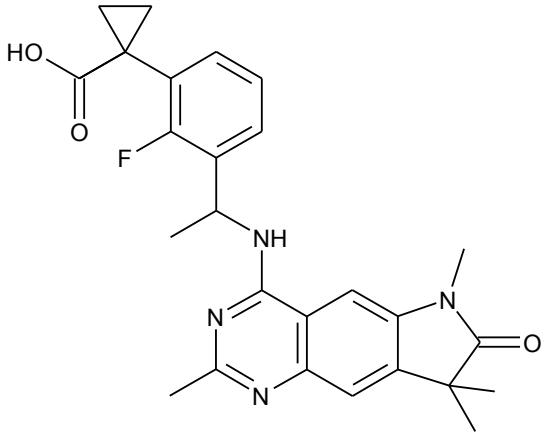
Стадія 6. (R/S)-Етил-1-(2-фтор-3-(1-((2,6,8,8-тетраметил-7-оксо-7,8-дигідро-6H-піроло[2,3-g]хіназолін-4-іл)аміно)етил)феніл)циклопропан-1-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували за допомогою реакції проміжної сполуки стадії 5 і проміжної сполуки хлору (стадія 6 прикладу 81) шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 10 прикладу 71 (0,60 г, вихід 84 %).

MS(ES+) маса/заряд = 491,13 (M+).

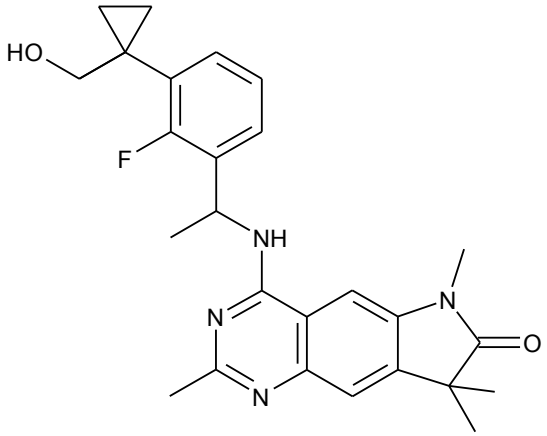
Стадія 7. 1-(2-Фтор-3-(1-((2,6,8,8-тетраметил-7-оксо-7,8-дигідро-6H-піроло[2,3-g]хіназолін-4-іл)аміно)етил)феніл)циклопропан-1-карбонова кислота



У перемішуваний розчин етил-1-(2-фтор-3-(1-((2,6,8,8-тетраметил-7-оксо-7,8-дигідро-6H-піроло[2,3-g]хіназолін-4-іл)аміно)етил)феніл)циклопропан-1-карбоксилату (0,300 г, 0,612 ммоль) в етанолі (4 мл) додавали розчин NaOH (0,122 г, 3,06 ммоль) в 1 мл води і його перемішували за кімнатної температури протягом 16 год. Після завершення реакційну суміш концентрували, розбавляли водою (10 мл) і підкисляли конц. HCl (PH=6-7). Осаджену тверду речовину потім фільтрували і висушували у вакуумі з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,100 г, 0,216 ммоль, вихід 35,4 %).

MS(ES+) маса/заряд = 463,10 (M+1).

Стадія 8. (R/S)-4-((1-(2-Фтор-3-(1-(гідроксиметил)циклопропіл)феніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он

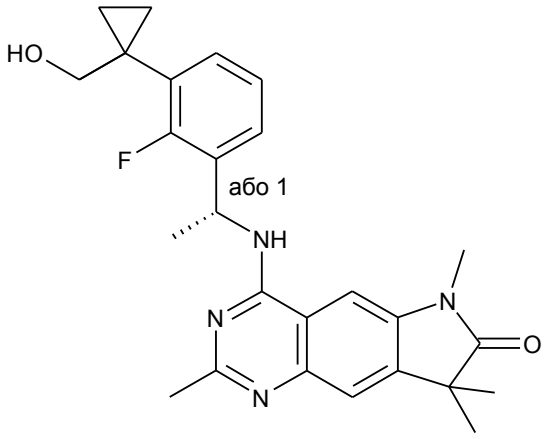


У перемішуваний розчин 1-(2-фтор-3-(1-((2,6,8,8-тетраметил-7-оксо-7,8-дигідро-6H-піроло[2,3-g]хіназолін-4-іл)аміно)етил)феніл)циклопропан-1-карбонової кислоти (0,200 г, 0,432 ммоль) у THF (1 мл) додавали триетиламін (0,090 мл, 0,649 ммоль) при 0 °C в інертній атмосфері з наступним додаванням по краплях етилхлорформіату (0,056 г, 0,519 ммоль). Реакційну суміш потім перемішували при 0 °C протягом 1 год. Реакційну суміш фільтрували і промивали за допомогою безводного THF (5 мл). Фільтрат THF перемішували при 0 °C в N_2 і додавали MeOH (2 мл) з наступним додаванням частинами $NaBH_4$ (0,16 г, 0,432 ммоль). Одержану суміш перемішували при 0 °C протягом 35 хвилин. Після завершення реакції потім додавали насичений Na_2SO_4. Суміш екстрагували етилацетатом (2×10 мл). Органічний шар промивали сольовим розчином і висушували над безводним Na_2SO_4, концентрували до сухого стану й очищали за допомогою препаративної HPLC і додатково за допомогою хіральної

препаративної HPLC (HEX_0.1 %DEA_IPA_DCM_70_30_A_D_1.0 ML _12MIN_250nm) з одержанням указаної в заголовку сполуки.

Пік 1: (R/S)-4-((1-(2-фтор-3-(1-(гідроксиметил)циклопропіл)феніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он (0,010 г, вихід 5,16 %)

(сполука 115a)

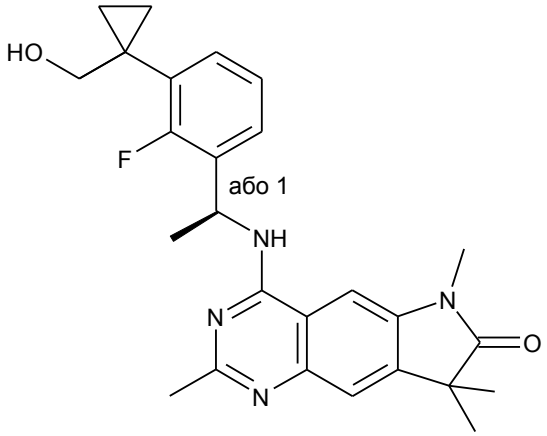


MS(ES+) маса/заряд = 449,42 (M+1).

Хіральний RT - 5,89 хв.

1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,21-8,12 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,40-7,33 (m, 1H), 7,22-7,16 (m, 1H), 7,07-7,01 (m, 1H), 5,89-5,80 (m, 1H), 4,69-4,64 (m, 1H), 3,53-3,42 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,59 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 0,87-0,85 (m, 2H), 0,70-0,65 (m, 2H).

Пік 2: (S/R)-4-((1-(2-фтор-3-(1-(гідроксиметил)циклопропіл)феніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он (0,006 г, вихід 3,09 %) (сполука 115b)

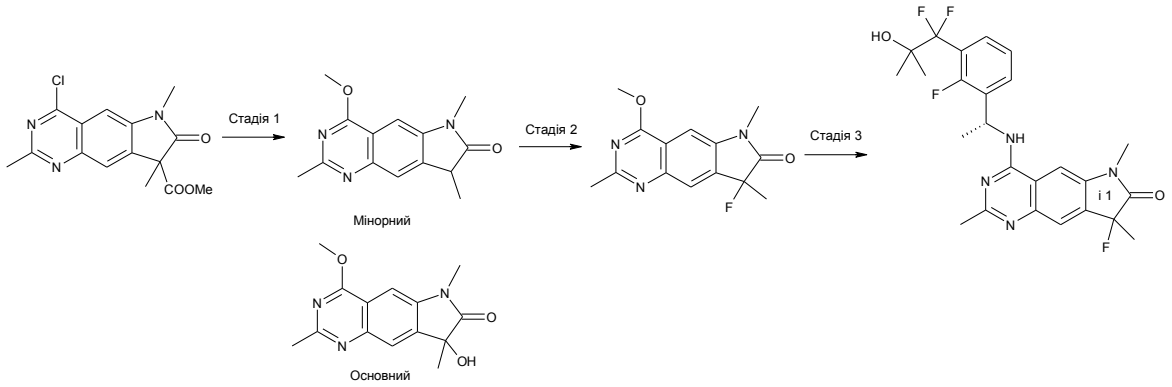


MS(ES+) маса/заряд = 449,42 (M+1).

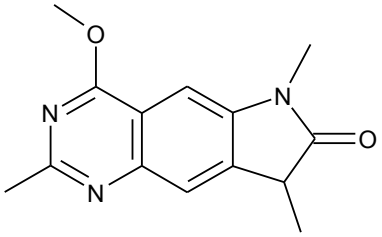
Хіральний RT - 6,63 хв.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,16-8,09 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,41-7,36 (m, 1H), 7,23-7,15 (m, 1H), 7,07-7,01 (m, 1H), 5,91-5,80 (m, 1H), 4,72-4,61 (m, 1H), 3,52-3,44 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,59 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 0,90-0,81 (m, 2H), 0,73-0,63 (m, 2H).

Приклад 129. (R&S)-4-(((R)-1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8-фтор-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он (сполука 116)



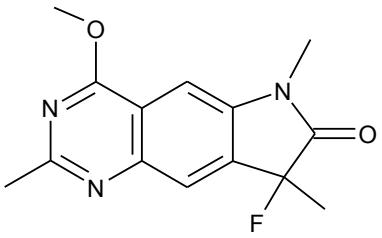
Стадія 1. 4-Метокси-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он



Розчин метил-4-хлор-2,6,8-триметил-7-оксо-7,8-дигідро-6H-піроло[2,3-g]хіназолін-8-карбоксилату (стадія 7 прикладу 112) (1 г, 3,13 ммоль) у MeOH (10,0 мл) перемішували при 50 °C протягом 10 хвилин та охолоджували до кімнатної температури, додавали LiOH (0,187 г, 7,82 ммоль) при 0 °C. Одержану в результаті реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 15 год. Реакційну суміш концентрували у вакуумі та очищали за допомогою флеш-хроматографії з використанням MeOH-DCM з одержанням указаної в заголовку сполуки у вигляді мінорного продукту.

MS(ES+) маса/заряд = 257,17 (M+1).

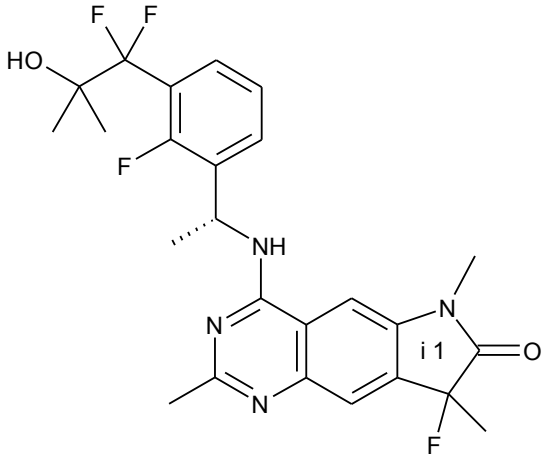
Стадія 2. 8-Фтор-4-метокси-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он



В охолоджений льодом розчин 4-метокси-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (0,100 г, 0,389 ммоль) в ацетонітрилі (1 мл) і воді (1 мл) додавали SELECTFLUOR (0,413 г, 1,166 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60 °C протягом 2 год. Реакційну суміш розбавляли льодяною водою й екстрагували етилацетатом. Органічний шар висушували над безводним Na_2SO_4 і випарювали. Неочищений матеріал очищали за допомогою флеш-хроматографії з використанням градієнта MeOH-DCM з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,075 г, вихід 70,1 %).

MS(ES+) маса/заряд = 276,17 (M+1).

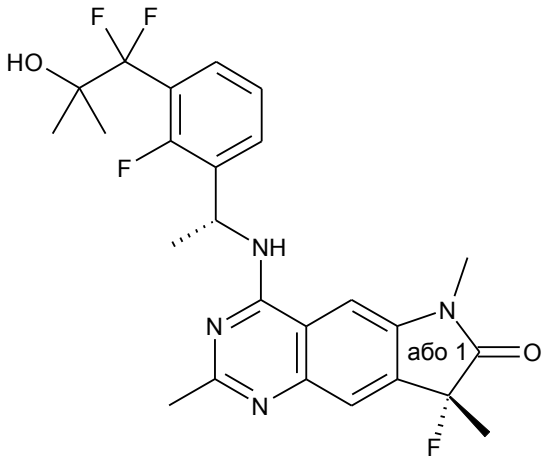
Стадія 3. (R&S)-4-(((R)-1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8-фтор-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он (сполука 116)



Указану в заголовку сполуку одержували із застосуванням проміжної сполуки стадії 2 і гідрохлориду (R)-1-(3-(1-аміноетил)-2-фторфеніл)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-олу (стадія 6а прикладу 4) шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в прикладі 115.

Два діастереомери розділяли за допомогою хіральної препаративної HPLC.

Пік 1: (R/S)-4-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8-фтор-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он (сполука 116a)

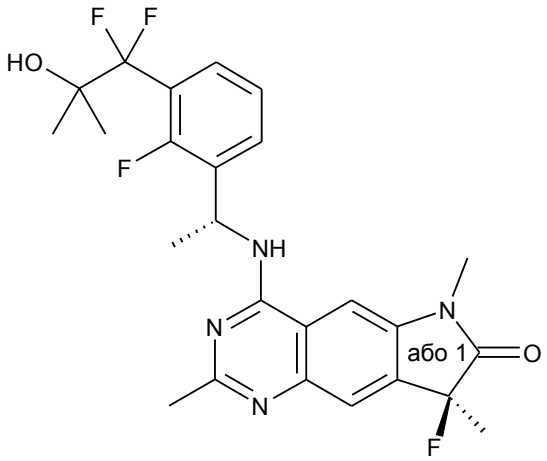


MS(ES+) маса/заряд = 491,42 (M+1).

Хіральний RT: 4,35 хв.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,34 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,88-7,81 (m, 1H), 7,62-7,54 (m, 1H), 7,36-7,27 (m, 1H), 7,26-7,17 (m, 1H), 5,86-5,74 (m, 1H), 5,35 (s, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,77 (d, J=23,0 Гц, 3H), 1,61 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,21 (s, 3H).

Пік 2: (S/R)-4-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8-фтор-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он (сполука 116b)

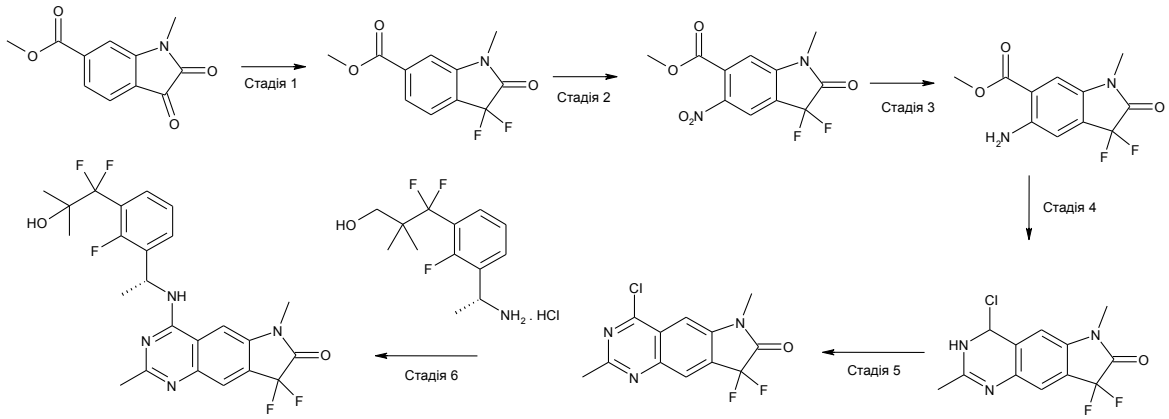


MS(ES+) маса/заряд = 491,39 (M+1).

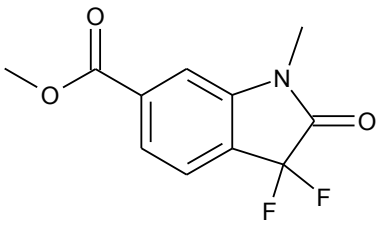
Хіральний RT: 4,98 хв.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,35 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,86-7,80 (m, 1H), 7,65-7,56 (m, 1H), 7,37-7,27 (m, 1H), 7,27-7,18 (m, 1H), 5,86-5,74 (m, 1H), 5,35 (s, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,79 (d, J=23,0 Гц, 3H), 1,61 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,21 (s, 3H).

Приклад 130. (R)-4-((1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8,8-дифтор-2,6-диметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он (сполука 117)



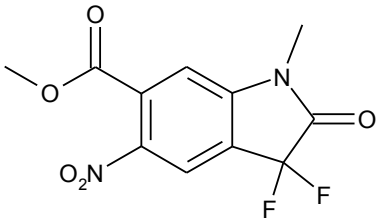
Стадія 1. Метил-3,3-дифтор-1-метил-2-оксоіндолін-6-карбоксилат



У перемішуваний розчин метил-1-метил-2,3-діоксоіндолін-6-карбоксилату (0,200 г, 0,912 ммоль) у DCM (10 мл) додавали DAST (0,603 мл, 4,56 ммоль) при -78 °C. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 12 год. Реакційну масу розбавляли водою (20 мл) та екстрагували за допомогою DCM (3×20 мл). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином (50 мл), висушували над безводн. Na_2SO_4 і концентрували з одержанням неочищеного залишку. Його очищали за допомогою флеш-хроматографії в градієнті етилацетат-гексан з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,170 г, вихід 77 %).

MS(ES+) маса/заряд = 241,25 (M+).

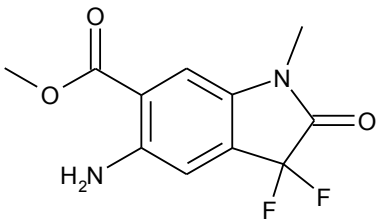
Стадія 2. Метил-3,3-дифтор-1-метил-5-нітро-2-оксоіндолін-6-карбоксилат



Розчин метил-3,3-дифтор-1-метил-2-оксоіндолін-6-карбоксилату (0,050 г, 0,207 ммоль) у сірчаній кислоті (1,0 мл) охолоджували до -5 °C і додавали частинами нітрат калію (0,023 г, 0,228 ммоль). Одержану суміш перемішували за кімнатної температури протягом 10 хв. Реакційну масу виливали в льодяну воду (5 мл), екстрагували етилацетатом (2×5 мл). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином (10 мл), висушували над безводним Na_2SO_4 і випарювали з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,060 г, 0,210 ммоль, вихід 101 %) у вигляді неочищеної твердої речовини.

MS(ES+) маса/заряд = 286,21 (M).

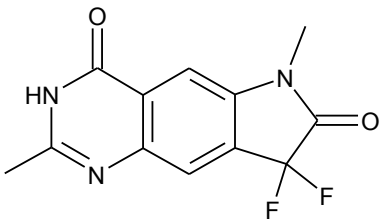
Стадія 3. Метил-5-аміно-3,3-дифтор-1-метил-2-оксоіндолін-6-карбоксилат



У перемішуваний розчин метил-3,3-дифтор-1-метил-5-нітро-2-оксоіндолін-6-карбоксилату (0,500 г, 1,747 ммоль) у MeOH (30 мл) і THF (15,00 мл) додавали Pd-C (1,673 г, 1,572 ммоль) в атмосфері азоту і реакційну суміш гідрогенізували у змішувачі Парра за 70 фунтів/кв. дюйм протягом 5 год. Реакційну масу фільтрували і фільтрат випарювали. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії в гексан-етилацетаті з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,40 г, вихід 89 %).

MS(ES+) маса/заряд = 256,46 (M+).

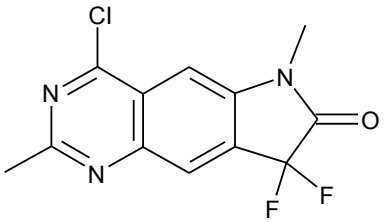
Стадія 4. 8,8-Дифтор-2,6-диметил-6,8-дигідро-3H-піроло[2,3-g]хіназолін-4,7-діон



Указану в заголовку сполуку одержували із застосуванням проміжної сполуки стадії 3 шляхом використання аналогічного протоколу, як указано в стадії 8 прикладу 71 (0,250 г, вихід 60 %).

MS(ES+) маса/заряд = 266,17 (M+1).

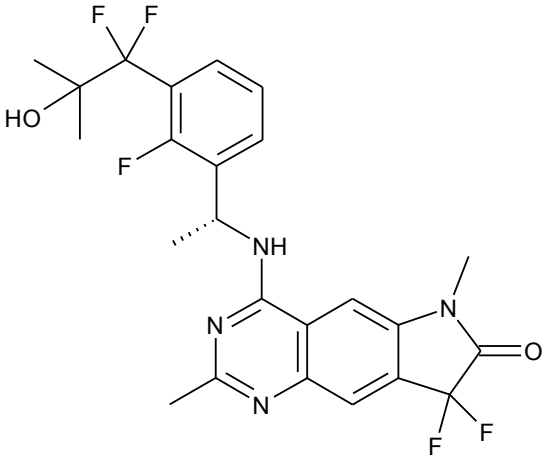
Стадія 5. 4-Хлор-8,8-дифтор-2,6-диметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он



Указану в заголовку сполуку одержували із застосуванням проміжної сполуки стадії 4 шляхом використання аналогічного протоколу, як указано в стадії 9 прикладу 71 (0,15 г, вихід 70 %).

MS(ES+) маса/заряд = 284,25 (M+1).

Стадія 6. (R)-4-((1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8,8-дифтор-2,6-диметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он (сполука 117)

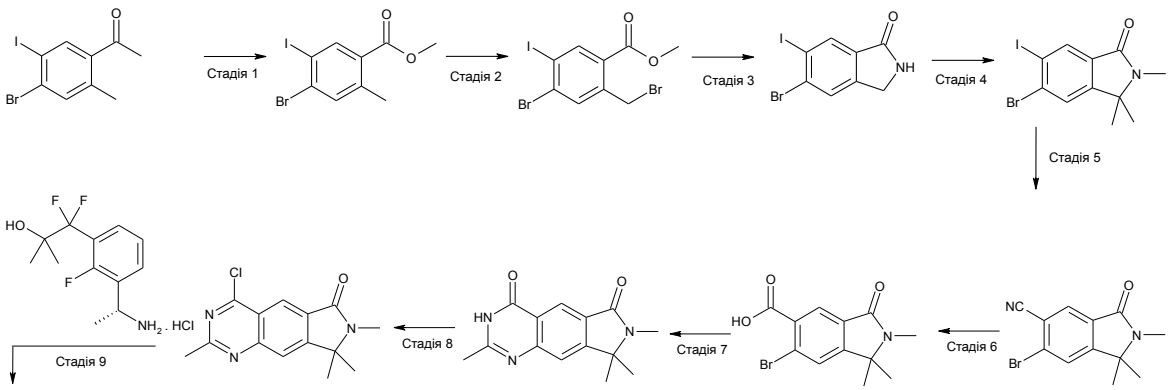


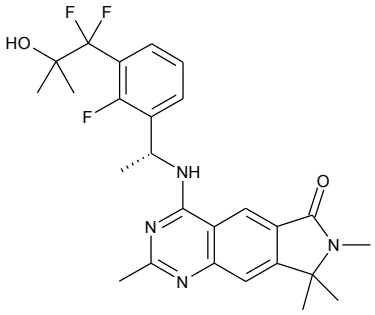
Указану в заголовку сполуку одержували за допомогою проміжної сполуки стадії 5 і гідрохлориду (R)-1-(3-(1-аміноетил)-2-фторфеніл)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-олу (стадія 6а прикладу 4) шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 10 прикладу 71 (0,045 г, вихід 32,3 %).

MS(ES+) маса/заряд = 495,42 (M+1).

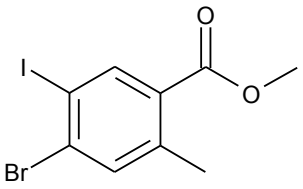
1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,47 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,99-7,95 (m, 1H), 7,64-7,57 (m, 1H), 7,37-7,28 (m, 1H), 7,25-7,20 (m, 1H), 5,85-5,75 (m, 1H), 5,35 (s, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,62 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,22 (s, 3H).

Приклад 131. (R)-4-((1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,7,8,8-тетраметил-7,8-дигідро-6H-піроло[3,4-g]хіназолін-6-он (сполука 118)





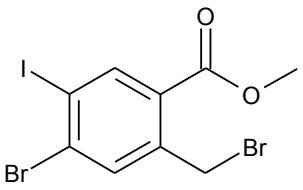
Стадія 1. Метил-4-бром-5-йод-2-метилбензоат



У перемішуваний розчин 4-бром-5-йод-2-метилбензойної кислоти (28,0 г, 82 ммоль) у MeOH (300,0 мл) додавали по краплях H_2SO_4 (17,51 мл, 329 ммоль), реакційну суміш перемішували при 70 °C протягом 16 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розчинник випарювали, наливали реакційну суміш у воду (50,0 мл) та екстрагували її за допомогою DCM (2×500,0 мл), органічний шар промивали водою (100,0 мл), сольовим розчином (100,0 мл), висушували над безводним Na_2SO_4 і концентрували за зниженого тиску. Одержаний неочищений матеріал очищали за допомогою флеш-хроматографії в градієнті етилацетат-гексан з одержанням указаної в заголовку сполуки (26,5 г, вихід 91 %).

GC/MS маса/заряд = 354,08 (M+), 356,08 (M+2).

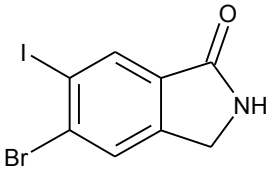
Стадія 2. Метил-4-бром-2-(бромметил)-5-йодбензоат



У перемішуваний розчин метил-4-бром-5-йод-2-метилбензоату (8 г, 22,54 ммоль) у тетрахлорметані (80 мл) додавали AIBN (0,740 г, 4,51 ммоль) та NBS (4,41 г, 24,79 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 85 °C протягом 16 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розчинник випарювали. Залишок розділяли між водою (50,0 мл) і DCM (50,0 мл). Органічний шар промивали водою (50,0 мл), сольовим розчином (50,0 мл) і висушували над безводним Na_2SO_4. Розчинник випарювали і залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії в градієнті етилацетат-гексан з одержанням указаної в заголовку сполуки (3,8 г, вихід 38,9 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,44 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,97 (s, 3H).

Стадія 3. 5-Бром-6-йодізоіндолін-1-он

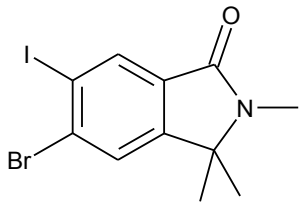


Метил-4-бром-2-(бромметил)-5-йодбензоат (3,6 г, 8,30 ммоль) розчиняли в MeOH (30 мл), додавали NH_4OH (12,92 мл, 83 ммоль) і реакційну суміш перемішували за кімнатної

температури протягом 16 год. Розчинник випарювали і залишок розділяли між водою і DCM. Органічний шар відокремлювали, висушували над безводним Na_2SO_4 і розчинник повністю випарювали з одержанням неочищеного продукту. Його очищали за допомогою флеш-хроматографії в градієнті MeOH-DCM з одержанням указаної в заголовку сполуки (1,5 г, вихід 53,5 %).

MS(ES+) маса/заряд = 340,08 (M+2).

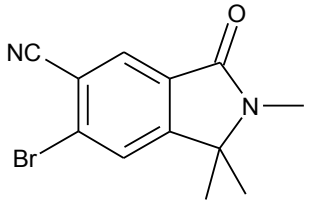
Стадія 4. 5-Бром-6-йод-2,3,3-триметилізоіндолін-1-он



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 3 згідно з аналогічним протоколом, застосовуваним у стадії 2 прикладу 81 (1,6 г, вихід 95 %).

MS(ES+) маса/заряд = 380,20/382,17 (M+), (M+2).

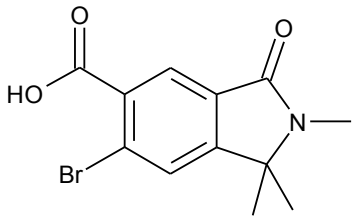
Стадія 5. 6-Бром-1,1,2-триметил-3-оксоізоіндолін-5-карбонітрил



У перемішуваний розчин 5-бром-6-йод-2,3,3-триметилізоіндолін-1-ону (1,6 г, 4,21 ммоль) у DMF (20 мл) додавали Cu(I)CN (0,377 г, 4,21 ммоль), температуру реакційної суміші підвищували до 140 °C і її перемішували протягом 16 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли льодяною водою й екстрагували за допомогою DCM (25 мл x 3). Органічний шар промивали сольовим розчином і висушували над безводним Na_2SO_4. Розчинник випарювали й одержаний неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії в етилацетаті в гексані як градієнті з одержанням указаної в заголовку сполуки (1,1 г, вихід 94 %).

MS(ES+) маса/заряд = 280,85 (M+2).

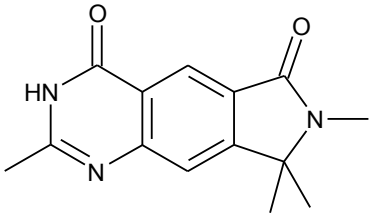
Стадія 6. 6-Бром-1,1,2-триметил-3-оксоізоіндолін-5-карбонова кислота



У перемішуваний розчин 6-бром-1,1,2-триметил-3-оксоізоіндолін-5-карбонітрилу (1,1 г, 3,94 ммоль) у воді (5,0 мл) додавали сірчану кислоту (4,20 мл, 79 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 140 °C протягом 36 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і виливали в холодну воду. Водний шар екстрагували етилацетатом (3×25,0 мл). Об'єднаний органічний шар висушували над безводним Na2SO4 і концентрували за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки (1,0 г, вихід 85 %).

MS(ES+) маса/заряд = 300,09 (M+2).

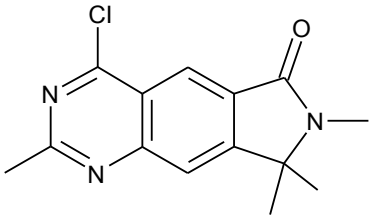
Стадія 7. 2,7,8,8-Тетраметил-7,8-дигідро-3H-піроло[3,4-g]хіназолін-4,6-діон



Указану в заголовку сполуку одержували із застосуванням проміжної сполуки стадії 6 шляхом використання аналогічного протоколу, як указано в стадії 5a прикладу 81 (0,61 г, 2,371 ммоль, вихід 70,7 %).

MS(ES+) маса/заряд = 258,03 (M+2).

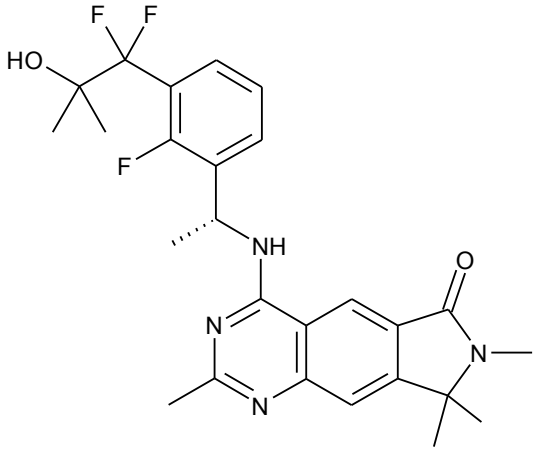
Стадія 8. 4-Хлор-2,7,8,8-тетраметил-7,8-дигідро-6H-піроло[3,4-g]хіназолін-6-он



Указану в заголовку сполуку одержували із застосуванням проміжної сполуки стадії 7 шляхом використання аналогічного протоколу, як указано в стадії 9 прикладу 71 (0,32 г, вихід 66 %).

MS(ES+) маса/заряд = 276,25.

Стадія 9. (R)-4-((1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,7,8,8-тетраметил-7,8-дигідро-6H-піроло[3,4-g]хіназолін-6-он (сполука 118)

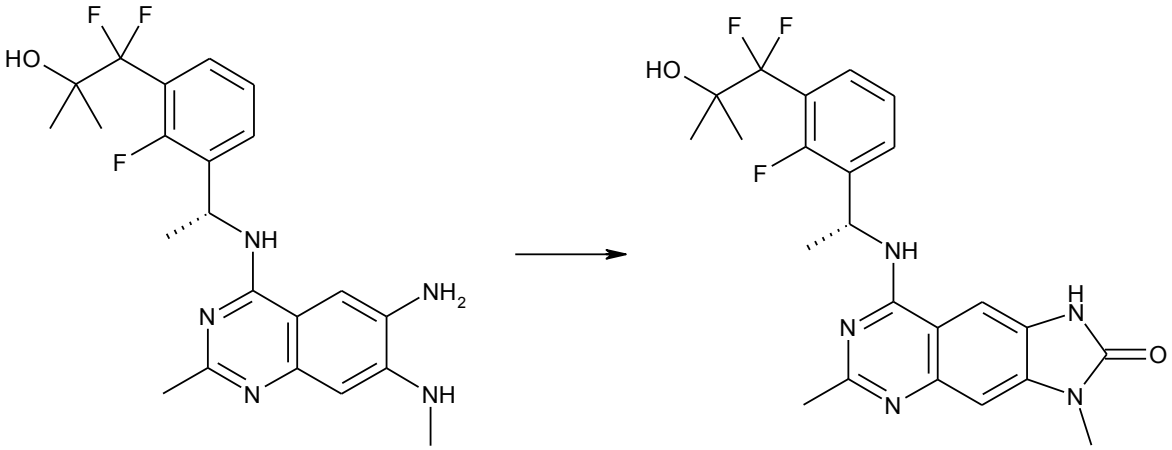


Указану в заголовку сполуку одержували за допомогою реакції проміжної сполуки стадії 8 і гідрохлориду (R)-1-(3-(1-аміноетил)-2-фторфеніл)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-олу (стадія 6a прикладу 4) шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 10 прикладу 71 (0,077 г, вихід 295).

MS(ES+) маса/заряд = 487,42 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,91 (s, 1H), 8,84 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,65-7,57 (m, 1H), 7,33-7,27 (m, 1H), 7,24-7,18 (m, 1H), 5,86-5,78 (m, 1H), 5,34 (s, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,59 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,21 (s, 3H).

Приклад 132. (R)-8-((1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-3,6-диметил-1,3-дигідро-2H-імідазо[4,5-g]хіназолін-2-он (сполука 119)

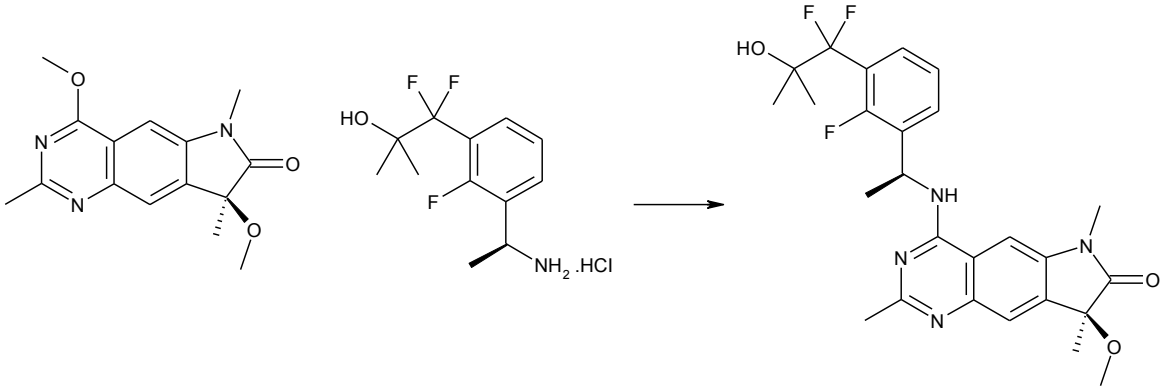


У перемішуваний розчин (R)-1-(3-(1-((6-аміно-2-метил-7-(метиламіно)хіназолін-4-іл)аміно)етил)-2-фторфеніл)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-олу (стадія 5 прикладу 120) (0,077 г, 0,178 ммоль) у DMF (2,0 мл) додавали CDI (0,043 г, 0,266 ммоль). Одержану суміш перемішували при 60 °C протягом 1 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розбавляли льодяною водою. Осаджену тверду речовину фільтрували, висушували й очищали за допомогою RP HPLC з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,010 г, вихід 12,25 %) у вигляді білої твердої речовини.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,36 (s, 1H), 8,21 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,65-7,56 (m, 1H), 7,34-7,25 (m, 1H), 7,24-7,15 (m, 2H), 5,87-5,74 (m, 1H), 5,32 (s, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,57 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,21 (s, 3H).

MS(ES+) маса/заряд = 460,30 (M+1).

Приклад 133. (S)-4-(((S)-1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8-метокси-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он (сполука 120)



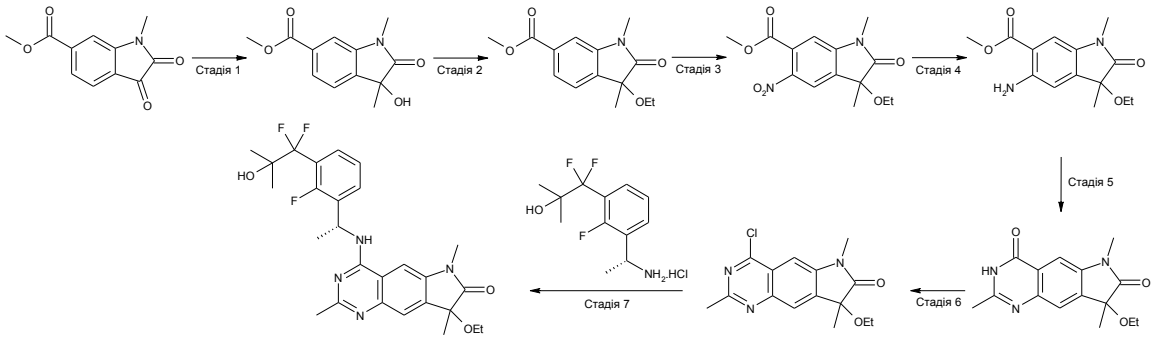
Указану в заголовку сполуку одержували із застосуванням проміжної сполуки піка 2 стадії 2a прикладу 114 і гідрохлориду (S)-1-(3-(1-аміноетил)-2-фторфеніл)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-олу (стадія 6b прикладу 4)

шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в прикладі 115 (0,015 г, вихід 17 %).

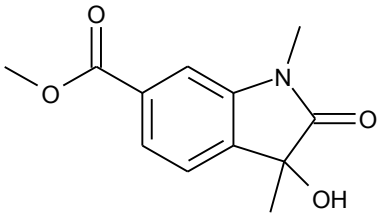
MS(ES+) маса/заряд = 503,42 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,30 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,64-7,57 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,34-7,29 (m, 1H), 7,24-7,18 (m, 1H), 5,87-5,77 (m, 1H), 5,35 (s, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,61 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,22 (s, 3H).

Приклад 134. (R&S)-4-(((R)-1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8-етокси-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он (сполука 121a і сполука 121b)

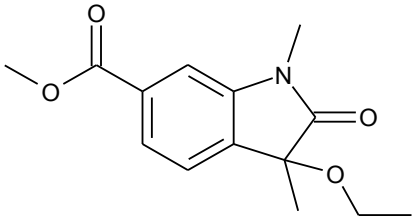


Стадія 1. Метил-3-гідрокси-1,3-диметил-2-оксоіндолін-6-карбоксилат



У перемішуваний розчин метил-1-метил-2,3-діоксоіндолін-6-карбоксилату (7 г, 31,9 ммоль) у THF (70 мл) додавали бромід метилмагнію (15,97 мл, 47,9 ммоль) при -60 °C і перемішували протягом 1 год. Реакцію відстежували за допомогою TLC, яка показала повну витрату вихідного матеріалу. Реакційну суміш виливали в льодяну воду й екстрагували етилацетатом (2 × 100 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (200 мл). Відокремлений органічний шар висушували над безводн. Na_2SO_4 і фільтрували. Фільтрат випарювали шляхом ротаційного випарювання й одержаний неочищений залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, суміш 30-80 % етилацетат-гексан як елюент) з одержанням указаної в заголовку сполуки (4,2 г, 17,85 ммоль, вихід 55,9 %) у вигляді червоної твердої речовини.

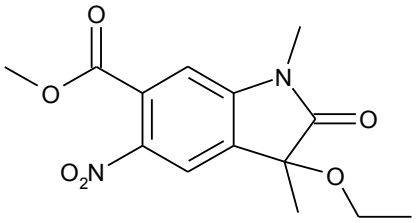
Стадія 2. Метил-3-етокси-1,3-диметил-2-оксоіндолін-6-карбоксилат



У перемішуваний розчин метил-3-гідрокси-1,3-диметил-2-оксоіндолін-6-карбоксилату (4,2 г, 17,85 ммоль) у 15 мл DMF додавали етилйодид (1,731 мл, 21,43 ммоль) із наступним додаванням частинами NaH (1,285 г, 21,43 ммоль) при -10 °C. Реакційну суміш перемішували при -10 °C протягом 1 год. Реакцію відстежували за допомогою TLC, яка показала повну витрату вихідного матеріалу. Реакційну масу розбавляли водою (100 мл) та етилацетатом (100 мл), шари розділяли і водний шар екстрагували етилацетатом (2 × 50 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (200 мл). Відокремлений органічний шар висушували над безводн. Na_2SO_4 і фільтрували. Фільтрат випарювали шляхом ротаційного випарювання й одержаний неочищений залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, суміш 30-80 % етилацетат-гексан як елюент) з одержанням указаної в заголовку сполуки (3,1 г, 11,77 ммоль, вихід 65,9 %).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,79-7,72 (m, 1H), 7,55-7,49 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,08-2,91 (m, 2H), 1,44 (s, 3H), 1,01 (t, J=7,0 Гц, 3H).

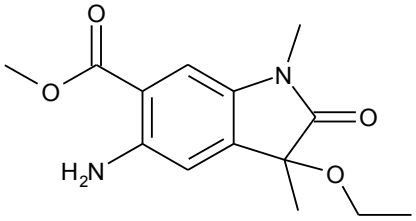
Стадія 3. Метил-3-етокси-1,3-диметил-5-нітро-2-оксоіндолін-6-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували із застосуванням проміжної сполуки стадії 2 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 6а прикладу 81.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,17 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 3,11-2,99 (m, 2H), 1,50 (s, 3H), 1,04 (t, J=7,0 Гц, 3H).

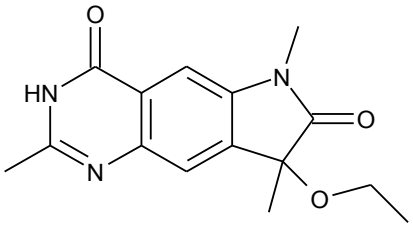
Стадія 4. Метил-5-аміно-3-етокси-1,3-диметил-2-оксоіндолін-6-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували із застосуванням проміжної сполуки стадії 3 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 3 прикладу 14.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,19 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,67 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 3,06-2,92 (m, 2H), 1,38 (s, 3H), 1,02 (t, J=7,0 Гц, 3H).

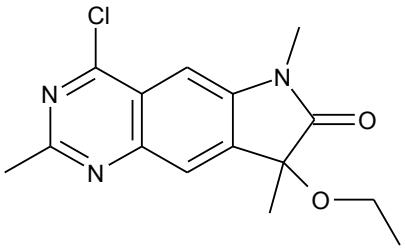
Стадія 5. 8-Етокси-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-3H-піроло[2,3-g]хіназолін-4,7-діон



Указану в заголовку сполуку одержували із застосуванням проміжної сполуки стадії 3 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 8 прикладу 71.

MS(ES+) маса/заряд = 288,09 (M+1).

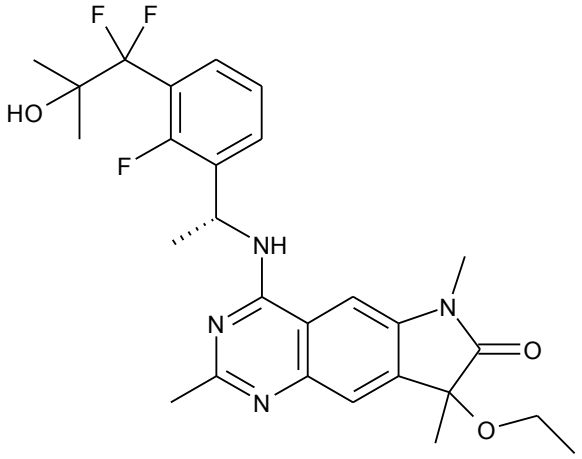
Стадія 6. 4-Хлор-8-етокси-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он



Указану в заголовку сполуку одержували із застосуванням проміжної сполуки стадії 5 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 9 прикладу 71.

MS(ES+) маса/заряд = 306,4 (M+1).

Стадія 7. (R&S)-4-(((R)-1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8-етокси-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он

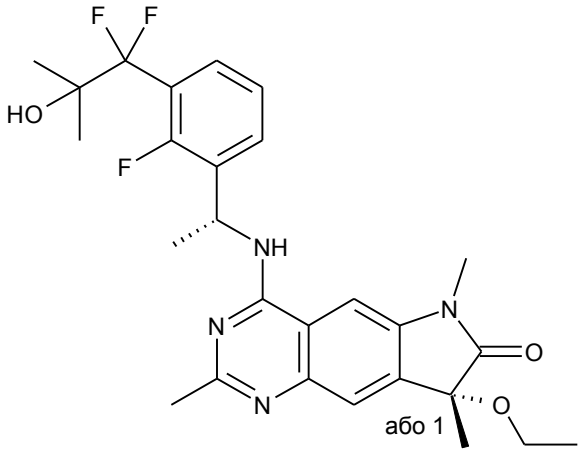


Указану в заголовку сполуку одержували шляхом здійснення реакції проміжної сполуки стадії 6 і гідрохлориду (R)-1-(3-(1-аміноетил)-2-фторфеніл)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-олу (стадія 6а прикладу 4) шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 10 прикладу 71.

Два стереоізомери розділяли за допомогою хіральної препаративної HPLC.

Спосіб хіральної HPLC: HEX_0.1 %DEA_IPA_DCM _70_30_B_C_1.0 ML _10MIN, 1,0 мл/хв.

Пік 1: (R/S)-4-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8-етокси-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он (80 мг, вихід 23,68 %) (сполука 121a)

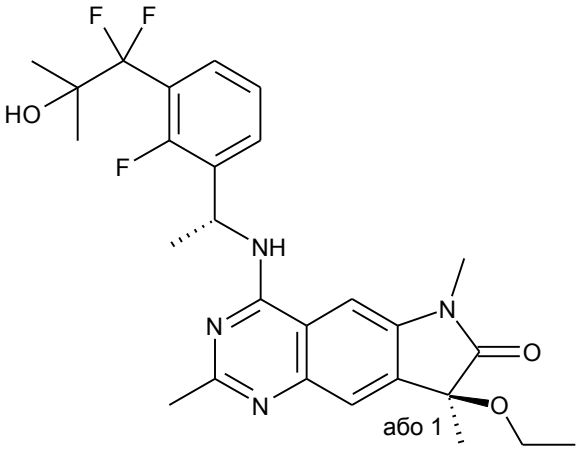


MS(ES+) маса/заряд = 517,24 (M+1).

RT - 4,53 хв.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,36-8,22 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,63-7,57 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,35-7,29 (m, 1H), 7,25-7,18 (m, 1H), 5,87-5,78 (m, 1H), 5,35 (s, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,14-2,94 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,61 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,05-0,99 (m, 3H).

Пік 2: (S/R)-4-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8-етокси-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он (80 мг, вихід 23,68 %) (сполука 121b)

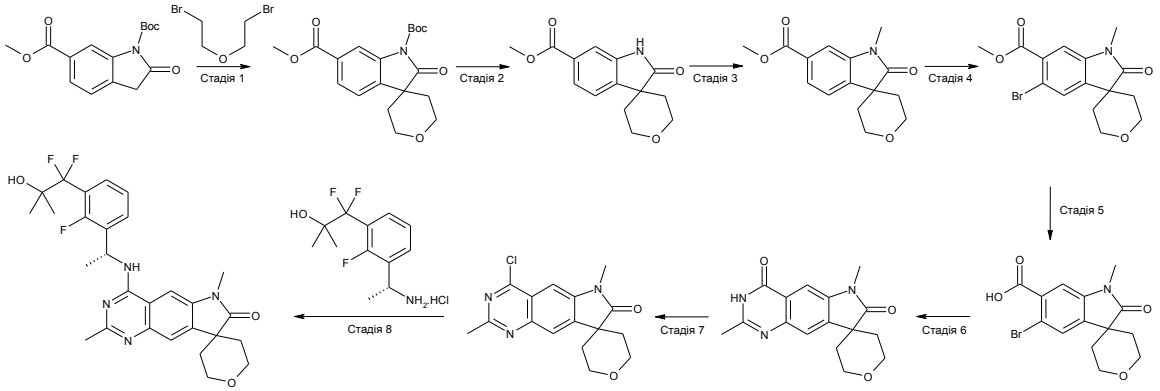


MS(ES+) маса/заряд = 517,24 (M+1).

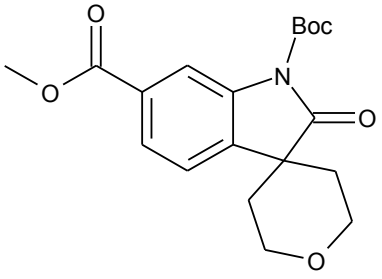
RT - 5,13 хв.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,33-8,26 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,65-7,57 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,36-7,27 (m, 1H), 7,26-7,14 (m, 1H), 5,86-5,78 (m, 1H), 5,35 (s, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,12-2,91 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,61 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,05-0,98 (m, 3H).

Приклад 135. (R)-4'-((1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2',6'-диметил-2,3,5,6-тетрагідроспіро[піран-4,8'-піроло[2,3-g]хіназолін]-7'(6'H)-он (сполука 122)



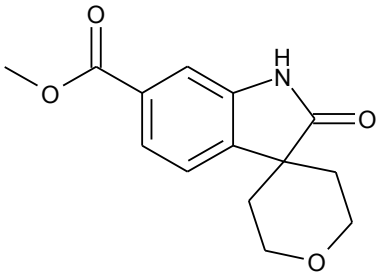
Стадія 1. 1-(трет-Бутил)-6-метил-2-оксо-2',3',5',6'-тетрагідроспіро[індолін-3,4'-піран]-1,6-дикарбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували із застосуванням проміжної сполуки стадії 1 прикладу 92 і придатної сполуки диброму шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 2 прикладу 92.

MS(ES+) маса/заряд = 261,96 (M-100), 303,21 (M-55).

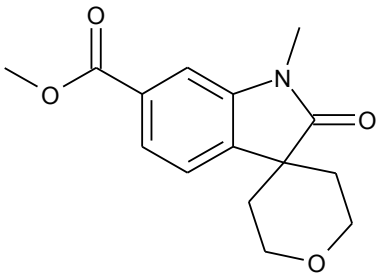
Стадія 2. Метил-2-оксо-2',3',5',6'-тетрагідроспіро[індолін-3,4'-піран]-6-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 1 шляхом використання аналогічного протоколу, як указано в стадії 7 прикладу 71.

MS(ES+) маса/заряд = 262,2 (M+1).

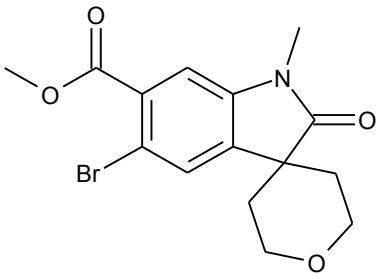
Стадія 3. Метил-1-метил-2-оксо-2',3',5',6'-тетрагідроспіро[індолін-3,4'-піран]-6-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 2 шляхом використання аналогічного протоколу, як указано в стадії 5 прикладу 71.

MS(ES+) маса/заряд = 276,40 (M+1).

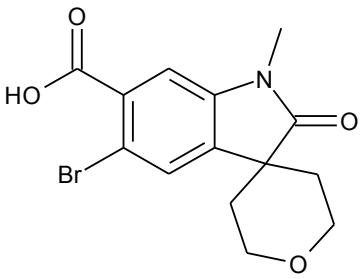
Стадія 4. Метил-5-бром-1-метил-2-оксо-2',3',5',6'-тетрагідроспіро[індолін-3,4'-піран]-6-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 3 шляхом використання аналогічного протоколу, як указано в стадії 2а прикладу 81.

MS(ES+) маса/заряд = 354,33 (M+), 356,17 (M+2).

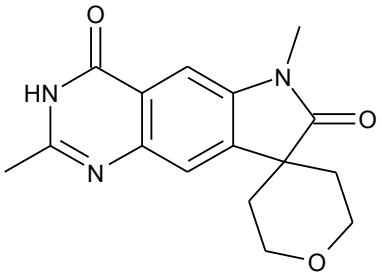
Стадія 5. 5-Бром-1-метил-2-оксо-2',3',5',6'-тетрагідроспіро[індолін-3,4'-піран]-6-карбонова кислота



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 4 шляхом використання аналогічного протоколу, як указано в стадії 4а прикладу 81.

MS(ES+) маса/заряд = 342,25 (M+2).

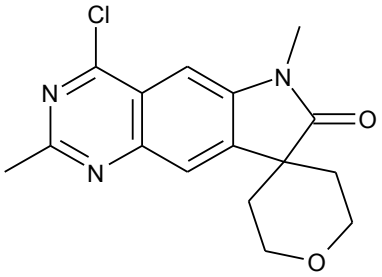
Стадія 6. 2',6'-Диметил-2,3,3',5,6,6'-гексагідроспіро[піран-4,8'-піроло[2,3-g]хіназолін]-4',7'-діон



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 5 шляхом використання аналогічного протоколу, як указано в стадії 5а прикладу 81.

MS(ES+) маса/заряд = 300,25 (M+1).

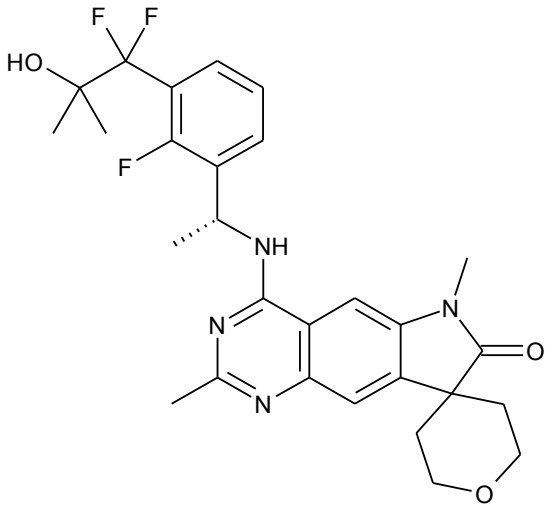
Стадія 7. 4'-Хлор-2',6'-диметил-2,3,5,6-тетрагідроспіро[піран-4,8'-піроло[2,3-g]хіназолін]-7'(6'H)-он



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 6 шляхом використання аналогічного протоколу, як указано в стадії 9 прикладу 71.

MS(ES+) маса/заряд = 318,46 (M+1).

Стадія 8. (R)-4'-((1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2',6'-диметил-2,3,5,6-тетрагідроспіро[піран-4,8'-піроло[2,3-g]хіназолін]-7'(6'H)-он (сполука 122)

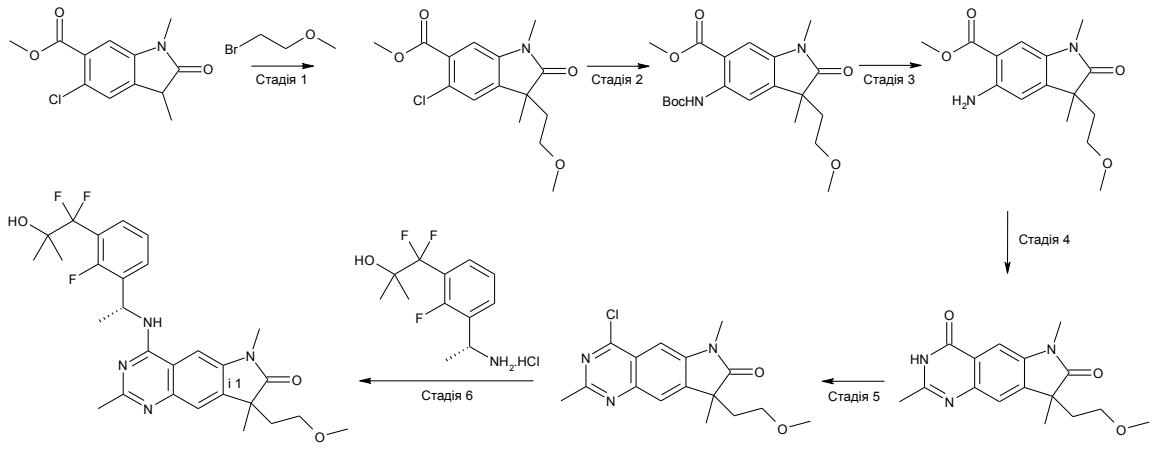


Указану в заголовку сполуку одержували шляхом здійснення реакції проміжної сполуки стадії 7 і гідрохлориду (R)-1-(3-(1-аміноетил)-2-фторфеніл)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-олу (стадія 6а прикладу 4) шляхом використання аналогічного протоколу, як указано в стадії 10 прикладу 71.

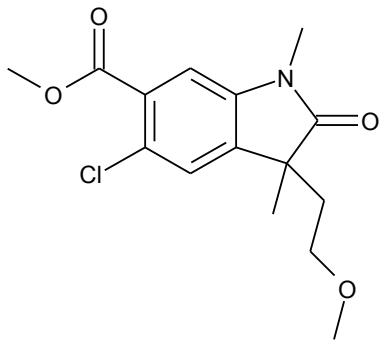
MS(ES+) маса/заряд = 529,37 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,24 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,63-7,56 (m, 1H), 7,36-7,26 (m, 1H), 7,25-7,16 (m, 1H), 5,88-5,77 (m, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,13-4,07 (m, 2H), 3,90-3,80 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,20-3,14 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,84-1,80 (m, 2H), 1,60 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,23 (s, 3H) 1,21 (s, 3H).

Приклад 136. (R&S)-4-(((R)-1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8-(2-метоксиетил)-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он (сполука 123a і сполука 123b)



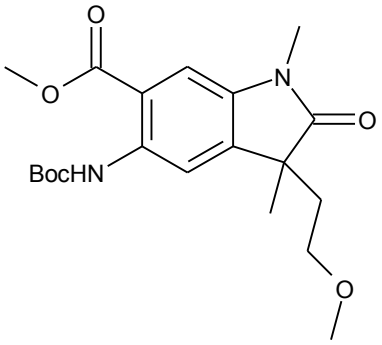
Стадія 1. Метил-5-хлор-3-(2-метоксиетил)-1,3-диметил-2-оксоіндолін-6-карбоксилат (10716-456)



У розчин метил-5-хлор-1,3-диметил-2-оксоіндолін-6-карбоксилату (0,500 г, 1,971 ммоль) стадії 4 прикладу 111 у DMF (10,0 мл) в атмосфері азоту додавали Cs_2CO_3 (1,284 г, 3,94 ммоль) із наступним додаванням 1-бром-2-метоксиетану (329 мг, 2,365 ммоль). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 12 год. і гасили за допомогою додавання води (10,0 мл) та екстрагували етилацетатом (2 × 30,0 мл). Органічний шар відокремлювали, висушували над безводним Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,55 г, вихід 90 %).

MS(ES+) маса/заряд = 312,40 (M+1).

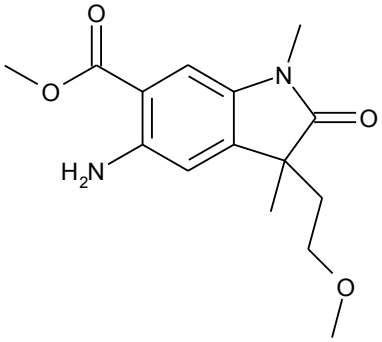
Стадія 2. Метил-5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-3-(2-метоксиетил)-1,3-диметил-2-оксоіндолін-6-карбоксилат



У перемішуваний розчин метил-5-хлор-3-(2-метоксиетил)-1,3-диметил-2-оксоіндолін-6-карбоксилату (0,45 г, 1,443 ммоль) у діоксані (10,0 мл) додавали трет-бутилкарбамат (254 мг, 2,165 ммоль), Cs_2CO_3 (1,035 г, 3,18 ммоль) і суспензію дегазували азотом протягом 10 хв. Додавали $Pd(OAc)_2$ (32,4 мг, 0,144 ммоль) і хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладій(II) (103 мг, 0,217 ммоль) і реакційну суміш нагрівали при 120 °С протягом 3 год. Розчинник випарювали і залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,50 г, вихід 88 %).

MS(ES+) маса/заряд = 393,29 (M+1).

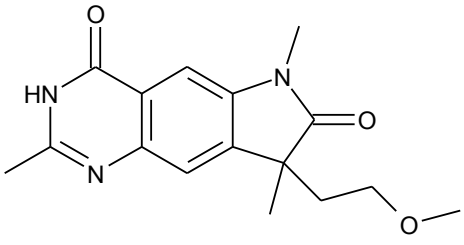
Стадія 3. Метил-5-аміно-3-(2-метоксиетил)-1,3-диметил-2-оксоіндолін-6-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 2 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 7 прикладу 71 (0,40 г, вихід 95 %).

MS(ES+) маса/заряд = 293,34 (M+1).

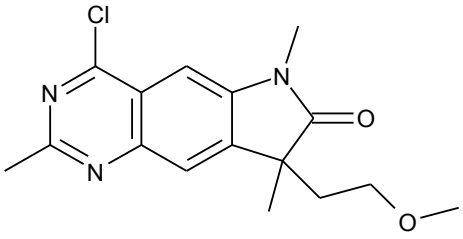
Стадія 4. 8-(2-Метоксиетил)-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-3H-піроло[2,3-g]хіназолін-4,7-діон



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 3 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 8 прикладу 71 (0,250 г, вихід 68,2 %).

MS(ES+) маса/заряд = 302,46 (M+1).

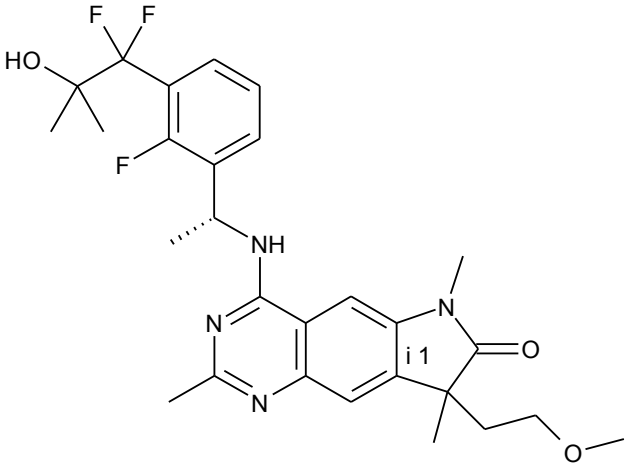
Стадія 5. 4-Хлор-8-(2-метоксиетил)-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 4 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 9 прикладу 71 (0,250 г, вихід 94 %).

MS(ES+) маса/заряд = 320,03 (M+1).

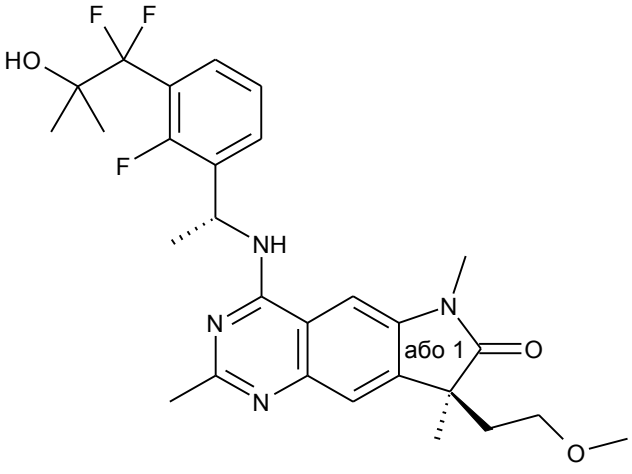
Стадія 6. (R&S)-4-(((R)-1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8-(2-метоксиетил)-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он (сполука 123)



Указану в заголовку сполуку одержували шляхом здійснення реакції проміжної сполуки стадії 5 і гідрохлориду (R)-1-(3-(1-аміноетил)-2-фторфеніл)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-олу (стадія 6а прикладу 4) шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 10 прикладу 71. Очищення виконували із використанням препаративної HPLC.

Два стереоізомери розділяли за допомогою хіральної препаративної HPLC.

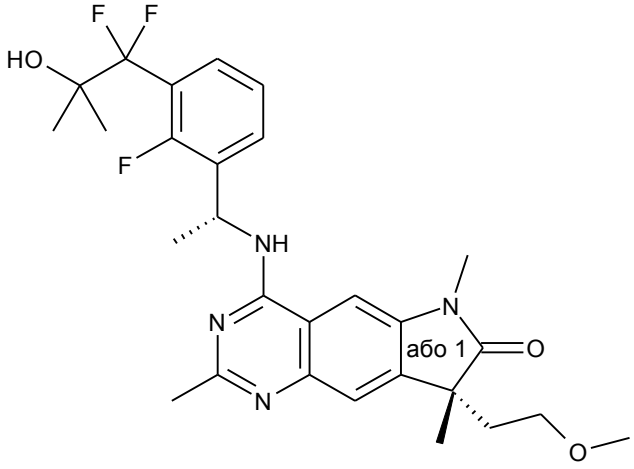
Пік 1: (S/R)-4-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8-(2-метоксиетил)-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он (сполука 123a)



MS(ES+) маса/заряд = 531,43 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,32-8,24 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,62-7,58 (m, 2H), 7,34-7,30 (m, 1H), 7,24-7,19 (m, 1H), 5,84-5,79 (m, 1H), 5,35 (s, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,04-2,93 (m, 5H), 2,33 (s, 3H), 2,19-2,10 (m, 2H), 1,61 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,22 (s, 3H).

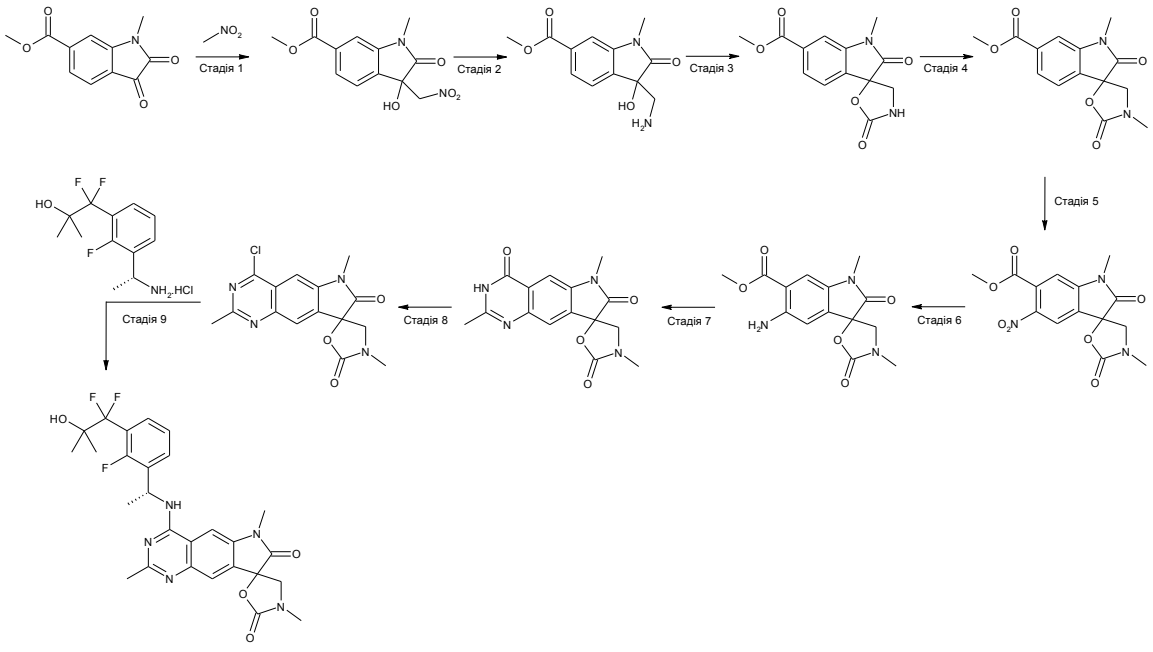
Пік 2: (R/S)-4-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8-(2-метоксиетил)-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он (сполука 123b)



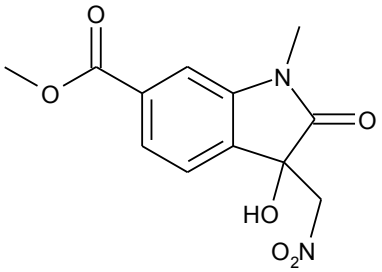
MS(ES+) маса/заряд = 531,43 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,41-8,28 (m, 1H), 7,93-7,87 (m, 1H), 7,68-7,58 (m, 2H), 7,36-7,27 (m, 1H), 7,27-7,18 (m, 1H), 5,89-5,78 (m, 1H), 5,34 (s, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,05-2,89 (m, 5H), 2,34 (s, 3H), 2,21-2,07 (m, 2H), 1,61 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,22 (s, 3H).

Приклад 137. (R&S)-4'-(((R)-1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2',3,6'-триметилспіро[оксазолідин-5,8'-піроло[2,3-g]хіназолін]-2,7'(6'H)-діон (сполука 124)



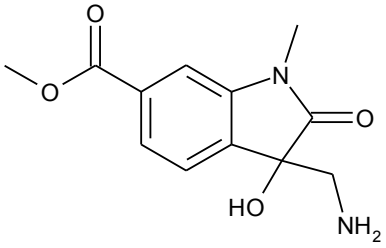
Стадія 1. Метил-3-гідрокси-1-метил-3-(нітрометил)-2-оксоіндолін-6-карбоксилат



У розчин метил-1-метил-2,3-діоксоіндолін-6-карбоксилату (500 мг, 2,281 ммоль) у нітрометані (2785 мг, 45,6 ммоль) додавали DABCO (25,6 мг, 0,228 ммоль) і реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 15 хв. Суміш розбавляли етилацетатом (20,0 мл) і водою (20,0 мл). Органічний шар відокремлювали, промивали сольовим розчином (10,0 мл), висушували над безводним Na_2SO_4 і концентрували. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії в 50 % EA-гексан з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,520 г, вихід 81 %).

MS(ES+) маса/заряд = 280,08 (M+).

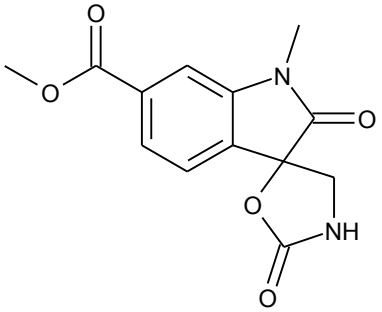
Стадія 2. Метил-3-(амінометил)-3-гідрокси-1-метил-2-оксоіндолін-6-карбоксилат



У перемішуваний розчин метил-3-гідрокси-1-метил-3-(нітрометил)-2-оксоіндолін-6-карбоксилату (0,5 г, 1,784 ммоль) у льодяній оцтовій кислоті (15,0 мл) додавали частинами пил активованого цинку (2,33 г, 35,7 ммоль) протягом 45 хв. в інертній атмосфері. Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури 4 год. і фільтрували через шар целіту. Шар целіту промивали за допомогою AcOH. Фільтрат концентрували під вакуумом з одержанням указаної в заголовку сполуки (520 мг, неочищена, вихід 100).

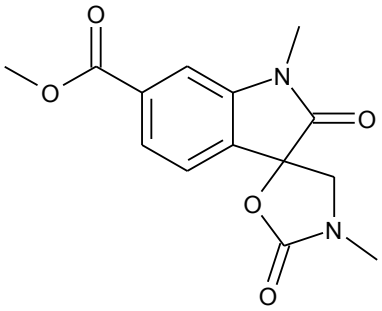
MS(ES+) маса/заряд = 251,17 (M+1).

Стадія 3. Метил-1-метил-2,2'-діоксоспіро[індолін-3,5'-оксазолідин]-6-карбоксилат



У перемішуваний розчин метил-3-(амінометил)-3-гідрокси-1-метил-2-оксоіндолін-6-карбоксилату (500 мг, 1,998 ммоль) у THF (25,0 мл) додавали CDI (389 мг, 2,398 ммоль) за кімнатної температури і реакційну суміш перемішували при 50 °C протягом 16 год. Реакційну суміш фільтрували через шар целіту і шар целіту промивали за допомогою THF (30,0 мл). Фільтрат концентрували під вакуумом і залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії в градієнті MeOH-DCM з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,31 г, вихід 56,2 %).

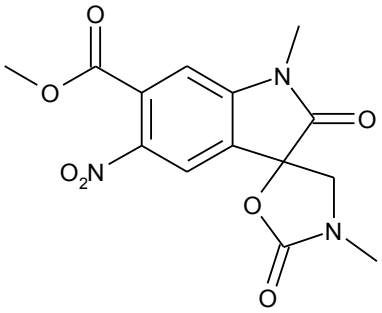
Стадія 4. Метил-1,3'-диметил-2,2'-діоксоспіро[індолін-3,5'-оксазолідин]-6-карбоксилат



У перемішуваний розчин метил-1-метил-2,2'-діоксоспіро[індолін-3,5'-оксазолідин]-6-карбоксилату (100 мг, 0,362 ммоль) у THF (об'єм: 5 мл) в атмосфері N2 додавали метилйодид (77 мг, 0,543 ммоль) за к. т. Реакційну суміш охолоджували до 0 °C і додавали гідрид натрію (17,37 мг, 0,724 ммоль). Після перемішування суміші при 0 °C протягом 1 год. суміш гасили за допомогою 20 мл водн. NH4Cl. Водну реакційну суміш екстрагували етилацетатом (2 * 15 мл). Об'єднаний органічний шар промивали водою і сольовим розчином. Органічний шар висушували і концентрували з одержанням неочищеної сполуки, яку очищали у 80-90 % EA-гексан з одержанням у вигляді 0,06 г коричнюватої твердої речовини.

MS(ES+) маса/заряд = 291,17 (M+1).

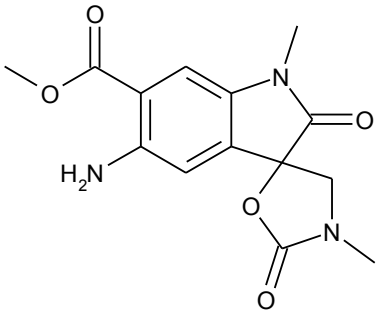
Стадія 5. Метил-1,3'-диметил-5-нітро-2,2'-діоксоспіро[індолін-3,5'-оксазолідин]-6-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 4 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 6а прикладу 81 (0,82 г, вихід 89 %).

MS(ES+) маса/заряд = 336,25 (M+1).

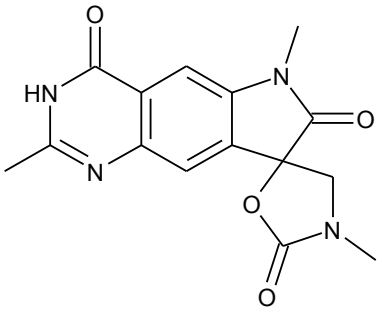
Стадія 6. Метил-5-аміно-1,3'-диметил-2,2'-діоксоспіро[індолін-3,5'-оксазолідин]-6-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 7 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 7а прикладу 81.

MS(ES+) маса/заряд = 306,25 (M+1).

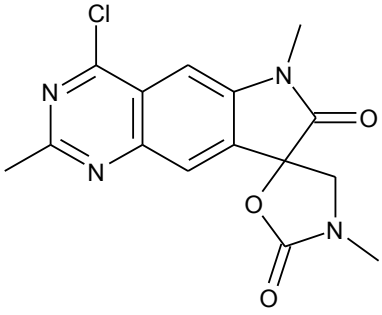
Стадія 7. 2',3,6'-Триметил-3',6'-дигідроспіро[оксазолідин-5,8'-піроло[2,3-g]хіназолін]-2,4',7'-трион



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 6 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 8 прикладу 71.

MS(ES+) маса/заряд = 315,25 (M+1).

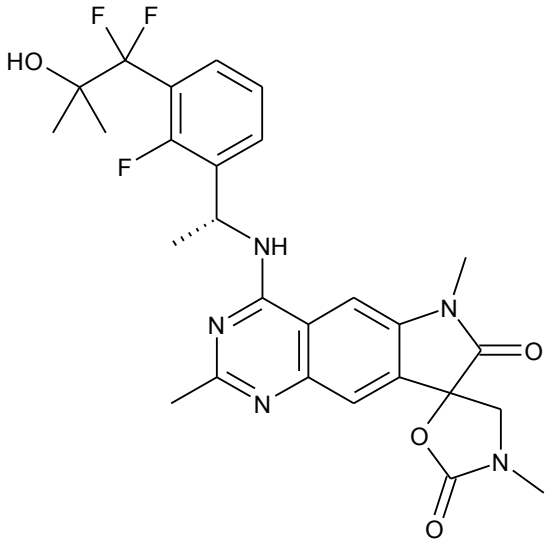
Стадія 8. 4'-Хлор-2',3,6'-триметилспіро[оксазолідин-5,8'-піроло[2,3-g]хіназолін]-2,7'(6'H)-діон



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 7 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 9 прикладу 71.

MS(ES+) маса/заряд = 333,40 (M+1).

Стадія 9. (R&S)-4'-(((R)-1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2',3,6'-триметилспіро[оксазолідин-5,8'-піроло[2,3-g]хіназолін]-2,7'(6'H)-діон

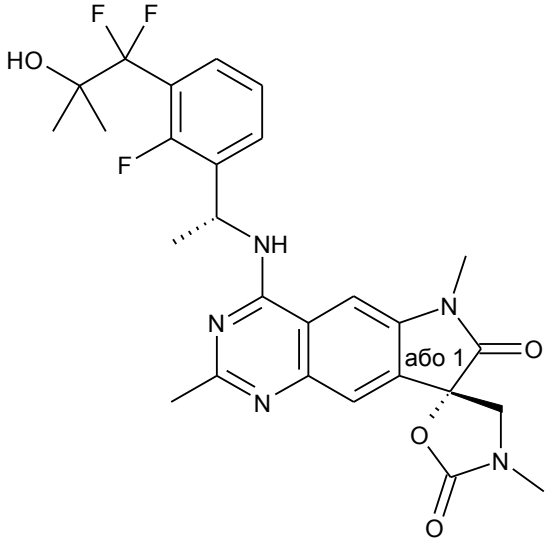


Указану в заголовку сполуку одержували шляхом здійснення реакції проміжної сполуки стадії 8 і гідрохлориду (R)-1-(3-(1-аміноетил)-2-фторфеніл)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-олу (стадія 6а прикладу 4) шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 10 прикладу 71.

Два стереоізомери розділяли за допомогою хіральної препаративної HPLC наступним чином.

Спосіб хіральної HPLC: CHIRALPAK IC CRL-087_MEOH_0.1 %DEA_A_1.0ML_8MIN

Пік 1: (S/R)-4'-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2',3,6'-триметилспіро[оксазолідин-5,8'-піроло[2,3-g]хіназолін]-2,7'(6'H)-діон (сполука 124a)

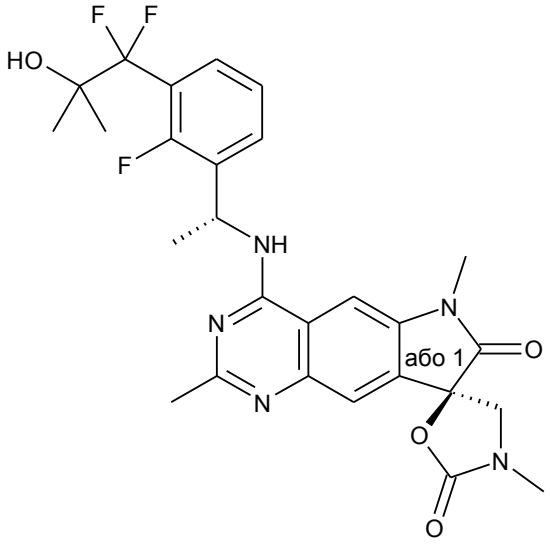


HPLC Rt: 4,02 хв.

MS(ES+) маса/заряд = 543,87 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,34 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,61-7,53 (m, 1H), 7,35-7,28 (m, 1H), 7,25-7,18 (m, 1H), 5,85-5,77 (m, 1H), 5,35 (s, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,62 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,21 (s, 3H).

Пік 2: (R/S)-4'-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2',3,6'-триметилспіро[оксазолідин-5,8'-піроло[2,3-g]хіназолін]-2,7'(6'H)-діон (сполука 124b)

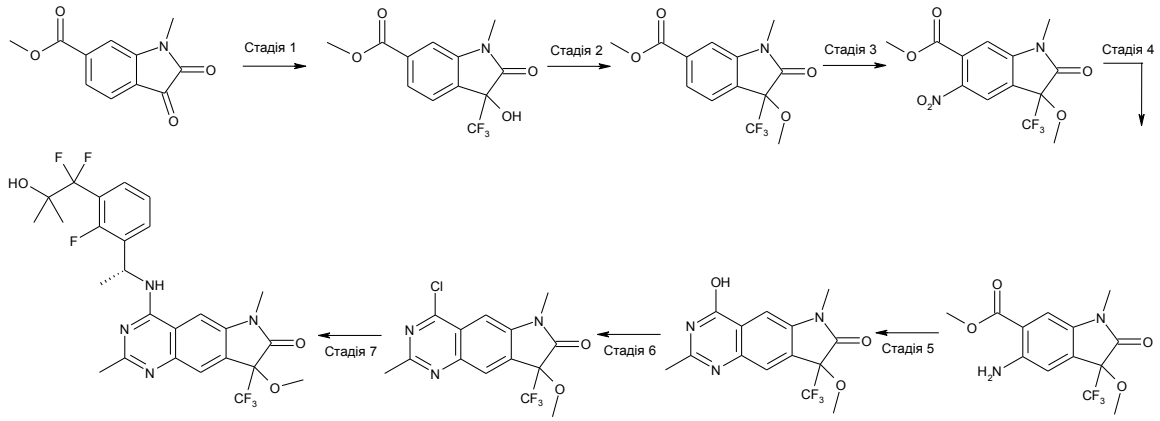


HPLC RT: 4,45 хв.

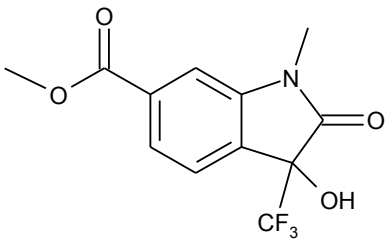
MS(ES+) маса/заряд = 543,87 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,36 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,63-7,56 (m, 1H), 7,36-7,28 (m, 1H), 7,26-7,19 (m, 1H), 5,85-5,77 (m, 1H), 5,35 (s, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,61 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,22 (s, 3H).

Приклад 138. (R&S)-4-(((R)-1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8-метокси-2,6-диметил-8-(трифторметил)-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он (сполука 125a і сполука 125b)



Стадія 1. Метил-3-гідрокси-1-метил-2-оксо-3-(трифторметил)індолін-6-карбоксилат

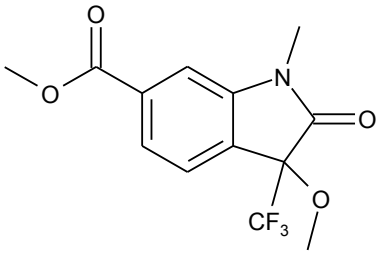


У перемішуваний розчин метил-1-метил-2,3-діоксоіндолін-6-карбоксилату (0,5 г, 2,281 ммоль) у сухому THF (10,0 мл) додавали по краплях трифторметилтриетилсилан (0,515 мл, 2,74 ммоль) за кімнатної температури. До нього додавали 1,0 M TBAF у THF (0,456 мл, 0,456 ммоль) і потім реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 3 год. і потім нагрівали при 60 °C протягом 16 год. Реакційну суміш обробляли водним $NaHCO_3$ та екстрагували етилацетатом (100 мл). Органічні шари збирали і висушували за допомогою безводного сульфату натрію з наступним видаленням розчинника за зниженого тиску з одержанням неочищеного залишку (0,6 г). Цей неочищений залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії з використанням елюенту (20-30 % етилацетату в гексані) з одержанням метил-3-гідрокси-1-метил-2-оксо-3-(трифторметил)індолін-6-карбоксилату (0,251 г, 0,868 ммоль, вихід 38,0 %) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

MS (ES+) маса/заряд = 290,17 (M+1).

1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,94 (s, 1H), 7,80 (dd, J=7,7, 1,5 Гц, 1H), 7,65-7,60 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,24 (s, 3H).

Стадія 2. Метил-3-метокси-1-метил-2-оксо-3-(трифторметил)індолін-6-карбоксилат

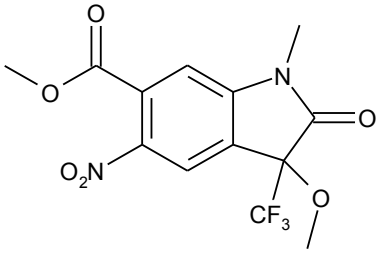


У перемішуваний розчин метил-3-гідрокси-1-метил-2-оксо-3-(трифторметил)індолін-6-карбоксилату (2,2 г, 7,61 ммоль) (стадія 1) у сухому DMF (об'єм: 5 мл) додавали NaH (0,365 г, 9,13 ммоль) при 0 °C, перемішували протягом 15 хв. і потім додавали MeI (0,713 мл, 11,41 ммоль) при 0 °C та перемішували за кімнатної температури протягом 2 год. Після завершення, яке перевіряли за допомогою TLC, реакційну суміш гасили льодяною водою й

екстрагували етилацетатом (200 мл х 2). Органічні шари збирали і висушували за допомогою безводного сульфату натрію, концентрували за зниженого тиску з одержанням неочищеного залишку (3,0 г). Цей неочищений залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії, колонкової хроматографії з використанням елюенту (30 % етилацетату в гексані) з одержанням метил-3-метокси-1-метил-2-оксо-3-(трифторметил)індолін-6-карбоксилату (2,155 г, 7,11 ммоль, вихід 93 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

MS (ES+) маса/заряд = 304,42 (M+1).

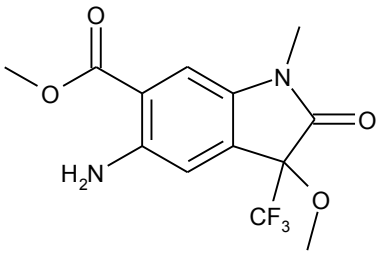
Стадія 3. Метил-3-метокси-1-метил-5-нітро-2-оксо-3-(трифторметил)індолін-6-карбоксилат



Нітропероксикислоту калію (KNO_3) (0,092 г, 0,907 ммоль) додавали частинами в розчин метил-3-метокси-1-метил-2-оксо-3-(трифторметил)індолін-6-карбоксилату (0,25 г, 0,824 ммоль) (продукт стадії 2) в H_2SO_4 (5 мл) при 0 °C протягом 10 хв. Реакційну суміш перемішували протягом 1 год. при 0 °C. Реакційну суміш виливали в льодяну воду, осаджували тверду речовину, яку фільтрували і концентрували під вакуумом з одержанням метил-3-метокси-1-метил-5-нітро-2-оксо-3-(трифторметил)індолін-6-карбоксилату (0,28 г, вихід 96 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,20 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,16 (s, 3H).

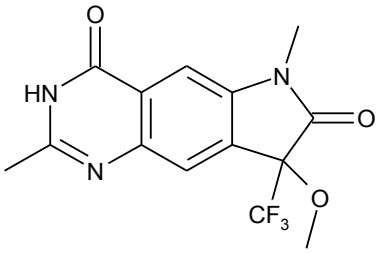
Стадія 4. Метил-5-аміно-3-метокси-1-метил-2-оксо-3-(трифторметил)індолін-6-карбоксилат



У перемішуваний розчин метил-3-метокси-1-метил-5-нітро-2-оксо-3-(трифторметил)індолін-6-карбоксилату (2,0 г, 5,74 ммоль) (продукт стадії 3) в MeOH (30 мл), тетрагідрофурані (10 мл) і воді (4 мл) додавали хлорид амонію (3,07 г, 57,4 ммоль) за кімнатної температури. Одержану в результаті реакційну суміш нагрівали до 90 °C, потім до неї додавали частинами залізо (0,962 г, 17,23 ммоль) при 90 °C і продовжували нагрівання протягом 2 год. Після завершення реакційну суміш фільтрували через подушку шару целіту і концентрували під вакуумом. Залишок розділяли між етилацетатом (100 мл) і водою (50 мл), потім екстрагували етилацетатом (100 мл х 2). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом натрію і концентрували з одержанням неочищеного залишку (3,0 г). Цей неочищений залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії з градієнтним елююванням (50 %) етилацетату в гексані з одержанням указаної в заголовку сполуки (955 мг, 3,00 ммоль, вихід 52,2 %) у вигляді світло-коричневої твердої речовини.

MS (ES+) маса/заряд = 319,08 (M+1).

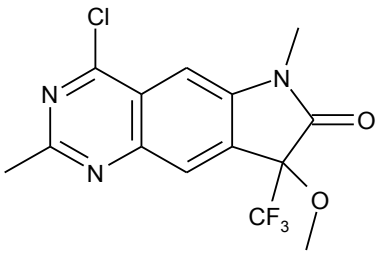
Стадія 5. 8-Метокси-2,6-диметил-8-(трифторметил)-6,8-дигідро-3H-піроло[2,3-g]хіназолін-4,7-діон



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 4 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 8 прикладу 71.

MS (ES+) маса/заряд = 328,17 (M+1).

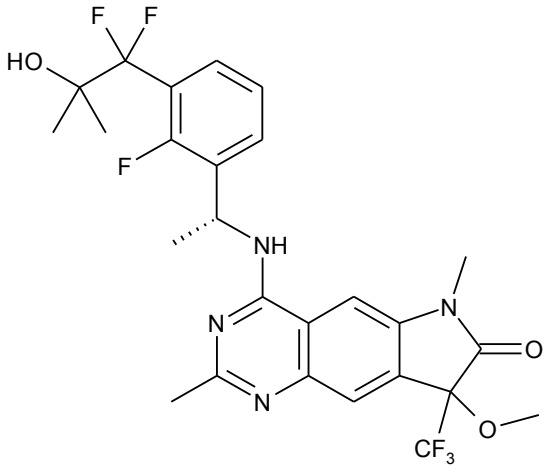
Стадія 6. 4-Хлор-8-метокси-2,6-диметил-8-(трифторметил)-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 5 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 9 прикладу 71 (0,305 г, вихід 64,2 %).

MS (ES+) маса/заряд = 346,34 (M+1).

Стадія 7. (R&S)-4-(((R)-1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8-метокси-2,6-диметил-8-(трифторметил)-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он

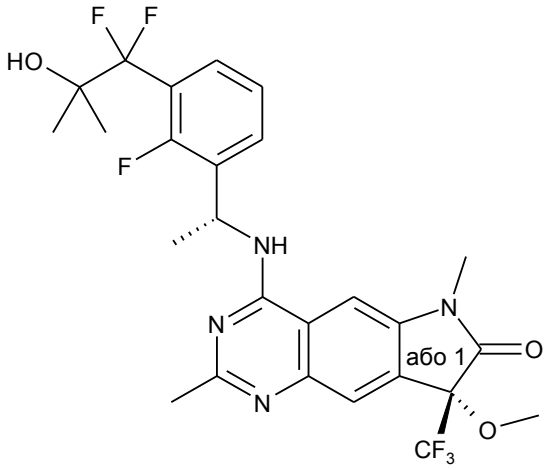


Указану в заголовку сполуку одержували шляхом здійснення реакції проміжної сполуки стадії 6 і гідрохлориду (R)-1-(3-(1-аміноетил)-2-фторфеніл)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-олу (стадія 6а прикладу 4) шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 10 прикладу 71.

Два стереоізомери розділяли за допомогою хіральної препаративної HPLC.

Хіральний препаративний спосіб (HEX_0.1 %DEA_IPA_DCM _70_30_B_C_1.0ML_10MIN_250nm)

Пік 1: (R/S)-4-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8-метокси-2,6-диметил-8-(трифторметил)-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он (сполука 125a)

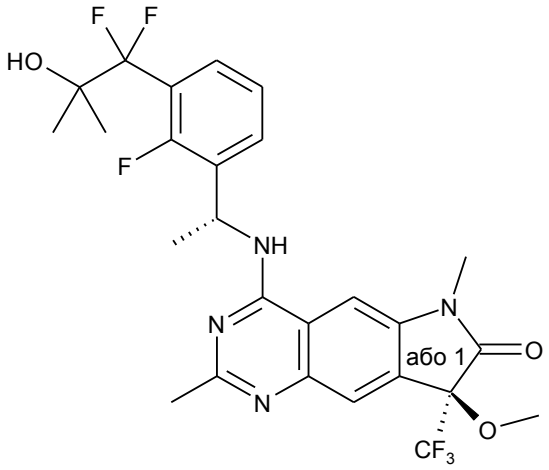


MS (ES+) маса/заряд = 557,32 (M+1).

Пік 1: час утримування (хв.) - 4,17.

1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,48 (d, J=7,0 Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,65-7,58 (m, 1H), 7,35-7,30 (m, 1H), 7,25-7,19 (m, 1H), 5,87-5,76 (m, 1H), 5,35 (s, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,62 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,22 (s, 3H).

Пік 2: (S/R)-4-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8-метокси-2,6-диметил-8-(трифторметил)-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он (сполука 125b)

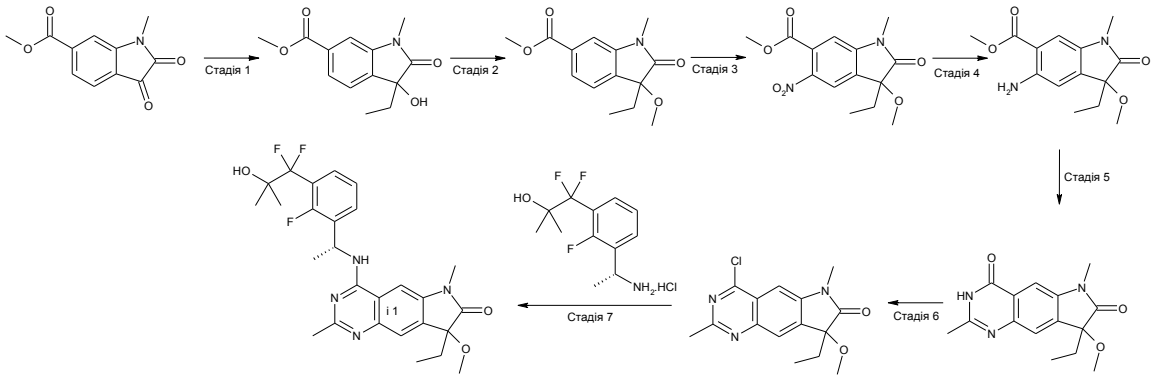


MS (ES+) маса/заряд = 557,32 (M+1).

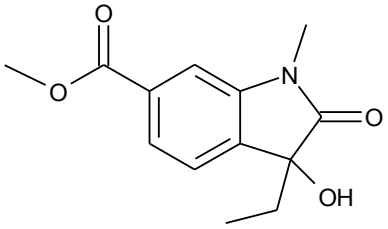
Пік 2: час утримування (хв.) - 4,69.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,54-8,46 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,65-7,59 (m, 1H), 7,36-7,30 (m, 1H), 7,25-7,20 (m, 1H), 5,87-5,77 (m, 1H), 5,35 (s, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,62 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,22 (s, 3H).

Приклад 139. (R&S)-4-(((R)-1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8-етил-8-метокси-2,6-диметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он (сполука 126a) і (сполука 126b)



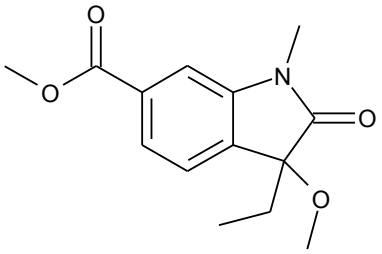
Стадія 1. Метил-3-етил-3-гідрокси-1-метил-2-оксоіндолін-6-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з метил-1-метил-2,3-діоксоіндолін-6-карбоксилату і броміду етилмагнію шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 1 прикладу 134.

MS (ES+) маса/заряд = 273,40 (M+23).

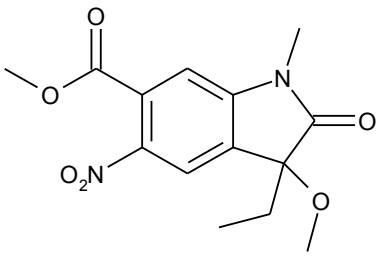
Стадія 2. Метил-3-етил-3-метокси-1-метил-2-оксоіндолін-6-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 1 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 2 прикладу 134.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,78 (dd, J=7,6, 1,5 Гц, 1H), 7,55 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,49 (d, J=7,6 Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 1,95-1,77 (m, 2H), 0,62 (t, J=7,5 Гц, 3H).

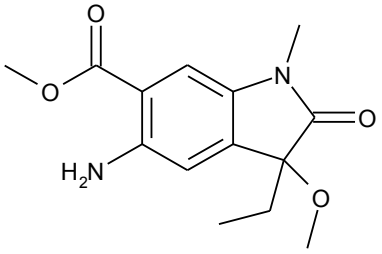
Стадія 3. Метил-3-етил-3-метокси-1-метил-5-нітро-2-оксоіндолін-6-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 2 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 6а прикладу 81.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,12 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 1,98-1,80 (m, 2H), 0,67 (t, J=7,5 Гц, 3H).

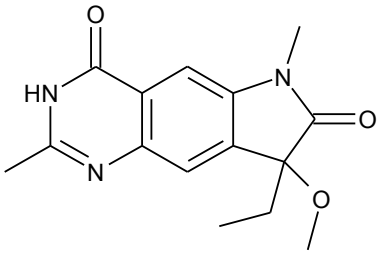
Стадія 4. Метил-5-аміно-3-етил-3-метокси-1-метил-2-оксоіндолін-6-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 3 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 3 прикладу 14.

MS(ES+) маса/заряд = 279,46 (M+1).

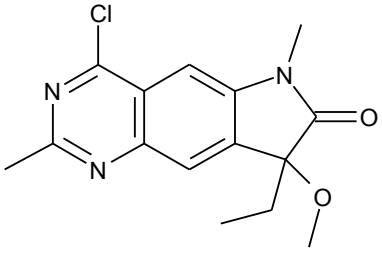
Стадія 5. 8-Етил-8-метокси-2,6-диметил-6,8-дигідро-3H-піроло[2,3-g]хіназолін-4,7-діон



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 4 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 8 прикладу 71.

MS(ES+) маса/заряд = 288,09 (M+1).

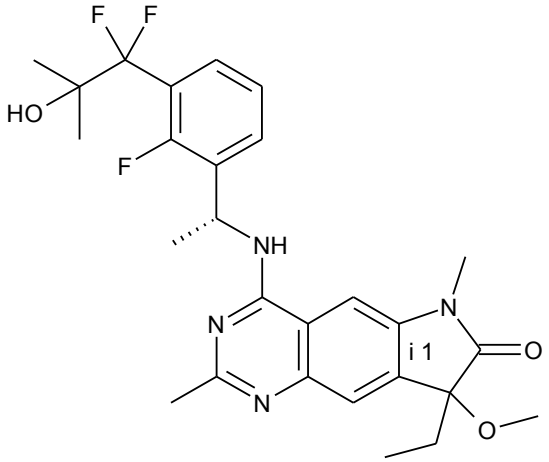
Стадія 6. 4-Хлор-8-етил-8-метокси-2,6-диметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 5 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 9 прикладу 71.

MS(ES+) маса/заряд = 306,46 (M+1).

Стадія 7. (R&S)-4-(((R)-1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8-етил-8-метокси-2,6-диметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он

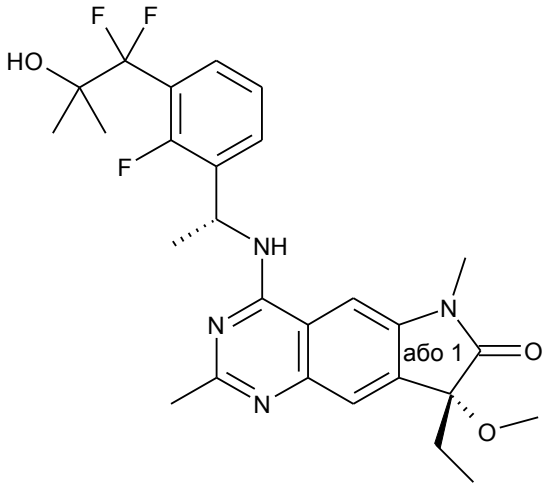


Указану в заголовку сполуку одержували шляхом здійснення реакції проміжної сполуки стадії 6 і гідрохлориду (R)-1-(3-(1-аміноетил)-2-фторфеніл)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-олу (стадія 6а прикладу 4) шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 10 прикладу 71.

Два стереоізомери розділяли за допомогою хіральної препаративної HPLC.

Хіральний спосіб HPLC HEX 0.1 % DEA__IPA_MEOH _90_10_A_C_1.5ML_16MIN_294nM

Пік 1: (R/S)-4-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8-етил-8-метокси-2,6-диметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он (сполука 126a)

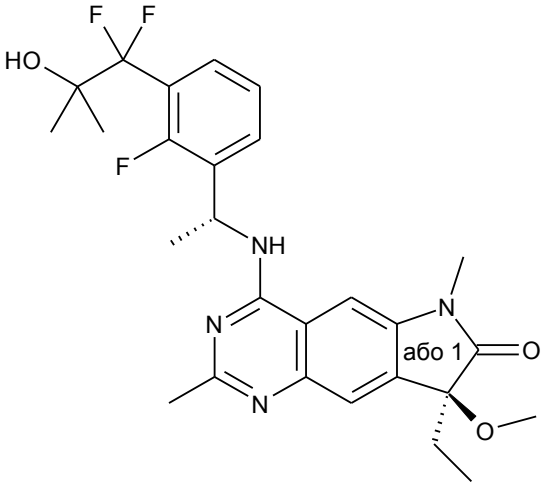


MS(ES+) маса/заряд = 517,50.

Хіральна HPLC, RT: 7,38 хв.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,31 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,70-7,60 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,38-7,27 (m, 1H), 7,25-7,16 (m, 1H), 5,86-5,75 (m, 1H), 5,35 (s, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,98-1,88 (m, 2H), 1,61 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 0,64 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Пік 2: (S/R)-4-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8-етил-8-метокси-2,6-диметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он (сполука 126b)

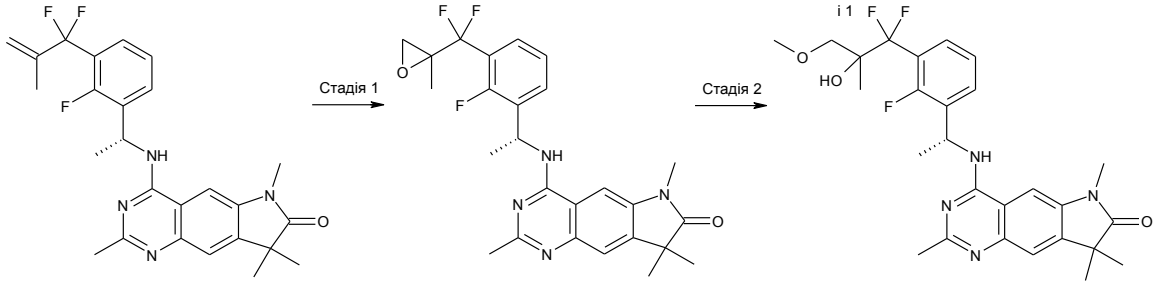


MS(ES+) маса/заряд = 517,50.

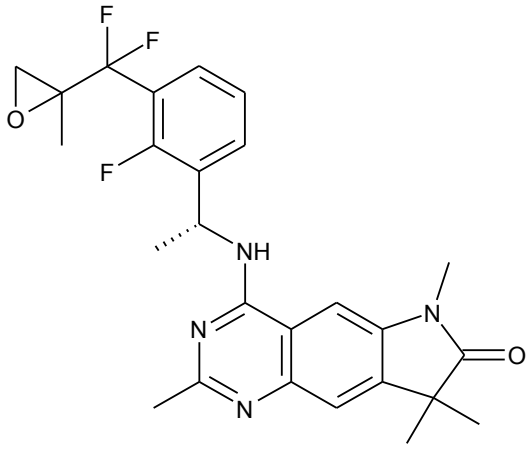
Хіральна HPLC, Rt: 8,60 хв.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,31 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,66-7,60 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,36-7,28 (m, 1H), 7,26-7,17 (m, 1H), 5,91-5,73 (m, 1H), 5,34 (s, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,97-1,87 (m, 2H), 1,61 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 0,64 (t, J=7,5 Гц, 3H).

Приклад 140. 4-(((R)-1-(3-((R&S)-1,1-Дифтор-2-гідрокси-3-метокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он (сполука 127)



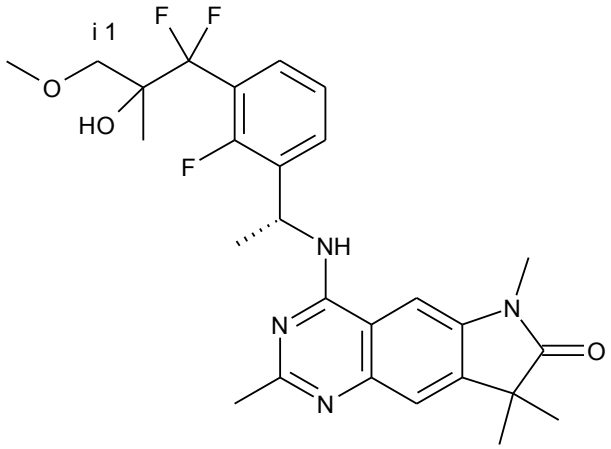
Стадія 1. 4-(((1R)-1-(3-(Дифтор(2-метилоксиран-2-іл)метил)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он



У перемішуваний розчин (R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-метилаліл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (стадія 1 прикладу 89, 2,0 г, 4,27 ммоль) у мурашиній кислоті (10,0 мл) додавали 50 % H_2O_2 (5,23 мл, 85 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 25 °C протягом 18 год. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, залишок розбавляли водою (10,0 мл) та екстрагували за допомогою DCM (2 × 20 мл), об'єднаний органічний шар висушували над безводним Na_2SO_4 і випарювали з одержанням указаної в заголовку сполуки (1,8 г, вихід 87 %). Неочищений продукт застосовували як такий для наступної стадії.

MS(ES+) маса/заряд = 435,3 (M+1).

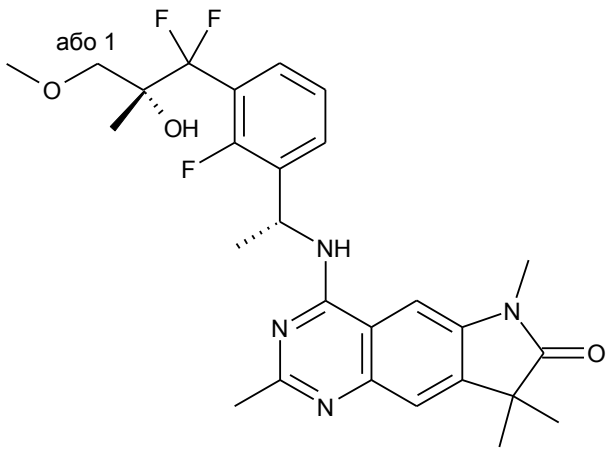
Стадія 2. 4-(((1R)-1-(3-(R&S)-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-3-метокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он



У перемішуваний розчин 4-(((1R)-1-(3-(дифтор(2-метилоксиран-2-іл)метил)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (стадія 1, 0,50 г, 1,032 ммоль) у метанолі (5,0 мл) додавали метоксид натрію (0,929 г, 5,16 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 80 °C протягом 16 год. Реакційну суміш випарювали на роторному випарнику, гасили льодяною водою й екстрагували двічі за допомогою етилацетату (2 × 20,0 мл). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином (10,0 мл), висушували й об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином (15,0 мл), висушували над безводним Na_2SO_4 і випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії в градієнті DCM-MeOH з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,16 г, вихід 30 %) у вигляді діастереомерної суміші. Два діастереомери розділяли за допомогою хіральної препаративної HPLC з одержанням указаної в заголовку сполуки.

Спосіб хірального розділення: CHIRALPAK IC CRL-087 HEX_0.1 %DEA_IPA _75_25_B_D_1.2ML_12MIN_250nm, 1,2 мл/хв.

Пік 2: 4-(((R)-1-(3-((R/S)-1,1-дифтор-2-гідрокси-3-метокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он (сполука 127a)

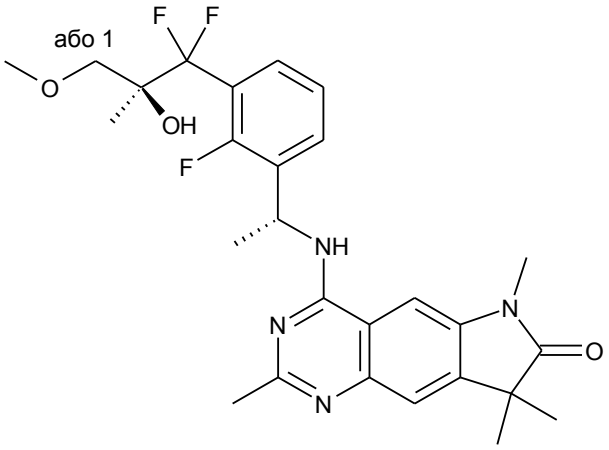


^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,21 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,64-7,58 (m, 2H), 7,35-7,27 (m, 1H), 7,25-7,14 (m, 1H), 5,88-5,72 (m, 1H), 5,50 (s, 1H), 3,47-3,40 (m, 1H), 3,32-3,27 (m, 4H), 3,25 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,60 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,24 (s, 3H).

MS (ES+) маса/заряд = 517,36 (M+1).

Хіральна HPLC, Rt: 6,51 хв.

Пік 1: 4-(((R)-1-(3-((S/R)-1,1-дифтор-2-гідрокси-3-метокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он (сполука 127b)

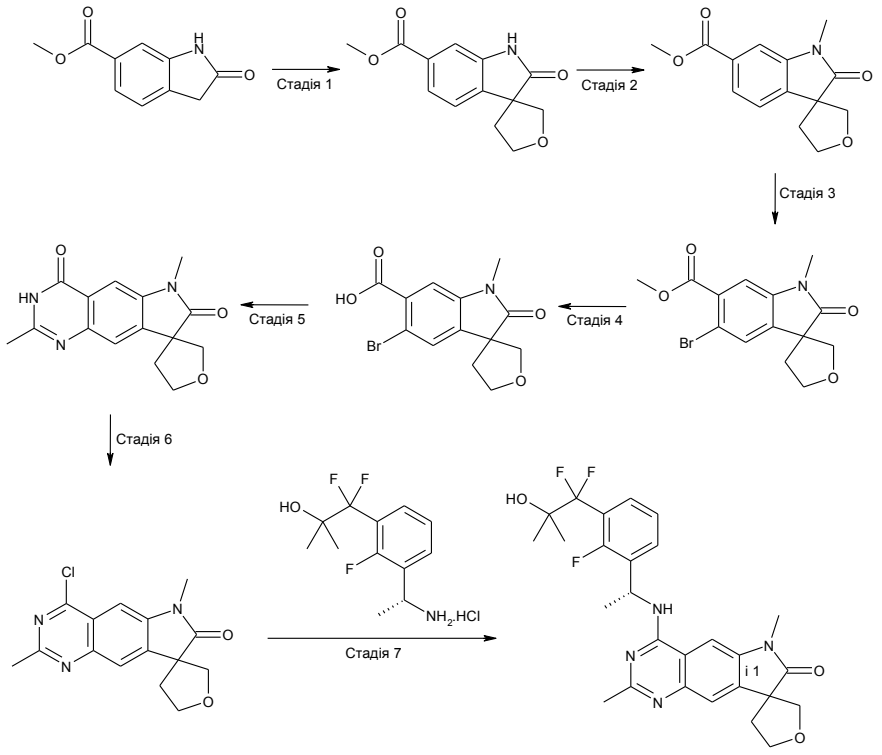


^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,21 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,64-7,58 (m, 2H), 7,35-7,27 (m, 1H), 7,25-7,14 (m, 1H), 5,88-5,72 (m, 1H), 5,48 (s, 1H), 3,49-3,43 (m, 1H), 3,32-3,30 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,61 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,22 (s, 3H).

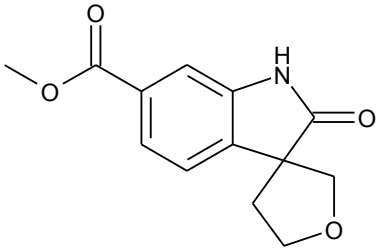
MS (ES+) маса/заряд = 517,3 (M+1).

Хіральна HPLC, Rt: 5,46 хв.

Приклад 141. (R&S)-4'-(((R)-1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2',6'-диметил-4,5-дигідро-2H-спіро[фуран-3,8'-піроло[2,3-g]хіназолін]-7'(6'H)-он (сполука 128)



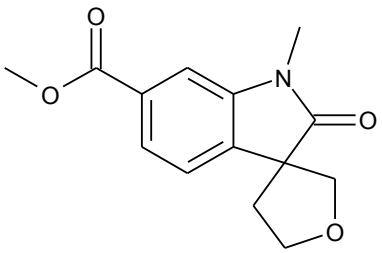
Стадія 1. Метил-2'-оксо-4,5-дигідро-2H-спіро[фуран-3,3'-індолін]-6'-карбоксилат



У розчин гідриду натрію (2,301 г, 57,5 ммоль) додавали суміш 1-хлор-2-(хлорметокси)етану (4,72 г, 36,6 ммоль) і метил-2-оксоіндолін-6-карбоксилату (5,0 г, 26,2 ммоль) у DMF (50,0 мл) при -10 °C. Одержану суміш повільно нагрівали до кімнатної температури протягом 1 год. і реакцію гасили насич. розчином NH_4Cl. Одержану в результаті реакційну масу екстрагували етилацетатом (2 × 50,0 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (30,0 мл), висушували над безводним Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії в градієнті етилацетат-гексан з одержанням указаної в заголовку сполуки (5,0 г, вихід 77 %)

MS (ES+) маса/заряд = 248,33 (M+1).

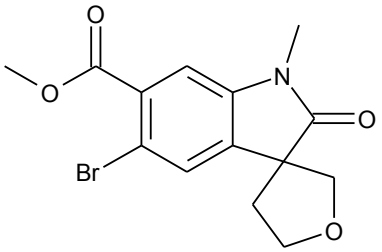
Стадія 2. Метил-1'-метил-2'-оксо-4,5-дигідро-2H-спіро[фуран-3,3'-індолін]-6'-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 1 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 2 прикладу 81.

MS (ES+) маса/заряд = 262,21 (M+1).

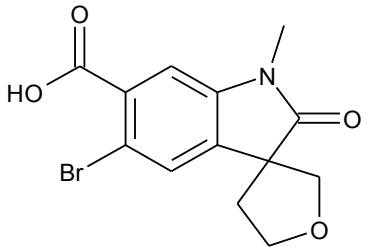
Стадія 3. Метил-5'-бром-1'-метил-2'-оксо-4,5-дигідро-2H-спіро[фуран-3,3'-індолін]-6'-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 2 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 2а прикладу 81.

MS (ES+) маса/заряд = 340,34 (M+), 342,34 (M+2).

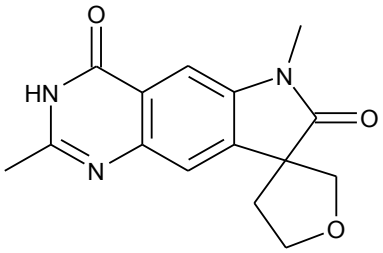
Стадія 4. 5'-Бром-1'-метил-2'-оксо-4,5-дигідро-2H-спіро[фуран-3,3'-індолін]-6'-карбонова кислота



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 3 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 4а прикладу 81.

MS (ES+) маса/заряд = 326,28 (M+), 328,34 (M+2).

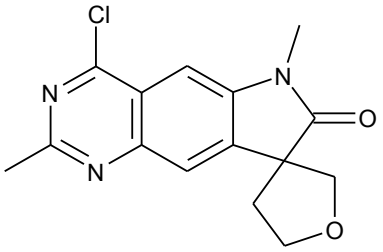
Стадія 5. 2',6'-Диметил-3',4,5,6'-тетрагідро-2H-спіро[фуран-3,8'-піроло[2,3-g]хіназолін]-4',7'-діон



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 4 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 5а прикладу 81.

MS (ES+) маса/заряд = 286,46 (M+1).

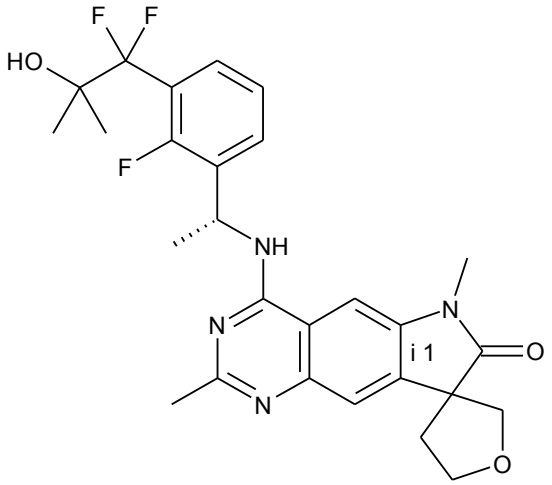
Стадія 6. 4'-Хлор-2',6'-диметил-4,5-дигідро-2H-спіро[фуран-3,8'-піроло[2,3-g]хіназолін]-7'(6'H)-он



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 5 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 9 прикладу 71.

MS (ES+) маса/заряд = 304,46 (M+1).

Стадія 7. (R&S)-4'-(((R)-1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2',6'-диметил-4,5-дигідро-2H-спіро[фуран-3,8'-піроло[2,3-g]хіназолін]-7'(6'H)-он (сполука 128)

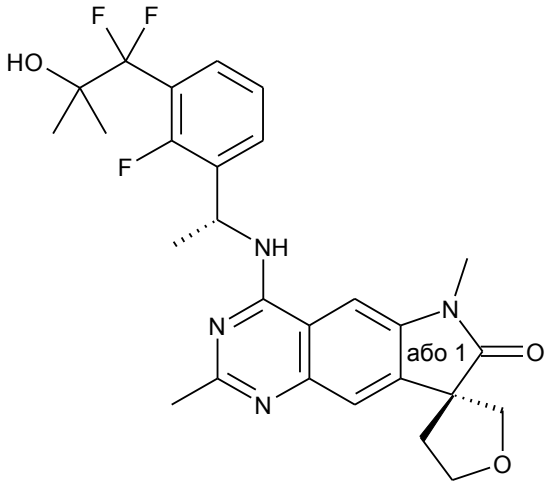


Указану в заголовку сполуку одержували шляхом здійснення реакції проміжної сполуки стадії 6 і гідрохлориду (R)-1-(3-(1-аміноетил)-2-фторфеніл)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-олу (стадія 6a прикладу 4) шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 10 прикладу 71.

Два стереоізомери розділяли за допомогою хіральної препаративної HPLC з одержанням указаної в заголовку сполуки.

Спосіб хіральної HPLC: CHIRALPAK IC CRL-087 HEX-0.1 %DEA_IPA_DCM _65_35_A_B_1.2ML_15MIN_243nm, 1,2 мл/хв.

Пік 1: (S/R)-4'-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2',6'-диметил-4,5-дигідро-2H-спіро[фуран-3,8'-піроло[2,3-g]хіназолін]-7'(6'H)-он (сполука 128a)

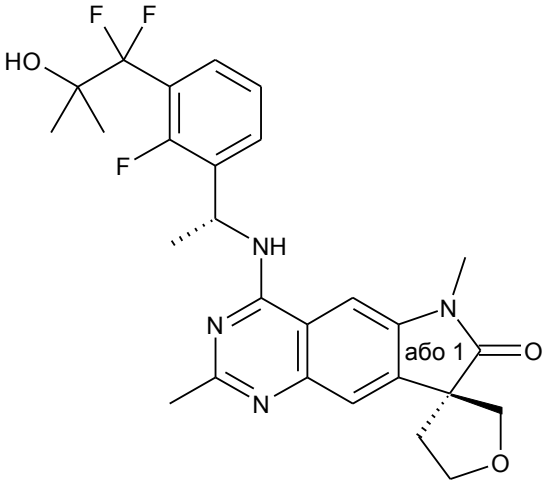


^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,28 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,63-7,56 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,38-7,27 (m, 1H), 7,21 (t, J=7,7 Гц, 1H), 5,92-5,76 (m, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,24-4,14 (m, 1H), 4,14-4,04 (m, 1H), 3,90 (q, J=8,6 Гц, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,44-2,35 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,21-2,07 (m, 1H), 1,61 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,22 (s, 3H).

MS (ES+) маса/заряд = 514,93 (M+1).

Хіральна HPLC, Rt: 6,28 хв.

Пік 2: (R/S)-4'-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2',6'-диметил-4,5-дигідро-2H-спіро[фуран-3,8'-піроло[2,3-g]хіназолін]-7'(6'H)-он (сполука 128b)

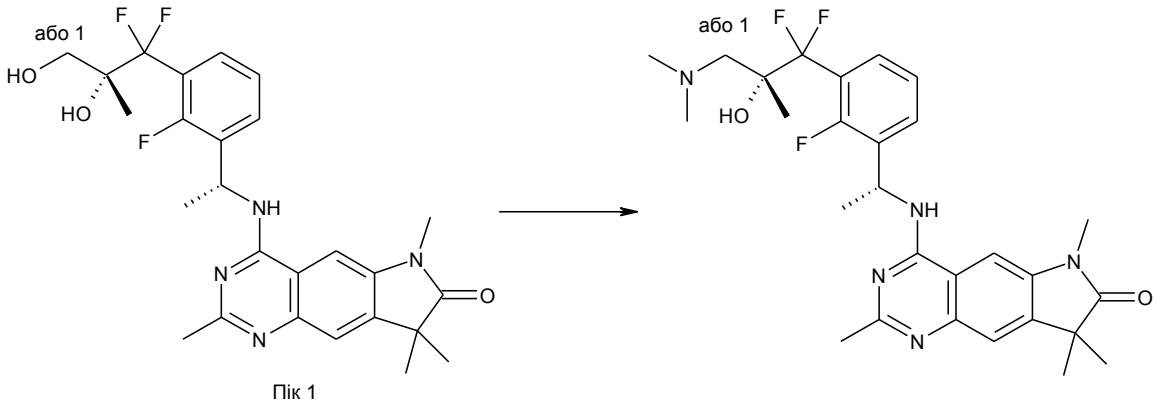


^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,24 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,64-7,55 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,35-7,26 (m, 1H), 7,21 (t, J=7,7 Гц, 1H), 5,87-5,75 (m, 1H), 5,34 (s, 1H), 4,25-4,15 (m, 1H), 4,15-4,07 (m, 1H), 3,94-3,81 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,44-2,34 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,22-2,14 (m, 1H), 1,61 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,22 (s, 3H).

MS (ES+) маса/заряд = 514,93 (M+1).

Хіральна HPLC, Rt: 7,07 хв.

Приклад 142a. 4-(((R)-1-(3-((R/S)-3-(Диметиламіно)-1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он (сполука 129a)

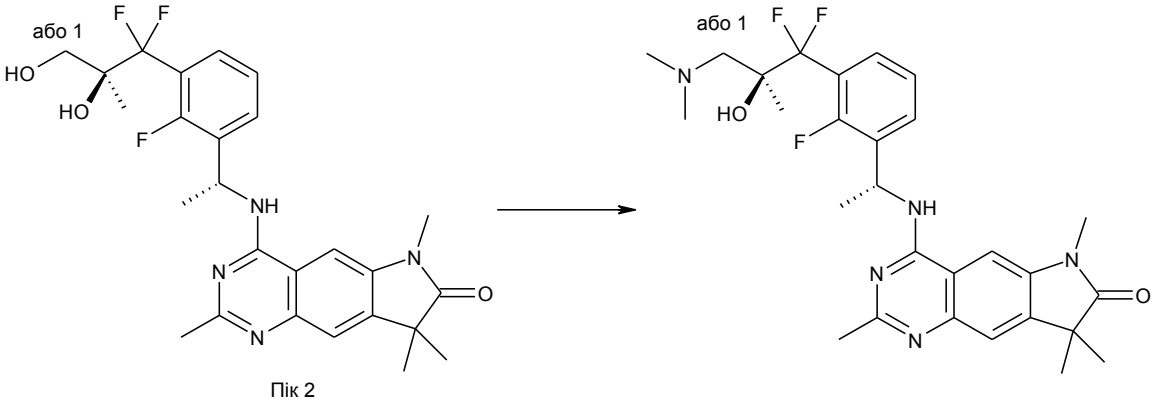


У перемішуваний розчин 4-(((R)-1-(3-((S/R)-1,1-дифтор-2,3-дигідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (сполука 76a, 0,100 г, 0,199 ммоль) у піридині (3,0 мл) при 0 °C додавали по краплях мезилхлорид (0,019 мл, 0,239 ммоль) при 0 °C і реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 1 год. Реакційну суміш концентрували до сухого стану у вакуумі з одержанням 0,21 г неочищеної мезильної проміжної сполуки. Цю проміжну сполуку розчиняли в 2-пропанолі (3,0 мл) і додавали диметиламін (8,97 мг, 0,199 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 100 °C протягом 16 год. Реакційну суміш розбавляли холодною водою (5,0 мл) й екстрагували за допомогою DCM (3 × 10,0 мл). Органічний шар відокремлювали, висушували над безводним Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали із використанням препаративної HPLC з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,041 г, вихід 38,9 %).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,22 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,66-7,55 (m, 2H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,25-7,16 (m, 1H), 5,84-5,78 (m, 1H), 5,30 (s, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,32-2,26 (m, 2H), 2,21 (s, 6H), 1,61 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,25 (s, 3H).

MS (ES+) маса/заряд = 530,49 (M+1).

Приклад 142b. 4-(((R)-1-(3-((S/R)-3-(Диметиламіно)-1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он (сполука 129b)

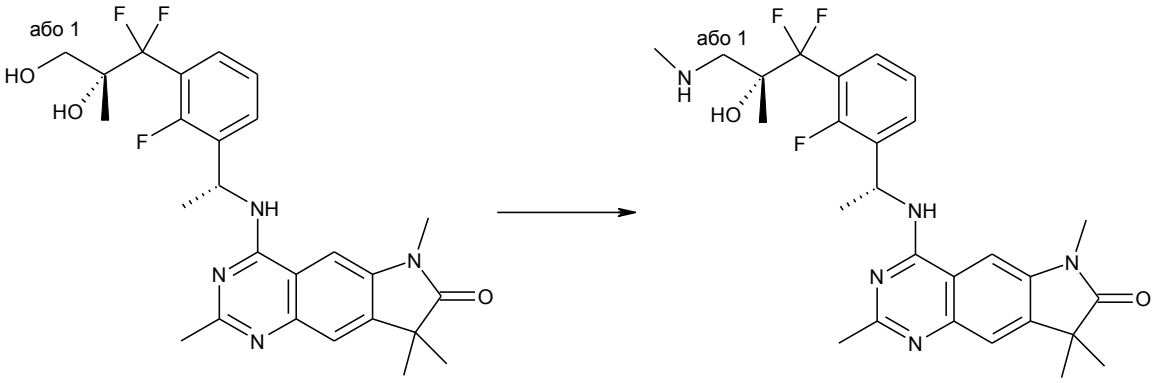


Указану в заголовку сполуку одержували зі сполуки 76b шляхом використання аналогічного протоколу, як указано в прикладі 142.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,21 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,60-7,55 (m, 1H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,21 (t, J=7,7 Гц, 1H), 5,86-5,78 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,29-2,22 (m, 2H), 2,21 (s, 6H), 1,60 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,27 (s, 3H).

MS (ES+) маса/заряд = 530,42 (M+1).

Приклад 143a. 4-(((R)-1-(3-((R/S)-1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метил-3-(метиламіно)пропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он (сполука 130a)

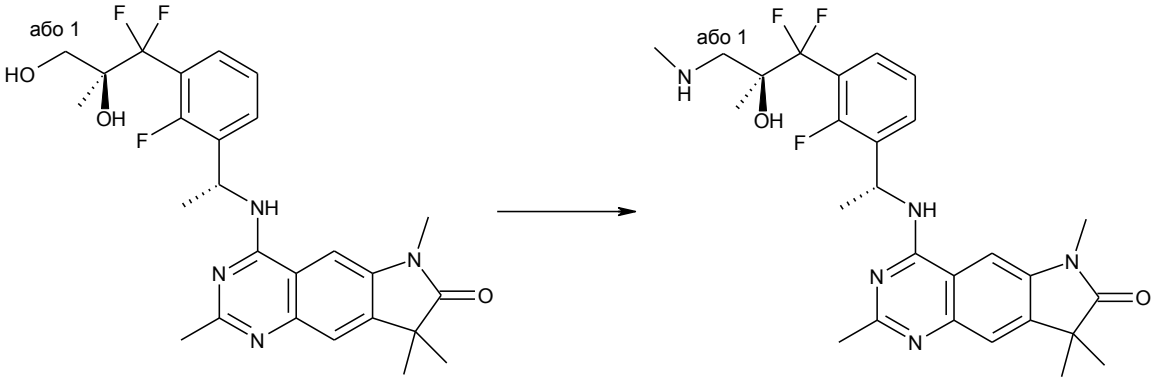


Указану в заголовку сполуку одержували зі сполуки 76a шляхом використання аналогічного протоколу, як указано в прикладі 142.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,22 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,69-7,56 (m, 2H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,27-7,18 (m, 1H), 5,85-5,77 (m, 1H), 5,31 (s, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,69- 2,62 (m, 1H), 2,55-2,53 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,61 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,24 (s, 3H).

MS (ES+) маса/заряд = 516,18 (M+1).

Приклад 143b. 4-(((R)-1-(3-((S/R)-1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метил-3-(метиламіно)пропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он (сполука 130b)

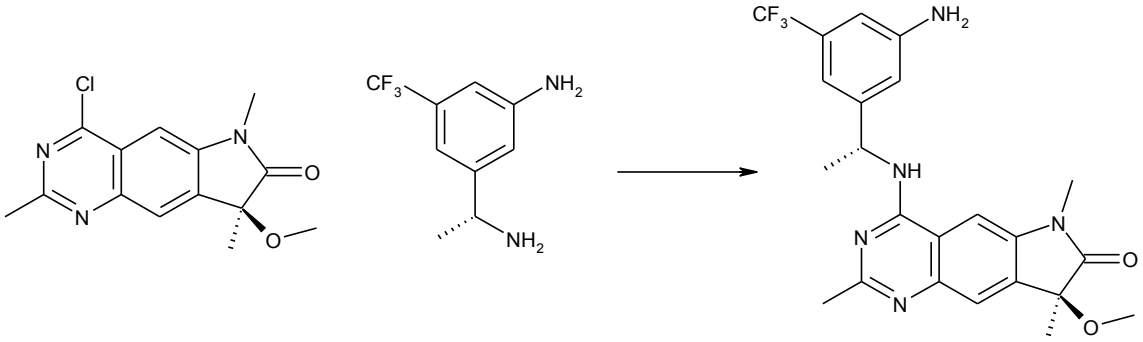


Указану в заголовку сполуку одержували зі сполуки 76b шляхом використання аналогічного протоколу, як указано в прикладі 142.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,21 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,66-7,55 (m, 2H), 7,39-7,28 (m, 1H), 7,25-7,16 (m, 1H), 5,92-5,79 (m, 1H), 5,33 (s, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,63-2,55 (m, 1H), 2,54-2,52 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,60 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,26 (s, 3H).

MS (ES+) маса/заряд = 516,18 (M+1).

Приклад 144. (S)-4-(((R)-1-(3-Аміно-5-(трифторметил)феніл)етил)аміно)-8-метокси-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он (сполука 131)

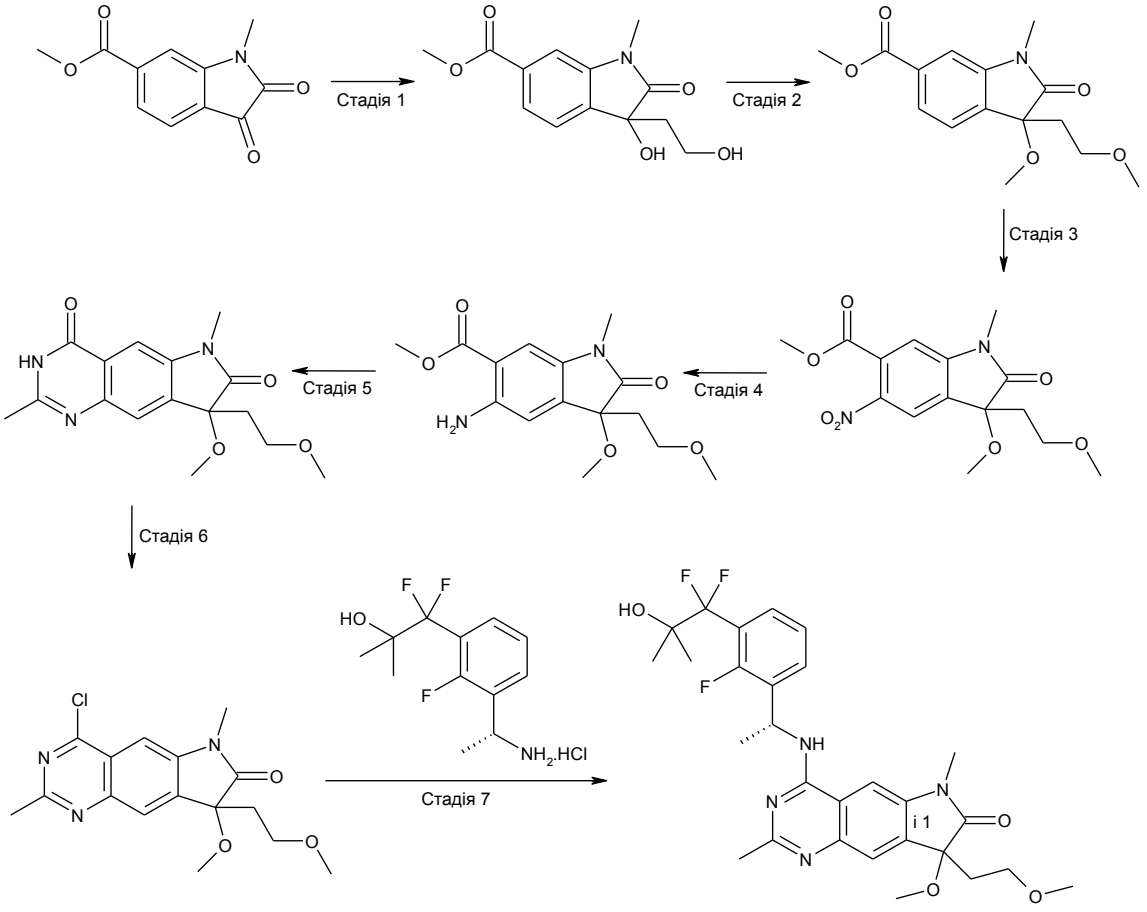


Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 2f прикладу 115 і (R)-3-(1-аміноетил)-5-(трифторметил)аніліну (стадія 4 прикладу 1) шляхом використання аналогічного протоколу, як указано в прикладі 71 стадії 10.

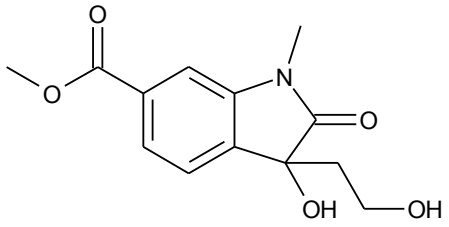
^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,19 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,89-6,85 (m, 1H), 6,84-6,62 (m, 1H), 5,72-5,47 (m, 3H), 3,27 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,57 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,49 (s, 3H).

MS (ES+) маса/заряд = 460,43 (M+1).

Приклад 145. (R&S)-4-(((R)-1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8-метокси-8-(2-метоксиетил)-2,6-диметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он (сполука 132)



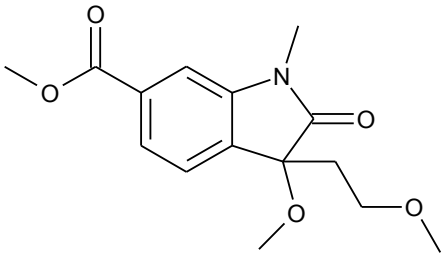
Стадія 1. Метил-3-гідрокси-3-(2-гідроксиетил)-1-метил-2-оксоіндолін-6-карбоксилат



У розчин метил-1-метил-2,3-діоксоіндолін-6-карбоксилату (3,0 г, 13,69 ммоль) в ацетальдегіді (60,3 г, 1369 ммоль) додавали діетиламін (0,715 мл, 6,84 ммоль) за кімнатної температури і реакційну суміш перемішували протягом 10 хв. Надлишок ацетальдегіду видаляли за допомогою роторного випарювання за зниженого тиску і залишок екстрагували за допомогою DCM (2 × 20,0 мл). Органічний шар відокремлювали, висушували над безводним Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі з одержанням неочищеної проміжної сполуки альдегіду. Цю проміжну сполуку розчиняли в метанолі (50,0 мл) і додавали $NaBH_4$ (0,570 г, 15,06 ммоль) при 0 °C. Реакційну суміш перемішували за тієї самої температури протягом 10 хв. і гасили водою. Водний шар екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, висушували над безводним Na_2SO_4 і випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії з одержанням указаної в заголовку сполуки (2,3 г, вихід 63,4 %).

MS (ES+) маса/заряд = 266,33 (M+1).

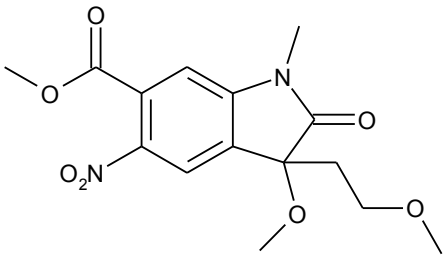
Стадія 2. Метил-3-метокси-3-(2-метоксиетил)-1-метил-2-оксоіндолін-6-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 1 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 2 прикладу 115.

MS (ES+) маса/заряд = 294,40 (M+1).

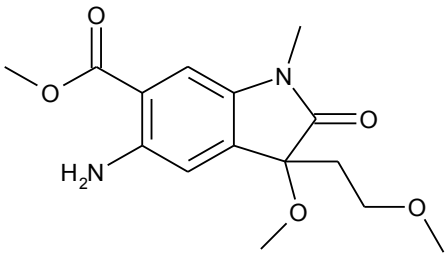
Стадія 3. Метил-3-метокси-3-(2-метоксиетил)-1-метил-5-нітро-2-оксоіндолін-6-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 2 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 6а прикладу 81.

MS (ES+) маса/заряд = 309,53 (M+1).

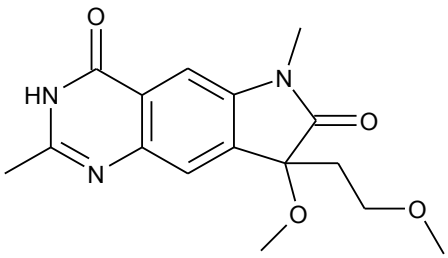
Стадія 4. Метил-5-аміно-3-метокси-3-(2-метоксиетил)-1-метил-2-оксоіндолін-6-карбоксилат



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 3 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 7а прикладу 81.

MS (ES+) маса/заряд = 309,53 (M+1).

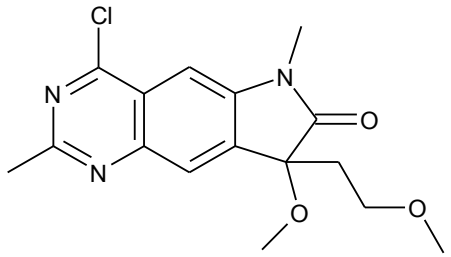
Стадія 5. 8-Метокси-8-(2-метоксиетил)-2,6-диметил-6,8-дигідро-3H-піроло[2,3-g]хіназолін-4,7-діон



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 4 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 8 прикладу 71. Її використовували як таку для наступної стадії.

MS (ES+) маса/заряд = 318,46 (M+1).

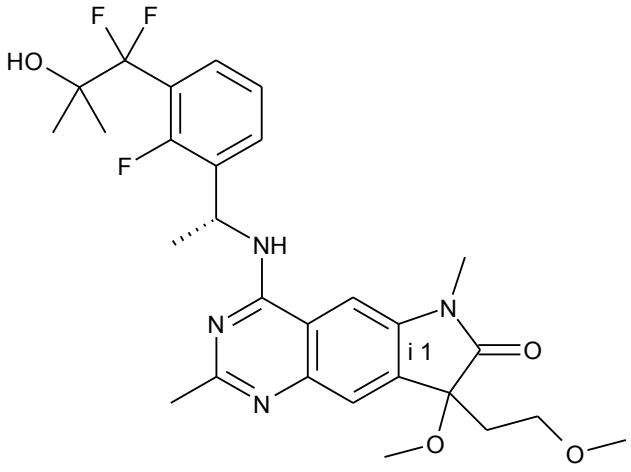
Стадія 6. 4-Хлор-8-метокси-8-(2-метоксиетил)-2,6-диметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 5 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 9 прикладу 71.

MS (ES+) маса/заряд = 336,47 (M+1).

Стадія 7. (R&S)-4-(((R)-1-(3-(1,1-Дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8-метокси-8-(2-метоксиетил)-2,6-диметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он

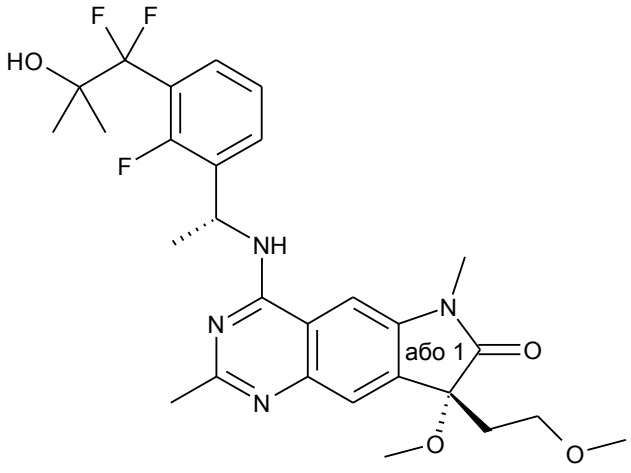


Указану в заголовку сполуку одержували шляхом здійснення реакції проміжної сполуки стадії 6 і гідрохлориду (R)-1-(3-(1-аміноетил)-2-фторфеніл)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-олу (стадія 6а прикладу 4) шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 10 прикладу 71.

Два стереоізомери розділяли за допомогою хіральної препаративної HPLC.

Хіральний спосіб HEX0.1 %DEA_IPA 60_40_A_D_1.2ML_12MIN_290NM CHIRALPAK IC-087

Пік 1: (R/S)-4-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8-метокси-8-(2-метоксиетил)-2,6-диметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он

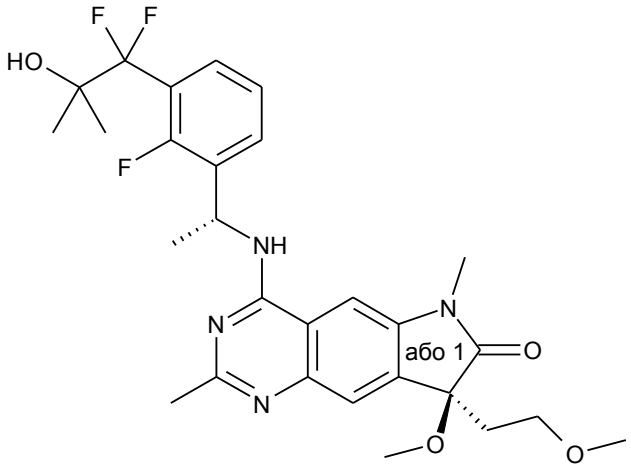


^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,31 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,68-7,59 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,40-7,28 (m, 1H), 7,28-7,14 (m, 1H), 5,88-5,74 (m, 1H), 5,35 (s, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,26-3,18 (m, 1H), 3,16-3,05 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,29-2,12 (m, 2H), 1,61 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,22 (s, 3H).

MS (ES+) маса/заряд = 546,93 (M+).

Хіральна HPLC, Rt: 4,21 хв.

Пік 2: (S/R)-4-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8-метокси-8-(2-метоксиетил)-2,6-диметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он

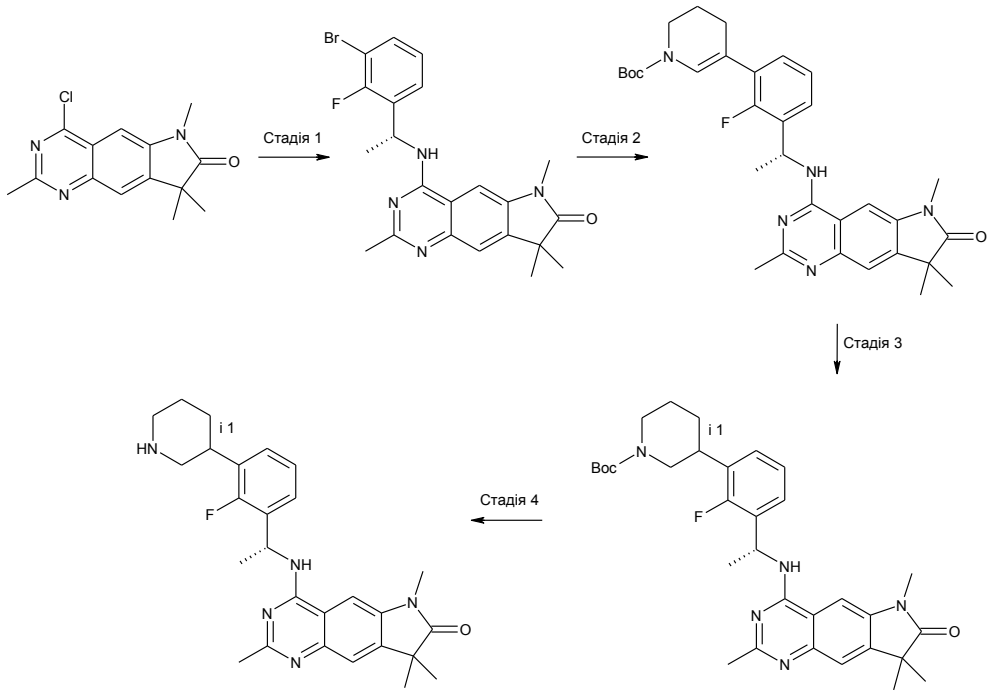


^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,31 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,67-7,58 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,36-7,27 (m, 1H), 7,27-7,18 (m, 1H), 5,88-5,78 (m, 1H), 5,35 (s, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,26-3,21 (m, 1H), 3,14-3,03 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,29-2,08 (m, 2H), 1,61 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,22 (s, 3H).

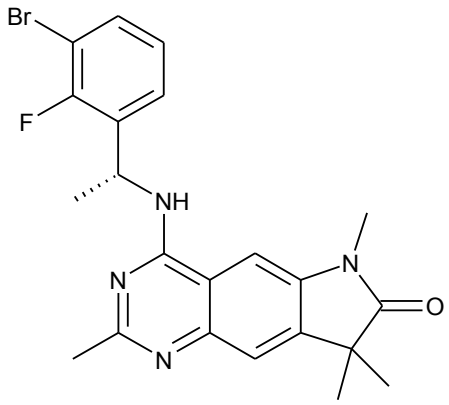
MS (ES+) маса/заряд = 546,93 (M+).

Хіральна HPLC, Rt: 5,64 хв.

Приклад 146. (R&S)-4-(((R)-1-(2-Фтор-3-((R&S)-піперидин-3-іл)феніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он (сполука 133)



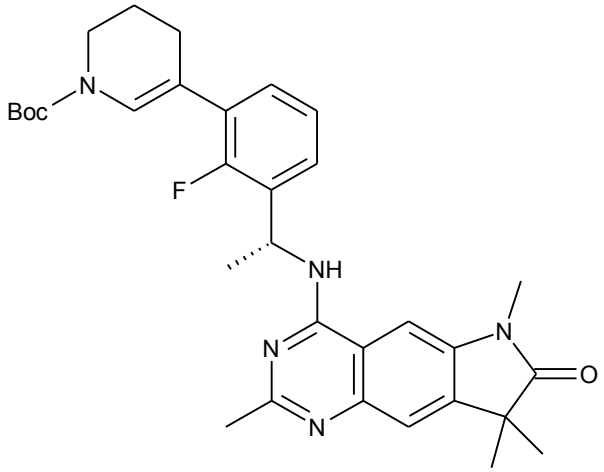
Стадія 1. (R)-4-((1-(3-Бром-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 6 прикладу 81 і комерційно доступного (R)-1-(3-бром-2-фторфеніл)етан-1-аміну шляхом застосування подібного протоколу, указаного в стадії 10 прикладу 71.

MS (ES+) маса/заряд = 457,29 (M+).

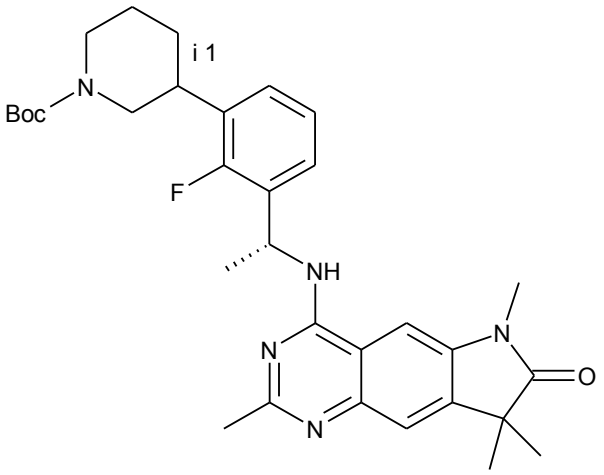
Стадія 2. трет-Бутил-(R)-5-(2-фтор-3-(1-((2,6,8,8-тетраметил-7-оксо-7,8-дигідро-6H-піроло[2,3-g]хіназолін-4-іл)аміно)етил)феніл)-3,4-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилат



У перемішуваний розчин (R)-4-((1-(3-бром-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (стадія 1, 350 мг, 0,765 ммоль), 1,4-діоксану (10,0 мл) і води (2,0 мл) додавали трет-бутил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-3,4-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилат (355 мг, 1,148 ммоль), карбонат калію (317 мг, 2,296 ммоль) і $PdCl_2$(dppf).DCM (62,5 мг, 0,077 ммоль) в інертній атмосфері і реакційну суміш перемішували при 120 °C протягом 16 год. у запечатаному флаконі. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (30,0 мл) і водою (20,0 мл). Органічний шар відокремлювали, промивали сольовим розчином, висушували над безводним Na_2SO_4 і випарювали. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії із застосуванням градієнта етилацетат-гексан з одержанням указаної в заголовку сполуки.

MS (ES+) маса/заряд = 560,43 (M+1).

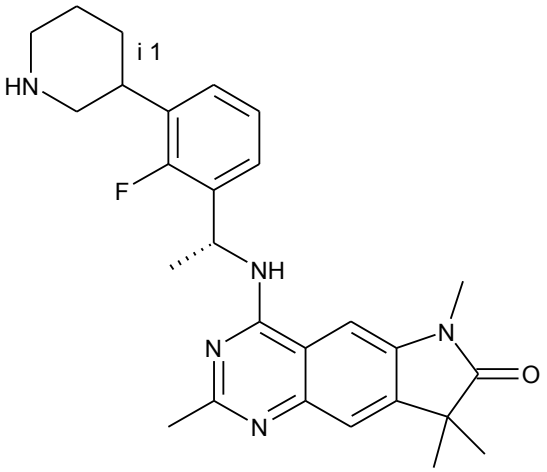
Стадія 3. (R&S)-трет-Бутил-3-(2-фтор-3-((R)-1-((2,6,8,8-тетраметил-7-оксо-7,8-дигідро-6H-піроло[2,3-g]хіназолін-4-іл)аміно)етил)феніл)піперидин-1-карбоксилат



Суміш трет-бутил-(R)-5-(2-фтор-3-(1-((2,6,8,8-тетраметил-7-оксо-7,8-дигідро-6H-піроло[2,3-g]хіназолін-4-іл)аміно)етил)феніл)-3,4-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилату (стадія 2, 0,3 г, 0,536 ммоль), форміату амонію (0,237 г, 3,75 ммоль) і $Pd(OH)_2$ на вугіллі (0,075 г, 0,536 ммоль) в EtOH (10,0 мл) і воді (2,0 мл) перемішували при 80 °C протягом 4 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і фільтрували через шар целіту. Фільтрат концентрували й одержаний залишок розділяли між етилацетатом (30,0 мл) і водою (20,0 мл). Органічний шар відокремлювали, висушували над безводним Na_2SO_4 і випарювали. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії із застосуванням градієнта MeOH-DCM і додатково очищали за допомогою препаративної HPLC з одержанням указаної в заголовку сполуки (280 мг, вихід 93 %).

MS (ES+) маса/заряд = 562,58 (M+1).

Стадія 4. (R&S)-4-(((1R)-1-(2-Фтор-3-(піперидин-3-іл)феніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он (сполука 133)

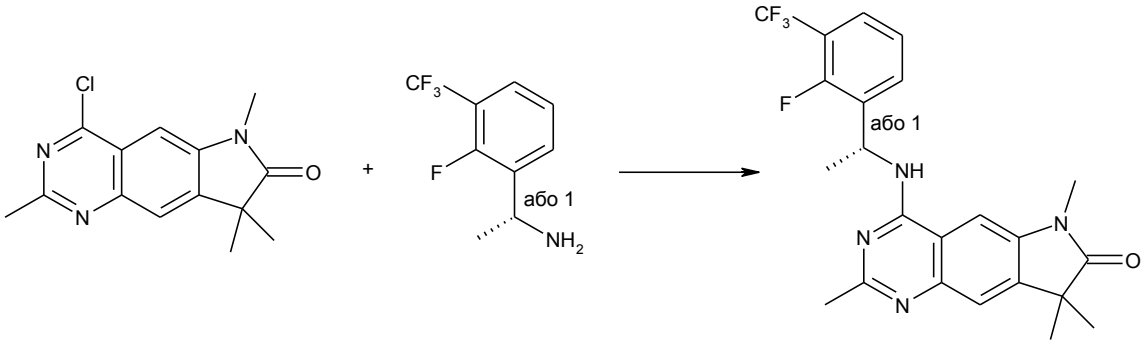


У перемішуваний розчин трет-бутил-3-(2-фтор-3-((R)-1-((2,6,8,8-тетраметил-7-оксо-7,8-дигідро-6H-піроло[2,3-g]хіназолін-4-іл)аміно)етил)феніл)піперидин-1-карбоксилату (стадія 3, 0,1 г, 0,178 ммоль) у DCM (10,0 мл) додавали 4 M HCl в діоксані (0,890 мл, 3,56 ммоль) за кімнатної температури і перемішували протягом 16 год. Реакційну суміш концентрували і висушували із застосуванням азеотропного спільного випарювання з толуолом і додатково очищали за допомогою препаративної HPLC в основному середовищі з одержанням указаної в заголовку сполуки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,93 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,74-7,68 (m, 1H), 7,61-7,52 (m, 1H), 7,37-7,28 (m, 1H), 7,28-7,18 (m, 1H), 6,08-5,94 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,16-2,99 (m, 1H), 2,99-2,83 (m, 1H), 2,62-2,54 (m, 5H), 1,97-1,74 (m, 5H), 1,70 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,38 (s, 3H).

MS (ES+) маса/заряд = 462,48 (M+1).

Приклад 147. (R/S)-4-((1-(2-Фтор-3-(трифторметил)феніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он (сполука 134)

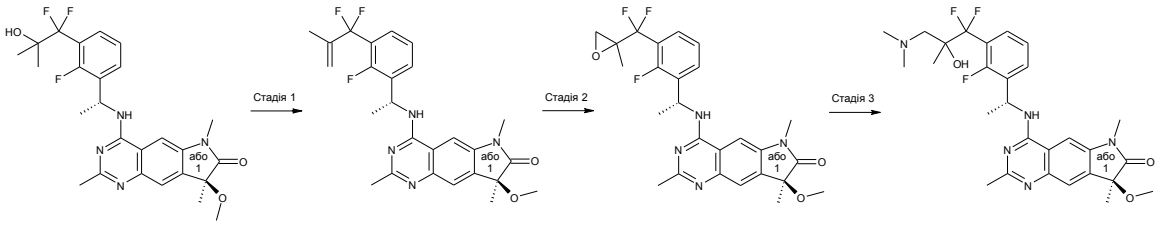


Указану в заголовку сполуку одержували із 4-хлор-2,6,8,8-тетраметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (проміжна сполука стадії 6 прикладу 81) і (R/S)-1-(2-фтор-3-(трифторметил)феніл)етан-1-аміну (стадія 3 прикладу 2) шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 10 прикладу 71.

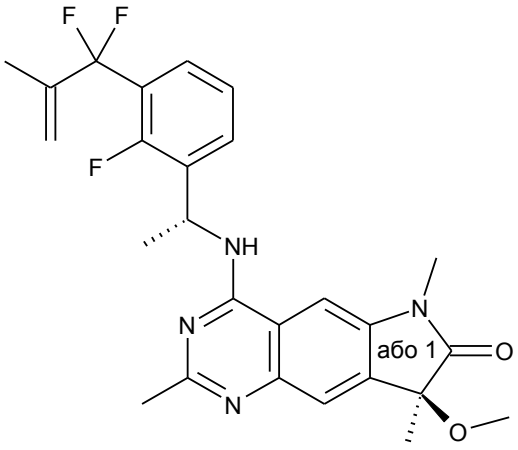
^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) d 8,28 (d, J=7,0 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,83-7,78 (m, 1H), 7,68-7,62 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,39-7,32 (m, 1H), 5,82-5,70 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,65 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,33 (s, 3H).

MS (ES+) маса/заряд = 447,36 (M+1).

Приклад 148. (8R/S)-4-(((1R)-1-(3-(3-(Диметиламіно)-1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8-метокси-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он (сполука 135)



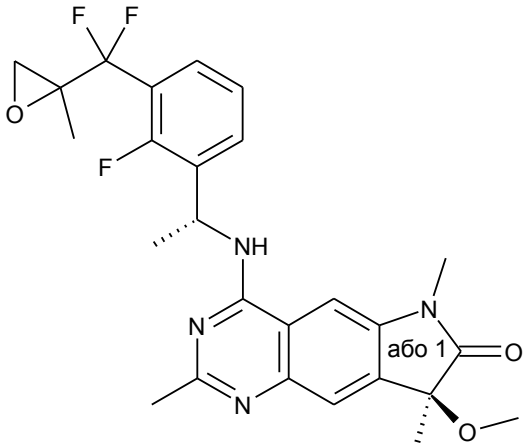
Стадія 1. (R/S)-4-(((R)-1-(3-(1,1-Дифтор-2-метилаліл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8-метокси-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он



Указану в заголовку сполуку одержували зі сполуки 101b шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 1 прикладу 89.

MS (ES+) маса/заряд = 485,30 (M+1).

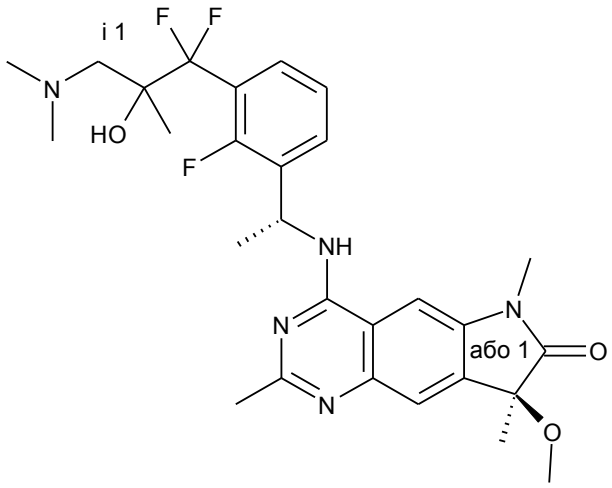
Стадія 2. (8R/S)-4-(((1R)-1-(3-(Дифтор(2-метилоксиран-2-іл)метил)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8-метокси-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он



Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 1 шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 1 прикладу 140.

MS (ES+) маса/заряд = 501,44 (M+1).

Стадія 3. (8R/S)-4-(((1R)-1-(3-(3-(Диметиламіно)-1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8-метокси-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он (сполука 135)



У перемішуваний розчин (8R&S)-4-(((1R)-1-(3-(дифтор(2-метилоксиран-2-іл)метил)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8-метокси-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (0,8 г, 1,598 ммоль) у 2-пропанолі (3,5 мл) і воді (0,5 мл) додавали диметиламін (1,802 г, 15,98 ммоль) і TEA (0,446 мл, 3,20 ммоль) за кімнатної температури. Реакційну суміш перемішували при 80 °C протягом 16 год. Розчинник видаляли під вакуумом і неочищений матеріал (0,360 г) очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії із застосуванням 0-10 % MeOH у DCM з одержанням указаної в заголовку сполуки (0,2 г, вихід 22,93 %).

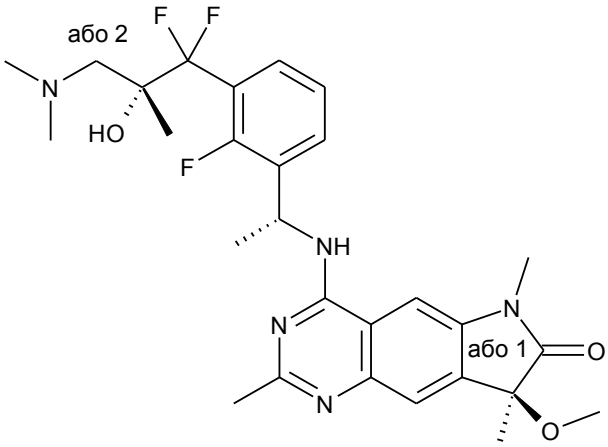
MS (ES+) маса/заряд = 546,42 (M+1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,44-8,31 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,71-7,60 (m, 1H), 7,59-7,54 (m, 1H), 7,38-7,28 (m, 1H), 7,26-7,18 (m, 1H), 5,89-5,77 (m, 1H), 3,35-3,31 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,15-2,98 (m, 2H), 2,90-2,87 (m, 3H), 2,42-2,18 (m, 3H), 1,66-1,58 (m, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,32-1,22 (m, 4H), 1,22-1,14 (m, 3H), 1,12-1,06 (m, 1H) (ЯМР діастереомерної суміші).

Два стереоізомери розділяли за допомогою хіральної препаративної HPLC.

Хіральний спосіб HEX_0.1 %DEA_IPA_MEOH_90_10 _1.5ML _20Min_225NM CHIRALPAK OX-H CRL-061

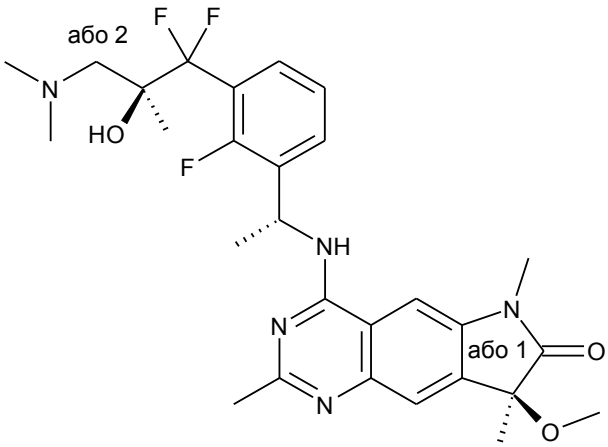
Пік 1: (S/R)-4-(((R)-1-(3-((S/R)-3-(диметиламіно)-1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8-метокси-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он (сполука 135a)



1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,31 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,65-7,58 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,38-7,26 (m, 1H), 7,26-7,18 (m, 1H), 5,89-5,67 (m, 1H), 5,25 (bs, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,96-1,85 (m, 1H), 1,84-1,74 (m, 1H), 2,21 (s, 6H), 1,61 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,24 (s, 3H).

MS (ES+) маса/заряд = 546,42 (M+1), хіральна HPLC, RT: 9,14 хв.

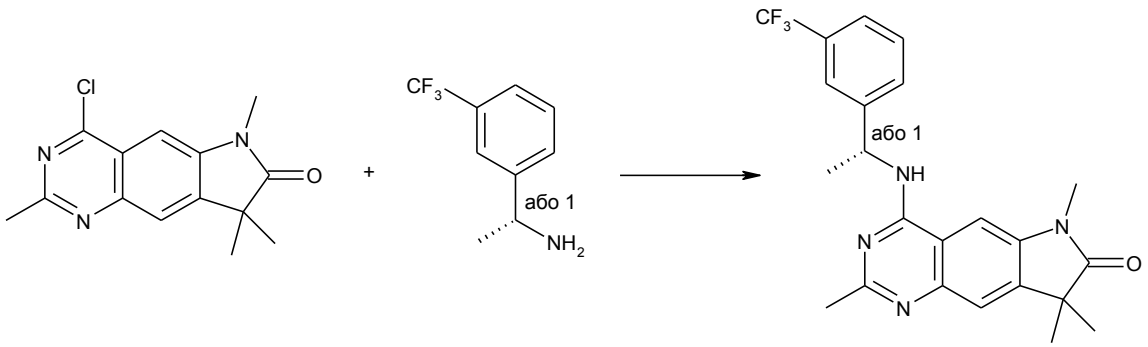
Пік 2: (S/R)-4-(((R)-1-(3-((R/S)-3-(диметиламіно)-1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8-метокси-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он (сполука 135b)



^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,31 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,67-7,58 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,38-7,27 (m, 1H), 7,26-7,17 (m, 1H), 5,88-5,77 (m, 1H), 5,29 (bs, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,21 (s, 6H), 1,98-1,85 (m, 1H), 1,85-1,71 (m, 1H), 1,61 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,27 (s, 3H).

MS (ES+) маса/заряд = 546,42 (M+1), хіральна HPLC, RT: 10,07 хв.

Приклад 149. (R/S)-2,6,8,8-Тетраметил-4-((1-(3-(трифторметил)феніл)етил)аміно)-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он (сполука 136)

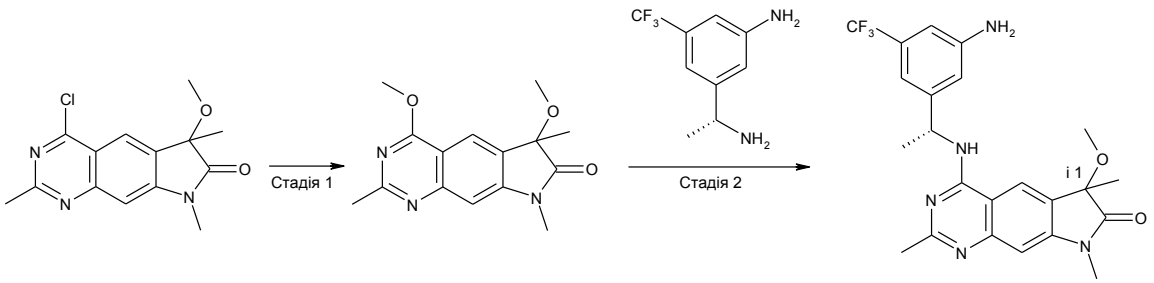


Указану в заголовку сполуку одержували з 4-хлор-2,6,8,8-тетраметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (проміжна сполука стадії 6 прикладу 81) і (R/S)-1-(3-(трифторметил)феніл)етан-1-аміну шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 10 прикладу 71.

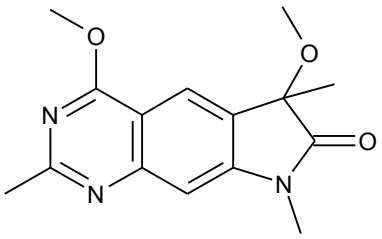
^{1}Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,22 (d, J=7,7 Гц, 1Н), 7,85-7,81 (m, 2Н), 7,80-7,74 (m, 1Н), 7,62-7,55 (m, 3Н), 5,73-5,63 (m, 1Н), 3,27 (s, 3Н), 2,36 (s, 3Н), 1,64 (d, J=7,1 Гц, 3Н), 1,35 (s, 3Н), 1,34 (s, 3Н).

MS (ES+) маса/заряд = 429,42 (М+1).

Приклад 150. 4-(((R)-1-(3-Аміно-5-(трифторметил)феніл)етил)аміно)-6-метокси-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[3,2-g]хіназолін-7-он (сполука 137)



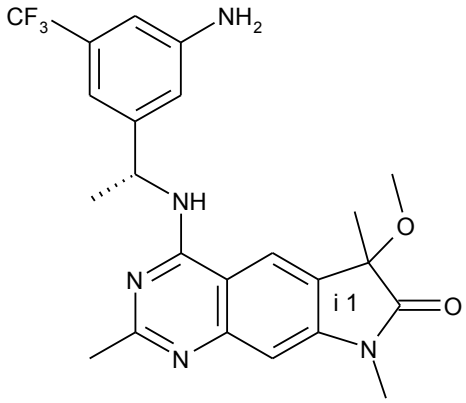
Стадія 1. 4,6-Диметокси-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[3,2-g]хіназолін-7-он



Указану в заголовку сполуку одержували з 4-хлор-6-метокси-2,6,8-триметил-6Н-піроло[3,2-g]хіназолін-7(8Н)-ону (стадія 10 прикладу 109) шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 10 прикладу 71, шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 10 прикладу 71.

MS (ES+) маса/заряд = 288,27 (М+1).

Стадія 2. (R&S)-4-(((R)-1-(3-Аміно-5-(трифторметил)феніл)етил)аміно)-6-метокси-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7H-піроло[3,2-g]хіназолін-7-он (сполука 137)

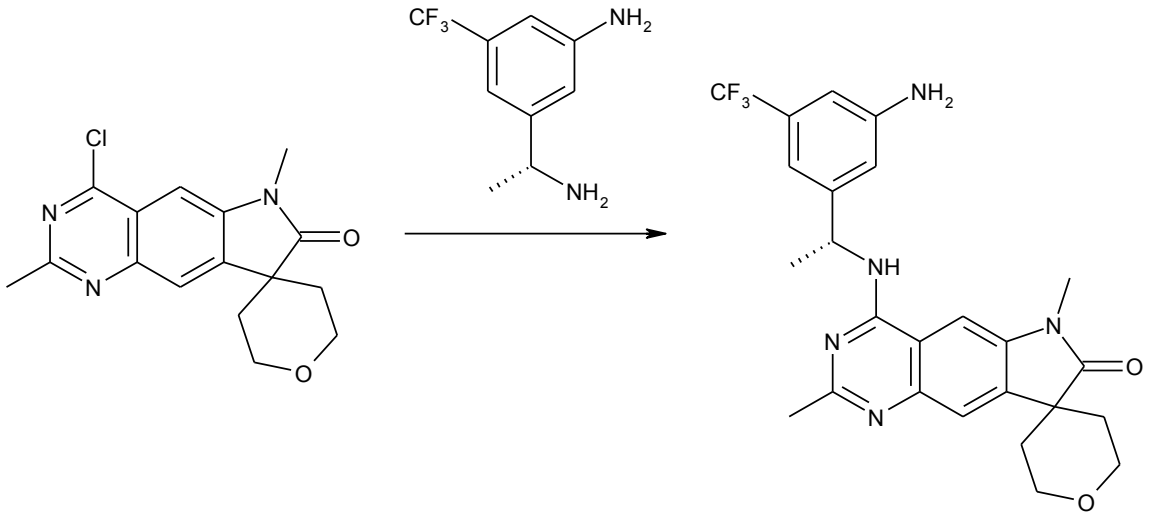


Указану в заголовку сполуку одержували з проміжної сполуки стадії 1 і (R)-3-(1-аміноетил)-5-(трифторметил)аніліну (стадія 4 прикладу 1) шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 10 прикладу 71, із застосуванням аналогічного протоколу, указаного в стадії 10 прикладу 71.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,45-8,37 (m, 1H), 8,30-8,22 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,94-6,84 (m, 2H), 6,75-6,68 (m, 1H), 5,59-5,50 (m, 3H), 3,22 (s, 3H), 2,96-2,88 (m, 3H), 2,42-2,38 (m, 3H), 1,59-1,53 (m, 3H), 1,52 (s, 3H).

MS (ES+) маса/заряд = 460,36 (M+1).

Приклад 151. (R)-4'-((1-(3-Аміно-5-(трифторметил)феніл)етил)аміно)-2',6'-диметил-2,3,5,6-тетрагідроспіро[піран-4,8'-піроло[2,3-g]хіназолін]-7'(6'H)-он (сполука 138)

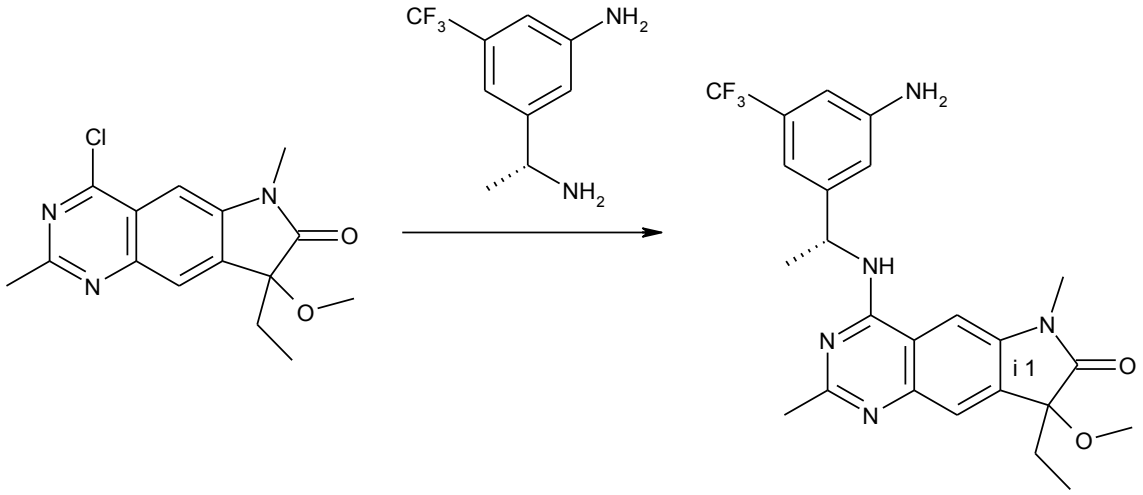


Указану в заголовку сполуку одержували з 4'-хлор-2',6'-диметил-2,3,5,6-тетрагідроспіро[піран-4,8'-піроло[2,3-g]хіназолін]-7'(6'H)-ону (стадія 7 прикладу 135) і (R)-3-(1-аміноетил)-5-(трифторметил)аніліну (стадія 4 прикладу 1) шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 10 прикладу 71.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,14 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 6,92-6,88 (m, 1H), 6,87-6,84 (m, 1H), 6,74-6,66 (m, 1H), 5,62-5,51 (m, 3H), 4,17-3,99 (m, 2H), 3,96-3,77 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,90-1,73 (m, 4H), 1,57 (d, J=7,0 Гц, 3H).

MS (ES+) маса/заряд = 486,42 (M+1).

Приклад 152. (R&S)-4-(((R)-1-(3-Аміно-5-(трифторметил)феніл)етил)аміно)-8-етил-8-метокси-2,6-диметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-он (сполука 139)



Указану в заголовку сполуку одержували з 4-хлор-8-етил-8-метокси-2,6-диметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (стадія 6 прикладу 139) і (R)-3-(1-аміноетил)-5-(трифторметил)аніліну (стадія 4 прикладу 1) шляхом використання аналогічного протоколу, указаного в стадії 10 прикладу 71.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,21 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,93-6,86 (m, 2H), 6,76-6,65 (m, 1H), 5,61-5,52 (m, 3H), 3,28 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,97-1,79 (m, 2H), 1,57 (d, J=7,0 Гц, 3H), 0,69-0,58 (m, 3H).

MS (ES+) маса/заряд = 474,55 (M+1).

Приклад 153. Аналіз взаємодії KRAS-SOS1

Аналіз взаємодії проводили для оцінки здатності сполук порушувати білок-білкові взаємодії між hSOS1 і hKRASG12C. Інгібувальний ефект сполук щодо взаємодії GST-hSOS1, 564-1049aa, експресованого й очищеного для лабораторного застосування, і HIS-hKRASG12C (R06-32DH, SignalChem) оцінювали із застосуванням технології HTRF-виявлення в біохімічному аналізі. Сполуки попередньо інкубували з робочим розчином hSOS1 з концентрацією 10-50 нМ на лунку 384-лункового планшета (Perkin Elmer, № за кат. 6007290) протягом 10 хв. при 20 °C у буфері для аналізу, що містить 5 мМ HEPES, pH 7,4, 150 мМ NaCl, 10 мМ EDTA, 1 мМ DTT, 0,05 % BSA фракції V та 0,0025 % Igepal. Реакцію ініціювали шляхом додавання робочого розчину hKRASG12C із концентрацією 100-300 нМ у буфер для аналізу. Загальний об'єм для аналізу становив 15 мкл. Реакцію продовжували протягом 30-60 хв. при 20^{0}C. Потім додавали розчин для виявлення, що містить MAb-d2 до GST (№ 61GSTDLA, Cisbio BioAssays) і MAb-Tb до HIS (№ 61HISTLA, Cisbio BioAssays), усі одержані в буфері для HTRF-виявлення (№ 61DB10RDF, Cisbio BioAssays), і додатково інкубували протягом 30-60 хв. при 20^{0}C. HTRF-сигнал реєстрували на мікропланшет-ридері PHERAStar. Співвідношення сигналів, одержаних при 665 нм і 620 нм, застосовували для обчислення відсотка інгібування сполуки з використанням наступної формули:

$$\%\ \text{інгібування} = 100 - \left[\frac{(\text{співвідношення для тестованої сполуки} - \text{співвідношення для негативного контролю})}{(\text{співвідношення для позитивного контролю} - \text{співвідношення для негативного контролю})}\right] \times 100,$$

де

позитивний контроль = hSOS1+hKRASG12C+MAb-d2 до GST+Mab-Tb до HIS,

негативний контроль = hKRASG12C+MAb-d2 до GST+MAb-Tb до HIS.

Значення IC_{50} щодо інгібування взаємодії KRAS-SOS1 сполук згідно з варіантами здійснення даного винаходу наведені в таблиці 7 нижче. Сполуки з IC_{50} від 1 нМ до 10 нМ згруповані в групу A, сполуки з IC_{50} від 11 нМ до 25 нМ згруповані в групу B.

Таблиця 7

Група	№№ сполук
A	1, 2, 10, 13, 18, 23a, 23b, 25, 27a, 27b, 28, 29, 30a, 30b, 31a, 31b, 32b, 34, 35, 36a, 36b, 37, 38, 39, 42, 45, 53a, 54, 55, 58, 62, 63, 64, 66, 68, 70, 72, 73, 76a, 80, 81, 86, 88, 90, 92, 93a, 93b, 94a, 96, 98a, 99, 101, 101a, 101b, 104, 105, 106, 109, 113, 121a, 121b, 122, 123a, 127b, 128a, 128b, 129a, 130a, 132b, 135, 135a, 135b
B	47, 53b, 75, 91, 95, 96a, 98, 98b, 110, 131, 138, 139

Приклад 154. Аналіз обміну гуанінових нуклеотидів (GNEA)

Аналіз GNEA проводили для оцінки ефектів сполук щодо обміну нуклеотидів hKRASG12C, опосередкованого hSOS1. Інгібувальний ефект сполук щодо опосередкованого HIS-hSOS1, 564-1049aa, завантаження ГТФ у GST-hKRASG12C, 1-169aa, обидва з яких експресували й очищали для лабораторного застосування, оцінювали із застосуванням технології HTRF-виявлення в біохімічному аналізі. Сполуки попередньо інкубували з робочим розчином hSOS1, що містить 10-50 нМ hSOS1 і 200 нМ EDA-GTP-DY-647P1 (виготовлений на замовлення, Jena Biosciences) на лунку 384-лункового планшета (Perkin Elmer, № за кат. 6007290), протягом 10 хв. при 20°C у буфері для аналізу, який містить 10 мМ HEPES, pH 7,4, 150 мМ NaCl, 5 мМ $MgCl_2$, 1 мМ DTT, 0,05 % BSA фракції V та 0,0025 % Igepal. Реакцію ініціювали шляхом додавання робочого розчину hKRASG12C, що містить 25-125 нМ hKRASG12C і MAb-Tb до GST (№ 61GSTTLA, Cisbio BioAssays), у буфер для аналізу. Загальний об'єм для аналізу становив 15 мкл. Реакцію продовжували протягом 30-60 хв. при 20^0C. HTRF-сигнал реєстрували на мікропланшет-ридері PHERAStar. Співвідношення сигналів, одержаних при 665 нм і 620 нм, застосовували для обчислення відсотка інгібування сполуки наступним чином:

$$\%\ \text{інгібування} = 100 - \left[\frac{(\text{співвідношення для тестованої сполуки} - \text{співвідношення для негативного контролю})}{(\text{співвідношення для позитивного контролю} - \text{співвідношення для негативного контролю})}\right] \times 100,$$

де

позитивний контроль = hSOS1+EDA-GTP-DY-647P1+hKRASG12C+MAb-Tb до GST,

негативний контроль = EDA-GTP-DY-647P1+hKRASG12C+MAb-Tb до GST.

Значення IC_{50} щодо інгібування обміну гуанінових нуклеотидів сполук за даним винаходом наведені в таблиці 8 нижче. Сполуки з IC_{50} від 1 нМ до 30 нМ згруповані в групу A, сполуки з IC_{50} від 31 нМ до 130 нМ згруповані в групу B.

Таблиця 8

Група	№№ сполук
A	2, 13, 18, 23a, 23b, 25, 27a, 27b, 28, 29, 30a, 30b, 31a, 31b, 32b, 35, 36a, 36b, 37, 38, 39, 42, 53a, 53b, 54, 55, 58, 62, 63, 64, 66, 68, 72, 73, 76a, 80, 81, 88, 94a, 96, 98, 98a, 99, 101, 101b, 104, 105, 106, 109, 121b, 122, 123a, 127b, 128a, 129a, 130a, 132b, 135, 135a
B	1, 10, 34, 45, 47, 70, 75, 86, 90, 91, 92, 93a, 93b, 95, 96a, 98b, 101a, 110, 113, 121a, 128b, 131, 135b, 138, 139

Приклад 155. Протокол аналізу фосфорилювання ERK

Сполуки тестували щодо їхньої здатності інгібувати pERK після стимуляції за допомогою EGF у клітинах DLD1. Клітини висівали за 0,2 мільйона клітин на лунку в 96-лунковий планшет для культур тканин зі зв'язуванням клітин у 100 мкл повного середовища та забезпечували відстоювання протягом ночі (16-20 год.). Наступного дня клітини оброблювали тестованими сполуками із різними значеннями концентрації протягом 2 год. із наступною стимуляцією за допомогою 200 нг/мл hEGF (розбавленого в PBS) протягом 5 хвилин. Потім клітини один раз промивали за допомогою PBS і піддавали лізису у свіжоодержаному буфері для лізису (наданому з набором для аналізу ERK1/2 p-T202/Y204 alphascreen surefire, № за кат.: TGRESB10K, Perkin Elmer). Лізис проводили в шейкері для планшетів протягом 10-15 хв. Лізат переносили в 386-білий планшет opti-plate (Perkin Elmer) та аналіз alphascreen щодо pERK

проводили згідно з інструкціями виробника. Планшет зчитували після 2 год. інкубації в шейкері для планшетів при h при 300 об./хв., 25-28 °C. Відмінність між нестимульованим і стимульованим контролем із середовищем-носієм розглядали як 100 % фосфорилювання ERK і відповідно розраховували % інгібування сполук.

$$\% \text{ інгібування} = \left[\frac{(\text{середнє значення під час стимуляції} - \text{середнє значення без стимуляції}) - (\text{середнє значення для тестованої сполуки} - \text{середнє значення без стимуляції})}{(\text{середнє значення під час стимуляції} - \text{середнє значення без стимуляції})} \right] \times 100$$

Значення IC_{50} щодо інгібування фосфорилювання ERK сполук за даним винаходом наведені в таблиці 9 нижче. Сполуки з IC_{50} від 1 нМ до 200 нМ згруповані в групу A, сполуки з IC_{50} від 201 нМ до 500 нМ згруповані в групу B.

Таблиця 9

Група	№№ сполук
A	1, 2, 5, 13, 14, 18, 23a, 23b, 25, 27a, 27b, 28, 29, 30a, 30b, 31a, 31b, 32a, 32b, 33, 34, 35, 36a, 36b, 37, 38, 39, 42, 43, 45, 47, 53a, 53b, 54, 55, 57, 58, 62, 63, 64, 65, 66, 68, 69, 70, 73, 75, 76a, 78, 79, 80, 81, 86, 88, 90, 91, 93a, 93b, 94a, 95, 96, 96a, 96b, 98, 98a, 98b, 99, 101, 101a, 101b, 104, 105, 106, 109, 114, 116b, 121a, 121b, 122, 123a, 123b, 125b, 126a, 127b, 128a, 128b, 129a, 129b, 130a, 130b, 131, 132a, 132b, 135,135a, 135b, 137, 138
B	3, 22, 22b, 26, 40, 41, 76b, 92, 103, 108, 110, 111, 116a, 117, 125a, 126b, 127a, 133, 134, 139

Приклад 156. Протокол аналізу утворення колоній (активність окремого засобу)

Клітини DLD-1/MIA PaCa-2 висівали за щільності 300/500 клітин на лунку відповідно в 48-лунковий планшет для культур тканин і забезпечували відстоювання протягом ночі (16-20 год.). Наступного дня клітини обробляли тестованою або еталонною сполукою із різними значеннями концентрації й планшети для аналізу інкубували в стандартних умовах культивування клітин (37^0C із 5 % CO_2). Після 7 днів обробки лікарським засобом із кожної лунки видаляли середовище і планшети промивали за допомогою PBS. Колонії забарвлювали розчином кристалічного фіолетового протягом 2-5 хв. Планшет потім обережно промивали водопровідною водою та висушували на повітрі. Для кількісного визначення 200 мкл розчину для відмивання барвника, що містить 10 % льодяної оцтової кислоти, додавали до кожної лунки і забезпечували перехід кристалічного фіолетового з колоній у розчин під час перебування протягом 20-30 хв. на шейкері для планшетів. Після розчинення оптичну густину екстрагованого барвника реєстрували на планшет-ридері BioTek Synergy Neo II при 590 нм. Значення оптичної густини були прямо пропорційні розчиненій.

$$\% \text{ інгібування} = \left[\frac{(\text{середня оптична густина для тестованої сполуки} - \text{середня оптична густина для холостого розчину})}{(\text{середня оптична густина для контролю із середовищем} - \text{носієм} - \text{середня оптична густина для холостого розчину})} \right] \times 100$$

Примітка: холостий розчин містить тільки розчин для відмивання барвника

Приклад 157. Аналіз протиракової активності в 3D-сфероїдах

Клітини MIA PaCa-2 висівали за 2000 клітин на лунку в 96-лунковий планшет для культур тканин із наднизьким зв'язуванням клітин у 100 мкл повного середовища та забезпечували відстоювання протягом ночі (16-20 год.). Наступного дня клітини обробляли тестованою або еталонною сполукою із різними значеннями концентрації й планшет для аналізу інкубували в стандартних умовах культивування клітин, указаних вище. На 5-й день обробки планшет центрифугували при 1000 об./хв. протягом 5 хв. і середовища доповнювали свіжими засобами

обробки. Планшет інкубували в стандартних умовах культивування клітин протягом ще 5 днів. Через 10 днів обробки лікарським засобом 100 мкл середовища видаляли з кожної лунки з наступним додаванням 100 мкл/лунка реагенту Cell Titer Glo (CTG) на лунку. Планшет загортали в алюмінієву фольгу та витримували на шейкері (700 об./хв.) протягом 3 хвилин із наступною додатковою інкубацією протягом 10 хвилин у темряві. 100 мкл розчину з кожної лунки переносили в білий непрозорий 96-лунковий планшет для культур тканин і зчитували на планшет-ридері BioTek Synergy Neo II. RLU (відносні світлові одиниці) були прямо пропорційні кількості клітин, що активно проліферують.

$$\% \text{ інгібування} = \left[\frac{(\text{середнє значення RLU для контролю із середовищем – носієм – середнє значення ALU для холостого розчину}) - (\text{середнє значення RLU для тестованої сполуки – середнє значення RLU для холостого розчину})}{(\text{середнє значення RLU для контролю із середовищем – носієм – середнє значення ALU для холостого розчину})} \right] \times 100$$

Примітка: холостий розчин містить лише CTG і середовища (без клітин)

Експерименти in vivo

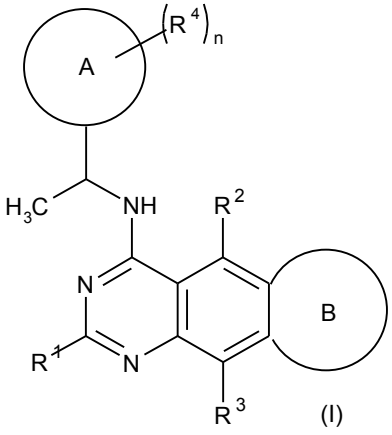
Ефективність сполук 68, 101b in vivo у дозі 30 мг/кг два рази на добу перорально і сполуки 81 у дозі 50 мг/кг два рази на добу перорально оцінювали на моделі ксенотрансплантата клітин MIA PaCa-2 раку підшлункової залози людини на безтимусних мишах.

Фрагменти пухлини з MIA PaCa-2 були підшкірно імплантовані в ділянку з правого боку безтимусних мишей. Мишей, які несуть пухлину, рандомізували, щойно пухлини досягали середнього об'єму ~141-142 мм^3 (за об'єму пухлин у діапазоні 72-242 мм^3). Миші були поділені на наступні групи (n=10/група): контроль із середовищем-носієм, сполуки 68 і 101b у дозі 30 мг/кг два рази на добу перорально. Було встановлено, що пригнічення росту пухлини для сполук 68 і 101b при 30 мг/кг два рази на добу перорально становить 63,82 % і 65,71 % відповідно.

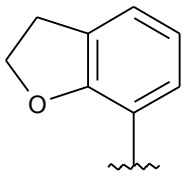
Щоб оцінити ефективність сполуки 81, мишей, які несуть пухлину, рандомізували, щойно пухлини досягали середнього об'єму ~181-183 мм^3 (за об'єму пухлин у діапазоні 73-251 мм^3). Миші були поділені на наступні групи (n=8/група): контроль із середовищем-носієм і сполука 81 (50 мг/кг два рази на добу перорально). Було встановлено, що пригнічення росту пухлини за дози 50 мг/кг становить 67,68 %.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

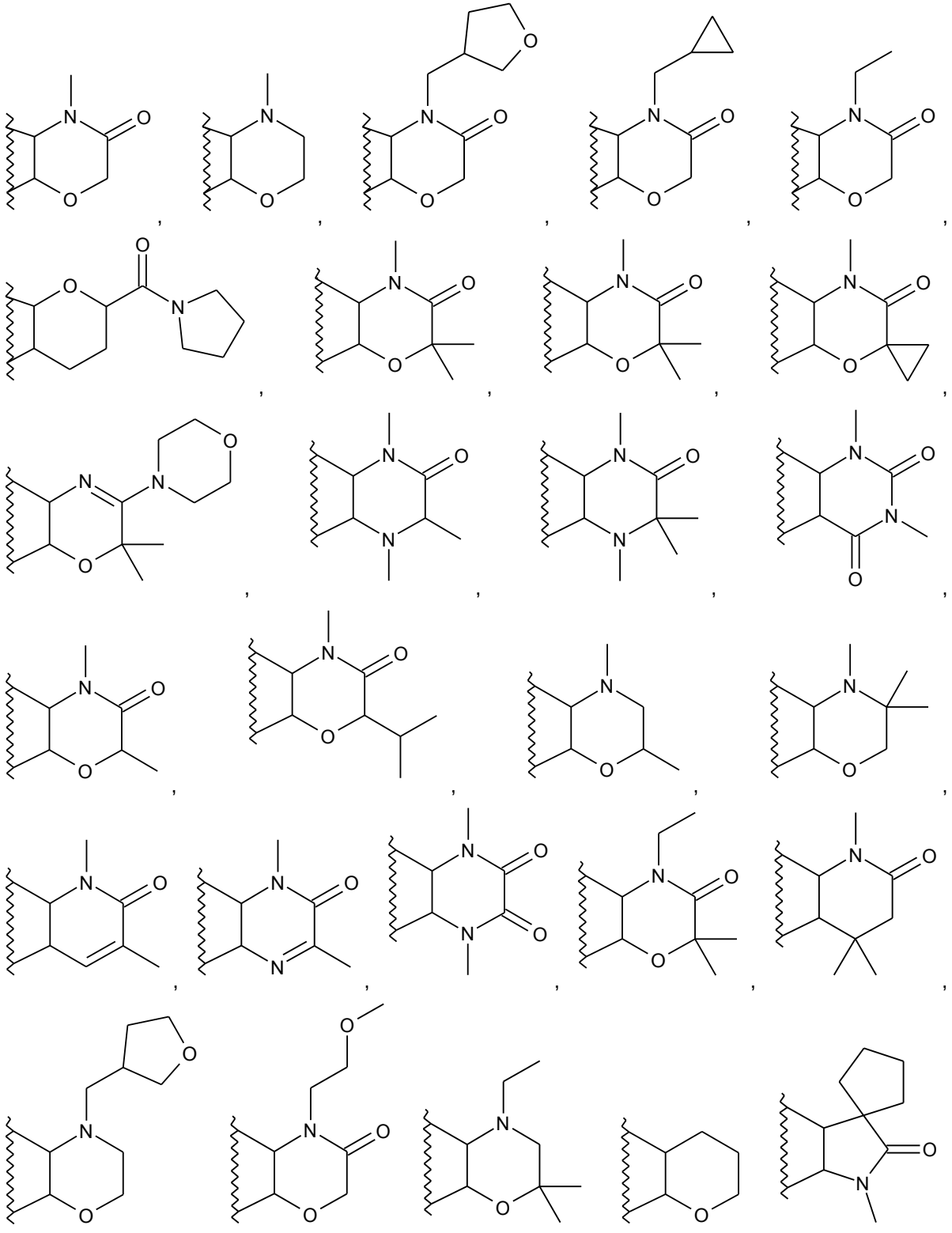
1. Сполука загальної формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль:

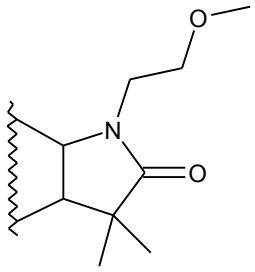
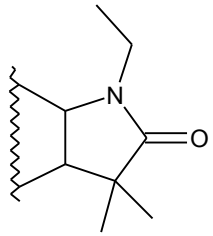
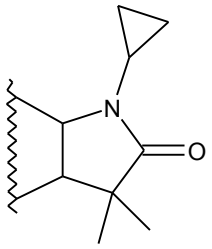
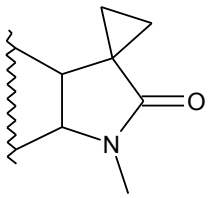
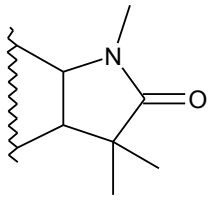
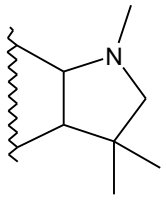
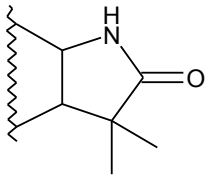
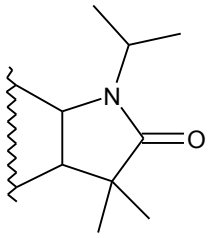
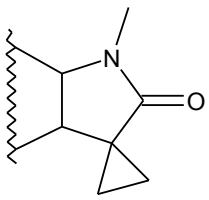
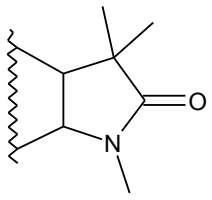
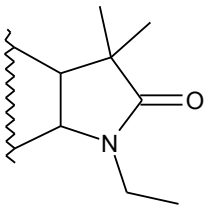
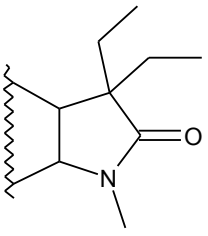
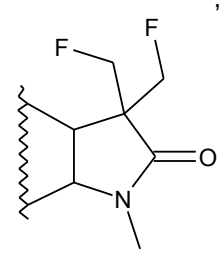
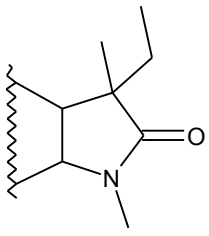
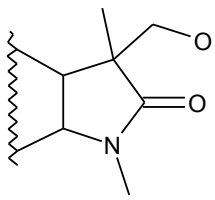
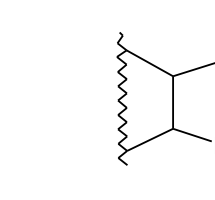


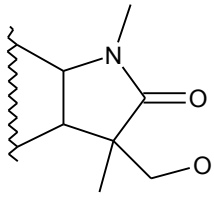
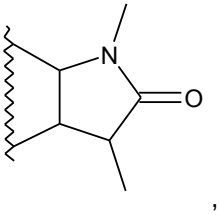
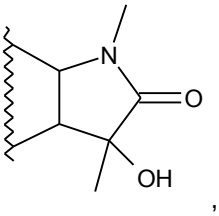
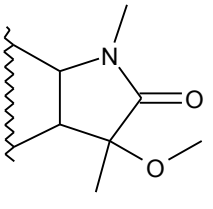
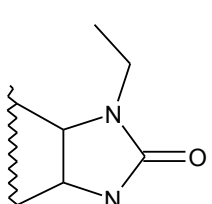
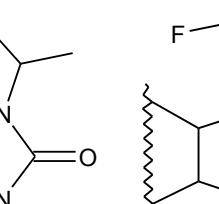
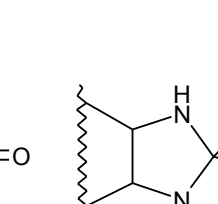
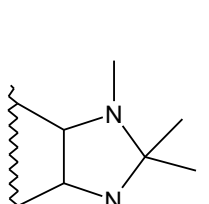
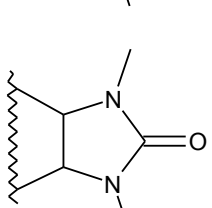
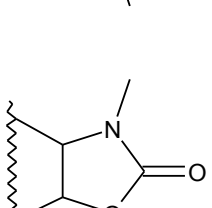
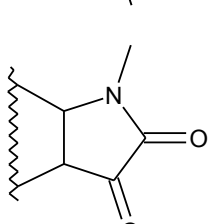
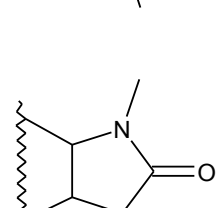
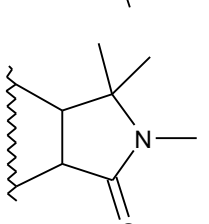
(I),



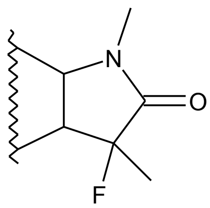
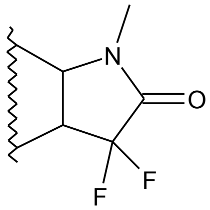
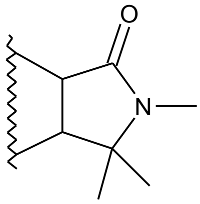
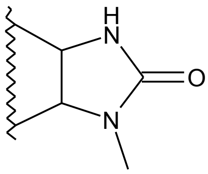
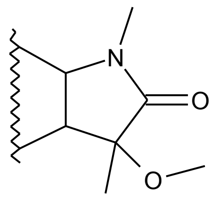
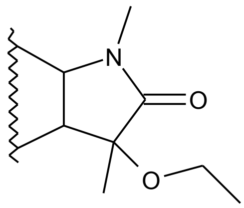
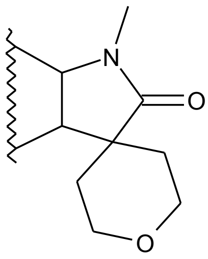
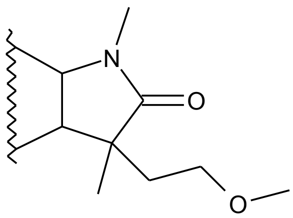
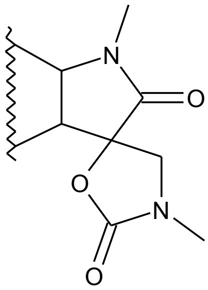
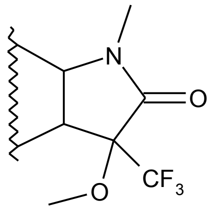
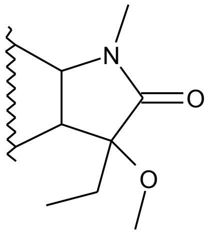
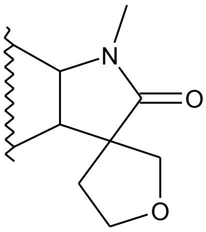
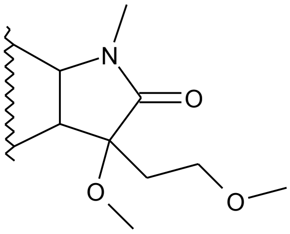
де кільце A вибране з фенілу та ;
кільце B вибране із:



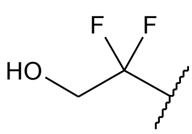
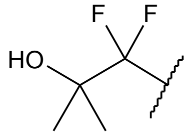
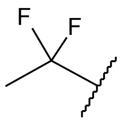
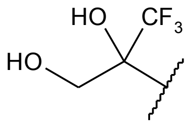
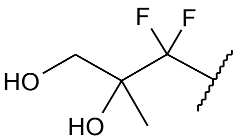
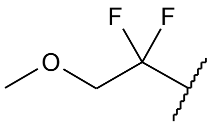
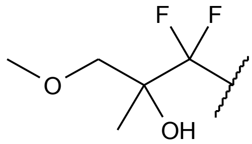
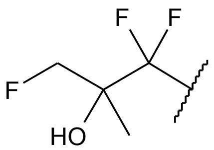
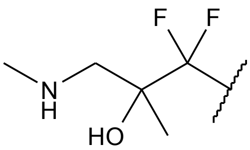
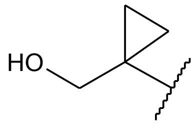
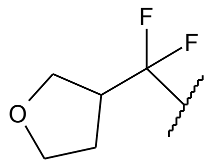
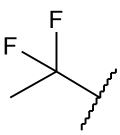
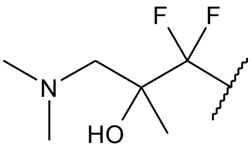
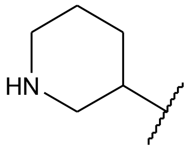
















 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 та
 ;

R^1 вибраний із метилу, етилу, ізопропілу та циклопропілу;

R^2 та R^3 незалежно вибрані з водню, фтору та метилу;

R^4 вибраний із фтору, $-NH_2$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CHF_2$,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  та  ,

та "n" являє собою ціле число, вибране з 1, 2 і 3.

2. Сполука загальної формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, де сполука вибрана з:

(R)-4-((1-(3-аміно-5-(трифторметил)феніл)етил)аміно)-2,6-диметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-ону (сполуки 1);

(R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідроксіетил)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6-диметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-ону (сполуки 2);

(R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6-диметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-ону (сполуки 3);

4-((1-(3-(1,1-дифторетил)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6-диметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-

g]хіназолін-7(8H)-ону (сполуки 4);
4-((1-(3-аміно-5-(дифторметил)феніл)етил)аміно)-2,6-диметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-ону (сполуки 5);
4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідроксіетил)-2-метилфеніл)етил)аміно)-2,6-диметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-ону (сполуки 6);
2,6-диметил-4-((1-(3-(трифторметил)феніл)етил)аміно)-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-ону (сполуки 7);
4-((1-(2-фтор-3-(трифторметил)феніл)етил)аміно)-2,6-диметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-ону (сполуки 8);
4-((1-(3,3-дифтор-2,3-дигідробензофуран-7-іл)етил)аміно)-2,6-диметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-ону (сполуки 9);
(R)-N-(1-(3-аміно-5-(трифторметил)феніл)етил)-2,6-диметил-7,8-дигідро-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-4-аміну (сполуки 10);
4-(((R)-1-(3-аміно-5-(трифторметил)феніл)етил)аміно)-2-метил-6-((тетрагідрофуран-3-іл)метил)-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-ону (сполуки 11);
(R)-4-((1-(3-аміно-5-(трифторметил)феніл)етил)аміно)-6-(циклопропілметил)-2-метил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-ону (сполуки 12);
(R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідроксіетил)-2-фторфеніл)етил)аміно)-6-етил-2-метил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-ону (сполуки 13);
(R)-4-((1-(3-аміно-5-(трифторметил)феніл)етил)аміно)-2-етил-6-метил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-ону (сполуки 14);
(R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідроксіетил)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2-етил-6-метил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-ону (сполуки 15);
(R)-2-циклопропіл-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідроксіетил)-2-фторфеніл)етил)аміно)-6-метил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-ону (сполуки 16);
(4-(((R)-1-(3-аміно-5-(трифторметил)феніл)етил)аміно)-2-метил-8,9-дигідро-7H-пірано[2,3-g]хіназолін-7-іл)(піролідин-1-іл)метанону (сполуки 17);
(R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідроксіетил)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-ону (сполуки 18);
2,6,8,8-тетраметил-4-((1-(3-(трифторметил)феніл)етил)аміно)-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-ону (сполуки 19);
4-((1-(2-фтор-3-(трифторметил)феніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-ону (сполуки 20);
(R)-4-((1-(3-аміно-5-(трифторметил)феніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-ону (сполуки 21);
4-((1-(2-фтор-3-(1,1,1-трифтор-2,3-дигідроксипропан-2-іл)феніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-ону (сполуки 22);
4-((1-(3-(1,1-дифтор-2,3-дигідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-ону (сполуки 23);
(R)-N-(1-(3-аміно-5-(трифторметил)феніл)етил)-2,6,8,8-тетраметил-7,8-дигідро-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-4-аміну (сполуки 24);
(R)-4'-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідроксіетил)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2',6'-диметилспіро[циклопропан-1,8'-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін]-7'(6'H)-ону (сполуки 25);
(R)-1,1-дифтор-1-(2-фтор-3-(1-((2,8,8-триметил-7-морфоліно-8H[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-4-іл)аміно)етил)феніл)-2-метилпропан-2-олу (сполуки 26);
4-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8,9-тетраметил-8,9-дигідропіразино[2,3-g]хіназолін-7(6H)-ону (сполуки 27);
(R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8,8,9-пентаметил-8,9-дигідропіразино[2,3-g]хіназолін-7(6H)-ону (сполуки 28);
(R)-9-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-1,3,7-триметилпіримідо[4,5-g]хіназолін-2,4(1H,3H)-діону (сполуки 29);
4-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідроксіетил)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8-триметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-ону (сполуки 30);
4-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8-триметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-ону (сполуки 31);
4-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8-ізопропіл-2,6-диметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-ону (сполуки 32);
(R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8H)-ону (сполуки 33);
(R)-1,1-дифтор-1-(2-фтор-3-(1-((2,6,8,8-тетраметил-7,8-дигідро-6H-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-

4-іл)аміно)етил)феніл)-2-метилпропан-2-олу (сполуки 34);
(R)-2,2-дифтор-2-(2-фтор-3-(1-((2,6,8,8-тетраметил-7,8-дигідро-6Н-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-4-іл)аміно)етил)феніл)етан-1-олу (сполуки 35);
2,2-дифтор-2-(2-фтор-3-((1R)-1-((2,6,8-триметил-7,8-дигідро-6Н-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-4-іл)аміно)етил)феніл)етан-1-олу (сполуки 36);
(R)-1,1-дифтор-1-(2-фтор-3-(1-((2,6,7,7-тетраметил-7,8-дигідро-6Н-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-4-іл)аміно)етил)феніл)-2-метилпропан-2-олу (сполуки 37);
(R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8-триметилпіридо[2,3-g]хіназолін-7(6Н)-ону (сполуки 38);
(R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8-триметилпіразино[2,3-g]хіназолін-7(6Н)-ону (сполуки 39);
(R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,9-триметил-6,9-дигідропіразино[2,3-g]хіназолін-7,8-діону (сполуки 40);
(R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-6-етил-2,8,8-триметил-6Н-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8Н)-ону (сполуки 41);
(R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,9,9-тетраметил-8,9-дигідропіридо[2,3-g]хіназолін-7(6Н)-ону (сполуки 42);
N-((R)-1-(3-аміно-5-(трифторметил)феніл)етил)-2-метил-6-(((R/S)-тетрагідрофуран-3-іл)метил)-7,8-дигідро-6Н-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-4-аміну (сполуки 43);
N-((R)-1-(3-аміно-5-(трифторметил)феніл)етил)-2-метил-6-(((S/R)-тетрагідрофуран-3-іл)метил)-7,8-дигідро-6Н-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-4-аміну (сполуки 44);
(R)-1-(3-(1-((2,6-диметил-7,8-дигідро-6Н-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-4-іл)аміно)етил)-2-фторфеніл)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-олу (сполуки 45);
4-(((R)-1-(3-аміно-5-(трифторметил)феніл)етил)аміно)-2,6,8-триметил-6Н-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8Н)-ону (сполуки 46);
(R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-10-фтор-2,6-диметил-6Н-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8Н)-ону (сполуки 47);
(R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідроксіетил)-2-фторфеніл)етил)аміно)-6-(2-метоксіетил)-2-метил-6Н-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8Н)-ону (сполуки 48);
(R)-4-((1-(3-аміно-5-(трифторметил)феніл)етил)аміно)-6-етил-2-метил-6Н-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8Н)-ону (сполуки 49);
(R)-1-(3-(1-((6-етил-2,8,8-триметил-7,8-дигідро-6Н-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-4-іл)аміно)етил)-2-фторфеніл)-1,1-дифтор-2-метилпропан-2-олу (сполуки 50);
(R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-метоксіетил)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6Н-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8Н)-ону (сполуки 51);
(R)-N-(1-(3-(1,1-дифтор-2-метоксіетил)-2-фторфеніл)етил)-2,6,8,8-тетраметил-7,8-дигідро-6Н-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-4-аміну (сполуки 52);
4-(((1R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-3-метокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6Н-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8Н)-ону (сполуки 53);
4-(((1R)-1-(2-фтор-3-(1,1,3-трифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)феніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6Н-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8Н)-ону (сполуки 54);
4-(((1R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метил-3-(метиламіно)пропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6Н-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8Н)-ону (сполуки 55);
(R)-2,2-дифтор-2-(2-фтор-3-(1-((2-метил-7,8-дигідро-6Н-пірано[3,2-g]хіназолін-4-іл)аміно)етил)феніл)етан-1-олу (сполуки 56);
(R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)феніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6Н-[1,4]оксазино[3,2-g]хіназолін-7(8Н)-ону (сполуки 57);
(R)-4'-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2',8'-диметилспіро[циклопентан-1,6'-піроло[3,2-g]хіназолін]-7'(8'Н)-ону (сполуки 58);
4'-((1-(2-фтор-3-(трифторметил)феніл)етил)аміно)-2',8'-диметилспіро[циклопентан-1,6'-піроло[3,2-g]хіназолін]-7'(8'Н)-ону (сполуки 59);
2',8'-диметил-4'-((1-(2-метил-3-(трифторметил)феніл)етил)аміно)спіро[циклопентан-1,6'-піроло[3,2-g]хіназолін]-7'(8'Н)-ону (сполуки 60);
4'-((1-(3-(дифторметил)-2-метилфеніл)етил)аміно)-2',8'-диметилспіро[циклопентан-1,6'-піроло[3,2-g]хіназолін]-7'(8'Н)-ону (сполуки 61);
(R)-4'-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідроксіетил)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2',8'-диметилспіро[циклопентан-1,6'-піроло[3,2-g]хіназолін]-7'(8'Н)-ону (сполуки 62);
(R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-6-(2-метоксіетил)-2,8,8-триметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (сполуки 63);
(R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-6-етил-2,8,8-

триметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (сполуки 64);
(R)-6-циклопропіл-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,8,8-триметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (сполуки 65);
(R)-4'-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідроксіетил)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2',8'-диметилспіро[циклопропан-1,6'-піроло[3,2-g]хіназолін]-7'(8'Н)-ону (сполуки 66);
(R)-4'-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2',8'-диметилспіро[циклопропан-1,6'-піроло[3,2-g]хіназолін]-7'(8'Н)-ону (сполуки 67);
(R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (сполуки 68);
4-((1-(3-аміно-5-(дифторметил)феніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (сполуки 69);
(R)-4-((1-(3-аміно-5-(трифторметил)феніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6Н-піроло[2,3-g]хіназолін-7(8Н)-ону (сполуки 70);
(S)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6Н-піроло[2,3-g]хіназолін-7(8Н)-ону (сполуки 71);
(R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідроксіетил)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (сполуки 72);
4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)феніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (сполуки 73);
4-((1-(2-фтор-3-(1,1,1-трифтор-2,3-дигідроксипропан-2-іл)феніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (сполуки 74);
(R)-1,1-дифтор-1-(2-фтор-3-(1-((2,6,8,8-тетраметил-7,8-дигідро-6Н-піроло[2,3-g]хіназолін-4-іл)аміно)етил)феніл)-2-метилпропан-2-олу (сполуки 75);
4-(((1R)-1-(3-(1,1-дифтор-2,3-дигідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (сполуки 76);
(R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,8,8-триметил-6Н-піроло[2,3-g]хіназолін-7(8Н)-ону (сполуки 77);
(R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-6-ізопропіл-2,8,8-триметил-6Н-піроло[2,3-g]хіназолін-7(8Н)-ону (сполуки 78);
(R)-4'-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2',6'-диметилспіро[циклопропан-1,8'-піроло[2,3-g]хіназолін]-7'(6'Н)-ону (сполуки 79);
(R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідроксіетил)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,6,8-тетраметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[3,2-g]хіназолін-7-ону (сполуки 80);
(R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,6,8-тетраметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[3,2-g]хіназолін-7-ону (сполуки 81);
4-((1-(2-фтор-3-(трифторметил)феніл)етил)аміно)-2,6,6,8-тетраметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[3,2-g]хіназолін-7-ону (сполуки 82);
2,6,6,8-тетраметил-4-((1-(2-метил-3-(трифторметил)феніл)етил)аміно)-6,8-дигідро-7Н-піроло[3,2-g]хіназолін-7-ону (сполуки 83);
4-((1-(3-(1,1-дифторетил)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,6,8-тетраметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[3,2-g]хіназолін-7-ону (сполуки 84);
4-((1-(3-(дифтор(тетрагідрофуран-3-іл)метил)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,6,8-тетраметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[3,2-g]хіназолін-7-ону (сполуки 85);
(R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2-етил-6,6,8-триметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[3,2-g]хіназолін-7-ону (сполуки 86);
(R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2-ізопропіл-6,6,8-триметил-6Н-піроло[3,2-g]хіназолін-7(8Н)-ону (сполуки 87);
(R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідроксіетил)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8-етил-2,6,6-триметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[3,2-g]хіназолін-7-ону (сполуки 88);
(R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8-етил-2,6,6-триметил-6Н-піроло[3,2-g]хіназолін-7(8Н)-ону (сполуки 89);
(R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,6,8,9-пентаметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[3,2-g]хіназолін-7-ону (сполуки 90);
(R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-6,6-діетил-2,8-диметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[3,2-g]хіназолін-7-ону (сполуки 91);
(R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-6,6-біс(фторметил)-2,8-диметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[3,2-g]хіназолін-7-ону (сполуки 92);
4-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-6-етил-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[3,2-g]хіназолін-7-ону (сполуки 93);
4-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-6-(метоксиметил)-

2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[3,2-g]хіназолін-7-ону (сполуки 94);
4-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[3,2-g]хіназолін-7-ону (сполуки 95);
4-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-6-метокси-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[3,2-g]хіназолін-7-ону (сполуки 96);
4-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-6-гідрокси-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[3,2-g]хіназолін-7-ону (сполуки 97);
4-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8-(метоксиметил)-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (сполуки 98);
4-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (сполуки 99);
4-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8-гідрокси-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (сполуки 100);
4-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8-метокси-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (сполуки 101);
(S/R)-4-(((R/S)-1-(3-((S/R)-1,1-дифтор-2,3-дигідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8-метокси-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (сполуки 102);
(S/R)-4-(((R/S)-1-(3-((R/S)-1,1-дифтор-2,3-дигідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8-метокси-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (сполуки 103);
(R)-8-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-1-етил-3,6-диметил-1,3-дигідро-2Н-імідазо[4,5-g]хіназолін-2-ону (сполуки 104);
(R)-8-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-1-ізопропіл-3,6-диметил-1,3-дигідро-2Н-імідазо[4,5-g]хіназолін-2-ону (сполуки 105);
(R)-8-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-1-(2,2-дифторетил)-3,6-диметил-1Н-імідазо[4,5-g]хіназолін-2(3Н)-ону (сполуки 106);
(R)-1,1-дифтор-1-(2-фтор-3-(1-((2,2,3,6-тетраметил-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-g]хіназолін-8-іл)аміно)етил)феніл)-2-метилпропан-2-олу (сполуки 107);
(R)-1,1-дифтор-1-(2-фтор-3-(1-((1,2,2,3,6-пентаметил-2,3-дигідро-1Н-імідазо[4,5-g]хіназолін-8-іл)аміно)етил)феніл)-2-метилпропан-2-олу (сполуки 108);
(R)-8-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-1,3,6-триметил-1,3-дигідро-2Н-імідазо[4,5-g]хіназолін-2-ону (сполуки 109);
(R)-2-циклопропіл-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-6,6,8-триметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[3,2-g]хіназолін-7-ону (сполуки 110);
(R)-8-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-1,6-диметилоксазоло[4,5-g]хіназолін-2(1Н)-ону (сполуки 111);
(R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6-диметил-6Н-піроло[2,3-g]хіназолін-7,8-діону (сполуки 112);
(R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6-диметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (сполуки 113);
(R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,6,7-тетраметил-6,7-дигідро-8Н-піроло[3,4-g]хіназолін-8-ону (сполуки 114);
4-((1-(2-фтор-3-(1-(гідроксиметил)циклопропіл)феніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (сполуки 115);
4-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8-фтор-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (сполуки 116);
(R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8,8-дифтор-2,6-диметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (сполуки 117);
(R)-4-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,7,8,8-тетраметил-7,8-дигідро-6Н-піроло[3,4-g]хіназолін-6-ону (сполуки 118);
(R)-8-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-3,6-диметил-1,3-дигідро-2Н-імідазо[4,5-g]хіназолін-2-ону (сполуки 119);
(S)-4-(((S)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8-метокси-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (сполуки 120);
4-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8-етокси-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (сполуки 121);
(R)-4'-((1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2',6'-диметил-2,3,5,6-тетрагідроспіро[піран-4,8'-піроло[2,3-g]хіназолін]-7'(6'Н)-ону (сполуки 122);
4-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8-(2-метоксіетил)-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7Н-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (сполуки 123);
4'-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2',3,6'-

триметилспіро[оксазолідин-5,8'-піроло[2,3-g]хіназолін]-2,7'(6'H)-діону (сполуки 124);
4-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8-метокси-2,6-диметил-8-(трифторметил)-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (сполуки 125);
4-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8-етил-8-метокси-2,6-диметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (сполуки 126);
4-(((1R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-3-метокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (сполуки 127);
4'-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2',6'-диметил-4,5-дигідро-2H-спіро[фуран-3,8'-піроло[2,3-g]хіназолін]-7'(6'H)-ону (сполуки 128);
4-(((1R)-1-(3-(3-(диметиламіно)-1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (сполуки 129);
4-(((1R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метил-3-(метиламіно)пропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (сполуки 130);
4-(((R)-1-(3-аміно-5-(трифторметил)феніл)етил)аміно)-8-метокси-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (сполуки 131);
4-(((R)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8-метокси-8-(2-метоксіетил)-2,6-диметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (сполуки 132);
4-(((1R)-1-(2-фтор-3-(піперидин-3-іл)феніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (сполуки 133);
(R)-4-((1-(2-фтор-3-(трифторметил)феніл)етил)аміно)-2,6,8,8-тетраметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (сполуки 134);
4-(((1R)-1-(3-(3-(диметиламіно)-1,1-дифтор-2-гідрокси-2-метилпропіл)-2-фторфеніл)етил)аміно)-8-метокси-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (сполуки 135);
2,6,8,8-тетраметил-4-((1-(3-(трифторметил)феніл)етил)аміно)-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (сполуки 136);
4-(((R)-1-(3-аміно-5-(трифторметил)феніл)етил)аміно)-6-метокси-2,6,8-триметил-6,8-дигідро-7H-піроло[3,2-g]хіназолін-7-ону (сполуки 137);
(R)-4'-((1-(3-аміно-5-(трифторметил)феніл)етил)аміно)-2',6'-диметил-2,3,5,6-тетрагідроспіро[піран-4,8'-піроло[2,3-g]хіназолін]-7'(6'H)-ону (сполуки 138) та
4-(((R)-1-(3-аміно-5-(трифторметил)феніл)етил)аміно)-8-етил-8-метокси-2,6-диметил-6,8-дигідро-7H-піроло[2,3-g]хіназолін-7-ону (сполуки 139).

3. Сполука загальної формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1 для виробництва лікарського препарату для лікування та/або попередження захворювання шляхом пригнічення SOS1 у суб'єкта, що включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості вказаної сполуки як лікарського препарату, де захворювання вибрано з раку, гострої інфекції, спричинюваної Staphylococcus aureus (пацієнти дитячого віку), гострого респіраторного дистрес-синдрому/гострого пошкодження легенів, сепсису та RAS-патії.

4. Сполука загальної формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1 для виробництва лікарського препарату для лікування та/або попередження захворювання шляхом пригнічення взаємодії SOS1 і білка сімейства RAS у суб'єкта, що включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості вказаної сполуки як лікарського препарату, де захворювання вибрано з раку, гострої інфекції, спричинюваної Staphylococcus aureus (пацієнти дитячого віку), гострого респіраторного дистрес-синдрому/гострого пошкодження легенів, сепсису та RAS-патії.

5. Сполука для виробництва лікарського препарату для лікування та/або попередження захворювання за п. 3 або 4, де рак вибраний із групи, що складається з раку підшлункової залози, раку легені, колоректального раку, видів раку з мутантним BRAF класу 3, гематологічного раку, холангіокарциноми, множинної мієломи, меланоми, раку матки, раку ендометрія, раку щитоподібної залози, гострого мієлоїдного лейкозу, раку сечового міхура, уротеліального раку, раку шлунка, раку шийки матки, плоскоклітинної карциноми голови та шиї, дифузної В-великоклітинної лімфоми, раку стравоходу, хронічного лімфоцитарного лейкозу, гепатоцелюлярного раку, раку молочної залози, раку яєчника, раку передміхурової залози, гліобластоми, раку нирки, синдрому справжньої невроми слизової оболонки, фіброзного епулісу та сарком.

6. Сполука для виробництва лікарського препарату для лікування та/або попередження захворювання за п. 3 або 4, де RAS-патія вибрана з групи, що складається з нейрофіброматозу 1 типу (NF1), синдрому Нунан (NS), синдрому Нунан із множинними лентиго (NSML), синдрому капілярної та артеріовенозної мальформації (CM-AVM), синдрому Костелло (CS), кардіо-фаціо-шкірного синдрому (CFC), синдрому Легіуса, Нунан-подібного синдрому/синдрому багатоосередкового гігантоклітинного ураження та спадкового фіброматозу ясен (HGF).

7. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку загальної формули (I) або її фармацевтично

прийнятну сіль за п. 1 і фармацевтично прийнятний носій.

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

ДО "Український національний офіс інтелектуальної власності та інновацій", вул. Дмитра Годзенка, 1, м. Київ – 42, 01601