



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **112558** (13) **C2**
(51) МПК (2016.01)

C07D 413/14 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
A61K 31/536 (2006.01)
A61K 31/5365 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)
A61P 25/00
A61P 33/06 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

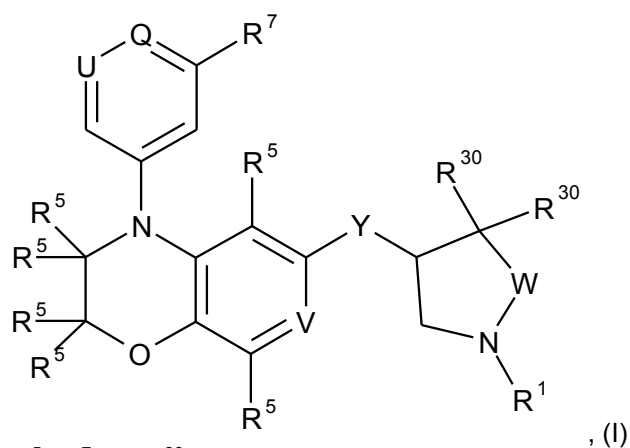
<p>(21) Номер заявки: а 2014 04866</p> <p>(22) Дата подання заявки: 20.12.2012</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 26.09.2016</p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 61/579,231</p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 22.12.2011</p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US</p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: 27.10.2014, Бюл.№ 20</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 26.09.2016, Бюл.№ 18</p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/ІВ2012/057554, 20.12.2012</p>	<p>(72) Винахідник(и): Караватті Джорджо (СН), Шамуен Сільве (СН), Фуре Паскаль (СН), Хьогенауер Клеменс (СН), Гурт Констанца (СН), Каліс Крістоф (СН), Каммертёнс Карен (СН), Льюїс Ян (СН), Мьобітц Генрік (СН), Сміт Еліксандер Бекстер (СН), Солдерманн Ніколас (СН), Вольф Ромен (СН), Зекрі Фредерік (US)</p> <p>(73) Власник(и): НОВАРТИС АГ, Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, Switzerland (СН)</p> <p>(74) Представник: Ошарова Ірина Олександрівна, реєстр. №9</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2008/044022 A1, 17.04.2008</p>
--	---

(54) ПОХІДНІ ДИГІДРОБЕНЗООКСАЗИНУ ТА ДИГІДРОПІРИДООКСАЗИНУ

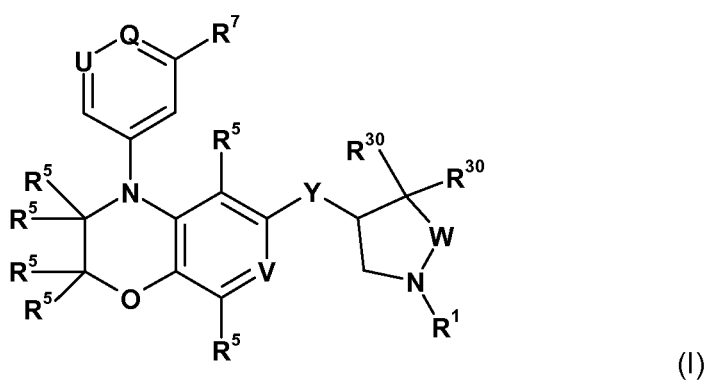
(57) Реферат:

Даний винахід стосується похідних дигідробензооксазину та дигідропіридооксазину формули (I) та/або їх фармацевтично прийнятних солей та/або сольватів:

UA 112558 C2



де Y , V , W , U , Q , R^1 , R^5 , R^7 та R^{30} приймають значення, визначені у описі. Такі сполуки є придатними для лікування розладу або захворювання, опосередкованого активністю ферментів РІЗК.



Галузь винаходу

Даний винахід відноситься до одержання та застосування нових похідних дигідробензооксазину та дигідропіридооксазину як ліків-кандидатів у вільному виді або у вигляді фармацевтично прийнятної солі з цінними подібними лікарськими властивостями, такими як, наприклад, метаболічна стабільність та підходяща фармакокінетика, у формі для модулювання, зокрема, інгібування активності або функціонування сімейства фосфоінозитид 3" ОН кіназ (тут і далі PI3K).

Передумови створення винаходу

Члени сімейства фосфоінозитид-3-кіназ (PI3K) залучені у клітинний ріст, диференціацію, виживання, реконструкцію цитоскелету та спрямовану міграцію внутрішньоклітинних органел у багатьох різних типах клітин (Okkenhaug and Wymann, *Nature Rev. Immunol.* 3:317 (2003)).

На сьогоднішній день у ссавців було ідентифіковано вісім PI3K, розбитих на три основні класи (I, II та III) на основі їх генетичної послідовності, структури, адаптуючих молекул, експресії, методу активації та кращого субстрату.

PI3Kδ є ліпідною кіназою, що належить до класу I сімейства PI3K (PI3K α, β, γ та δ), яка генерує другий сигнальний месенджер у каскаді пов'язаних з тирозинкіназою рецепторів.

PI3Kδ являє собою гетеродимер, що складається з адаптерного білку та каталітичної субодиниці p110δ, яка перетворює фосфатидилінозитол-4,5-біс-фосфат-(PtdInsP2) у фосфатидилінозитол-3,4,5-три-фосфат-(PtdInsP3). Ефекторні білки взаємодіють із PtdInsP3 та запускають специфічні сигнальні шляхи, задіяні у клітинній активації, диференціації, міграції та виживанні клітин.

Експресія каталітичних субодиниць p110δ та p110γ є преференційною для лейкоцитів. Експресія також спостерігається у клітинах гладких м'язів, міоцитах та ендотеліальних клітинах. Навпаки, p110α та p110β експресуються всіма видами клітин (Marone et al., *Biochimica et Biophysica Acta* 1784:159 (2008)).

PI3Kδ пов'язаний з розвитком та функціонуванням В-клітин (Okkenhaug et al., *Science* 297:1031 (2002)).

В-клітини також відіграють визначальну роль у патогенезі великого числа аутоімунних та алергійних захворювань, а також у процесі відторгнення трансплантату (Martin and Chan, *Annu. Rev. Immunol.* 24:467 (2006)).

Хемотаксис бере участь у багатьох аутоімунних або запальних захворюваннях, у ангіогенезі, інвазії/метастазах, нейродегенерації або ранозагоєнні (Gerard et al., *Nat. Immunol.* 2:108 (2001)). Розділені у часі випадки міграції лейкоцитів у відповідь на хемокіни повністю залежать від PI3Kδ та PI3Kγ (Liu et al., *Blood* 110:1191 (2007)).

PI3Kα та PI3Kβ, що відіграють істотну роль у підтримці гомеостазу та фармакологічного інгібування зазначених молекулярних мішеней, були пов'язані з терапією злоякісних новоутворень (Maira et al., *Expert Opin. Ther. Targets* 12:223 (2008)).

PI3Kα приймає участь у сигнальному каскаді інсуліну та у шляхах клітинного росту (Foukas et al., *Nature* 441:366 (2006)). Як очікується, селективне інгібування ізоформи PI3Kδ дозволить уникнути можливих побічних ефектів, таких як гіперглікемія та дисрегуляція метаболізму або росту.

Паразитарні інфекції як і раніше являють собою одну з найбільш важливих причин захворюваності та смертності в усьому світі. Серед паразитів, які викликають патологію у людини та тварини, тип Апікомплекси (Apicomplexa) містить групу трансмісивних паразитів, які відповідальні за найрізноманітніші серйозні захворювання, включаючи, але цим не обмежуючись, малярію, лейшманіоз та трипаносоміаз. Тільки малярією інфіковано 5-10 % людства, та вона приводить до приблизно двох мільйонів смертей на рік. [Schofield et al., "Immunological processes in malaria pathogenesis", *Nat Rev Imm* 2005], [Schofield L, "Intravascular infiltrates and organ-specific inflammation in malaria pathogenesis", [Mishra et al., "Tlrs in CNS Parasitic infections", *Curr Top Micro Imm* 2009], [Bottieau et al., "Therapy of vector-borne protozoan infections in nonendemic settings", *Expert Rev. Anti infect. Ther.*, 2011].

Толл-подібні рецептори (TLR) є філогенетично прадавніми молекулами, що кодуються генами зародкової лінії, які розпізнають еволюційні консервативні структурні релевантні молекули (відомі як патогенасоційовані молекулярні патерни (PAMP)) у патогенних мікроорганізмах. Ряд різних типів клітин, включаючи клітини імунної системи, експресують TLR і, таким чином, здатні виявляти присутність PAMP. На даний момент у людей було ідентифіковано 10 функціональних членів сімейства TLR (TLR1-10), всі яких розпізнають специфічні молекули PAMP. Після розпізнавання цих специфічних PAMP TLR індують та виробляють імунну відповідь хазяїна на інфікування бактеріями, вірусами, грибами та паразитами. [Hedayat et al., "Targeting of Tlrs: a decade of progress in combating infectious

disease", review, Lancet Infectious disease 2011], [Kwai et al., "Tlrs and their crosstalk with other innate receptors in infection and immunity", review, Immunity May-2011].

Імунна система інфікованого хазяїна відповідає на інфекцію індукованою TLR продукцією прозапальних цитокінів, головним чином Т-хелперів 1 типу (Th1). У той час як адекватна кількість цих цитокінів є добродійною та необхідною для боротьби з інфекцією, надпродукція цих медіаторів шкідлива для хазяїна та пов'язана з опосередкованою імунопатологією, включаючи невропатологію та ушкодження тканин з важкими та часто фатальними наслідками. Одним з відомих та досить актуальних прикладів такої опосередкованої імуннопатології є гостра та церебральна малярія (CM), яка викликає важкі клінічні симптоми та нерідко приводить до смерті. [Schofield et al., "Immunological processes in malaria pathogenesis", Nat Rev Imm 2005], [Schofield L., "Intravascular infiltrates and organ-specific inflammation in malaria pathogenesis", [Mishra et al., "Tlrs in CNS Parasitic infections", Curr Top Micro Imm 2009], [Bottieu et al., "Therapy of vector-borne protozoan infections in nonendemic settings", Expert Rev. Anti infect. Ther., 2011] [Hedayat et al., "Targeting of Tlrs: a decade of progress in combating infectious disease", review, Lancet Infectious disease 2011]. Незважаючи на прогрес, досягнутий у лікуванні та ліквідації малярії, рівень смертності, пов'язаний з важкою формою малярії, включаючи CM, залишається неприйнятно високим. Тому стратегії, спрямовані винятково на винищення паразита у хазяїні, не є достатніми, щоб запобігти неврологічним ускладненням та смертності у всіх випадках CM. Розробка нових інноваційних терапевтичних стратегій активного впливу на ефективне зменшення пов'язаних з CM смертності та захворюваності, які обумовлені, зокрема, імунопатологією, опосередкованою хазяїном, залишається тому терміновою медичною потребою. [Higgins et al., "Immunopathogenesis of falciparum malaria: implications for adjunctive therapy in the management of severe and cerebral malaria", Expert Rev. Anti Infect. Ther. 2011].

Нещодавно було отримане ще одне свідчення того, що TLR9 відіграє ключову роль у розпізнаванні та реакції на паразитів, включаючи, але цим не обмежуючись, плазмодії, лейшманії, трипаносоми та токсоплазми [Gowda et al., "Nucleosome is the TLR9-specific Immunostimulatory component of plasmodium falciparum that activates Dcs", Plos ONE, June 2011], [Peixoto-Rangel et al., "Candidate gene analysis of ocular toxoplasmosis in Brazil: evidence for a role for TLR9", Mem Inst Oswaldo Cruz 2009], [Pellegrini et al., "The role of Tlrs and adoptive immunity in the development of protective or pathological immune response triggered by the Trypanosoma cruzi protozoan", Future Microbiol 2011], та що втручання у активацію TLR, включаючи TLR9, являє собою перспективну стратегію щодо запобігання небажаних запальних реакцій при важкій церебральній формі малярії [Franklin et al., "Therapeutic targeting of nucleic acid-sensing Tlrs prevents experimental cerebral malaria", PNAS 2011].

Малярія являє собою інфекційне захворювання, викликуване чотирма найпростішими паразитами: Plasmodium falciparum - збудником тропічної малярії; Plasmodium vivax - збудником тропічної малярії; Plasmodium ovale - збудником овале-малярії; та Plasmodium malariae - збудником чотириденної малярії. Ці чотири паразити звичайно переносяться через укуси інфікованої самки малярійного комара роду Anopheles. Малярія є проблемою у багатьох частинах світа, та протягом останніх декількох десятиліть захворюваність малярією неухильно зростає. За оцінками, від малярії щорічно вмирають 1-3 млн. людей - в основному, діти у віці до 5 років. Це збільшення смертності від малярії обумовлене, зокрема, тим, що Plasmodium falciparum, найсмертоносніший малярійний паразит, набув стійкості до майже всіх наявних протималярійних препаратів, за винятком похідних артемізиніну.

Лейшманіоз викликається одним або декількома з 20 видів найпростіших паразитів, які відносяться до роду Leishmania, та передається через укуси самок піщаних мух. Лейшманіоз є ендемічним захворюванням у приблизно 88 країнах, включаючи багато тропічних та субтропічних країн. Існують чотири основні форми лейшманіозу. Вісцеральний лейшманіоз, що також називається кала-азар, є найбільш важкою формою та викликається паразитом Leishmania donovani. Пацієнти, у яких розвивається вісцеральний лейшманіоз, можуть умерти протягом декількох місяців, якщо вони не одержують лікування. Двома основними лікарськими засобами для лікування вісцерального лейшманіозу є похідні п'ятивалентної сурми: стибоглюконат натрію (Pentostam®) та меглуміну антимоноат (Glucantim®). Стибоглюконат натрію використовувався приблизно останні 70 років, та резистентність до цього препарату являє собою зростаючу проблему. Крім того, лікування є відносно довгим та болючим та може викликати небажані побічні ефекти.

Людський африканський трипаносомоз, також відомий як сонна хвороба, є трансмісивною паразитарною хворобою. Паразитами є найпростіші, що відносяться до роду Trypanosoma. Вони передаються людям при укусах мух цеце (рід Glossina), які самі інфікуються від людей або тварин, що є хазяями цих патогенних паразитів людини.

Хвороба Шагаса (що також називається американський трипаносомоз) являє собою ще одне паразитарне захворювання людини, яке є ендемічним серед бідних верств населення на американському континенті. Захворювання викликане найпростішим паразитом *Trypanosoma cruzi*, який передається людям кровосисними комахами. Захворювання людини протікає у дві стадії: гостра стадія, яка починається незабаром після інфікування, та хронічна стадія, яка може розвиватися протягом багатьох років. Хронічне інфікування приводить до різних неврологічних розладів, включаючи деменцію, ушкодження серцевого м'язу та іноді розширення травного тракту, а також зниження ваги. Неліковане хронічне захворювання нерідко приводить до смерті. Препаратами, наявними у цей час для лікування хвороби Шагаса, є ніфуртимокс та бензнідазол. Проте, проблеми із цими методами лікування, що проводяться, полягають у наявності різноманітних побічних ефектів, необхідності тривалого лікування та потребі медичного спостереження у процесі лікування. Крім того, лікування є дійсно ефективним тільки тоді, коли здійснюється під час гострої стадії захворювання. Уже зустрічаються випадки резистентності до цих двох передових лікарських засобів. У якості другої лінії препаратів був запропонований протигрибковий засіб амфотерицин В, але цей препарат є дорогим та відносно токсичним.

Токсоплазмоз являє собою ендемічне захворювання у більшості країн світу, яким може заразитися більша частина дорослого населення. 1,2 Однак його поширеність відрізняється у різних країнах. 3 Згідно з оцінками, інфіковано, щонайменше, 10 % дорослого населення у північних помірних країнах та більше половини дорослих у середземноморських та тропічних країнах. 4 Збудник токсоплазмозу *Toxoplasma gondii* є убіквітарним облигатним внутрішньоклітинним паразитом та вважається найпоширенішою причиною інфекційного ретиніту у людей, який залежить від безлічі факторів, включаючи клімат, дотримання гігієни та харчові звички. 5-7 Перебіг хвороби у імунокompетентних дорослих звичайно протікає безсимптомно та самообмежується. Як тільки відбулося інфікування, паразит утворює латентні кисти у сітківці та у інших органах тіла, які можуть активізуватися через роки після первинного інфікування, викликаючи гострий ретинохороїдит та утворення нових ретинохороїдальних уражень. [Arevalo et al., "Ocular Toxoplasmosis in the developing world", Internat. Ophthalmol. Clin 2010].

Нейроцистицеркоз є найпоширенішим паразитарним захворюванням ЦНС (~2,5 мільйонів випадків по всьому світу), викликаним личинками *Taenia solium*. Захворювання має тривалу безсимптомну фазу у людей, що характеризується відсутністю обумовленої запальної реакції у тканинах, що оточують паразита. Загальна імунна відповідь протягом безсимптомної фази являє собою фенотип Th2. Проте, знищення личинок терапевтичною обробкою або звичайне вмирання паразита викликають сильну запальну реакцію, що часто включає хронічну гранулематозну реакцію та прояв типових симптомів захворювання. Імунна відповідь у ЦНС у симптоматичних пацієнтів складається з відкритого фенотипу Th1 або змішаної відповіді Th1, Th2 та Th3, залежно від відсутності або наявності гранулем. Надзапальна реакція, що переважає під час симптоматичної фази у ЦНС, відповідальна за важку невропатологію та смертність, пов'язані з нейроцистицеркозом. [Mishra et al., "Tlrs in CNS Parasitic infections", Curr Top Micro Imm 2009].

Існує потреба у нових інгібіторах PI3K, які були б гарними кандидатами лікарських засобів. Зокрема, сполуки відповідно до винаходу повинні ефективно приєднуватися до PI3K, при цьому проявляти слабку спорідненість до інших рецепторів та проявляти функціональну активність як інгібітори. Вони повинні добре всмоктуватися зі шлунково-кишкового тракту, бути метаболічно стабільними та мати сприятливі фармакокінетичні властивості. При націлюванні на рецептори центральної нервової системи вони повинні вільно перетинати гематоенцефалічний бар'єр та, коли вони вибірково націлені на рецептори периферичної нервової системи, тоді не повинні перетинати гематоенцефалічний бар'єр. Вони повинні бути нетоксичними та проявляти незначні побічні ефекти. Крім того, ідеальний кандидат лікарського засобу повинен існувати у фізичній формі, яка є стабільною, не гігроскопічною та такою, що легко вводиться до складу лікарського препарату.

Сполуки відповідно до винаходу проявляють деякий рівень селективності у відношенні різних паралогів PI3K α , β , γ та δ . Зокрема, проявляють деякий рівень селективності для ізоформи PI3K δ .

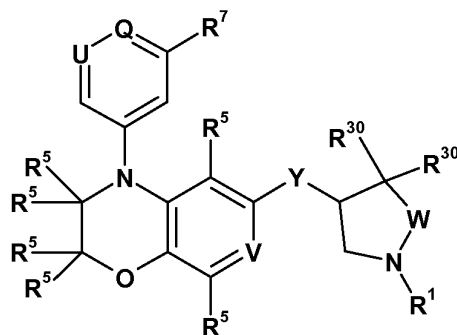
Сполуки відповідно до даного винаходу, отже, є потенційно корисними при лікуванні широкого спектру розладів, зокрема, розладів, які включають, але цим не обмежуються, аутоімунні захворювання, запальні захворювання, алергічні захворювання, захворювання або інфекції, пов'язані з імунопатологіями, захворювання дихальних шляхів, такі як астма та COPD,

відторгнення трансплантату, злоякісні новоутворення, наприклад, кровотворного походження, або солідні пухлини.

Винахід також відноситься до лікування, або окремо, або у комбінації з однією або декількома іншими фармакологічно активними сполуками, включає способи лікування станів, захворювань або розладів, при який одна або кілька функцій В-клітин, таких як продукція антитіл, презентація антигенів, продукція цитокінів або лімфоїдної органогенез, є аномальними або небажаними, включаючи ревматоїдний артрит, звичайну пухирчатку та пов'язані з нею захворювання, ідіопатичну тромбоцитопенічну пурпуру, системний червоний вовчак, розсіяний склероз, міастенію гравіс, синдром Шегрена, аутоімунну гемолітичну анемію, ANCA-асоційовані васкуліти, кріоглобулінемію, тромботичну тромбоцитопенічну пурпуру, аутоімунну хронічну кропив'янку, алергію (атопічний дерматит, контактний дерматит, алергійний риніт), синдром Гудпасчера, AMR (опосередковане антитілами відторгнення трансплантату), опосередковане В-клітинами надгостре, гостре та хронічне відторгнення трансплантату та злоякісні захворювання кровотворної системи, включаючи, але цим не обмежуючись, множинну мієлому; гострий мієлобластний лейкоз; хронічний мієлолейкоз; лімфолейкоз; мієлоїдний лейкоз; лімфому неХоджкіна; лімфоми; первинну поліцитемію; есенційну тромбоцитемію; мієлофіброз із мієлоїдною метаплазією; та хворобу Вальденстрема, а також захворювання або інфекції, пов'язані з імунопатологією.

Суть винаходу

Даний винахід відноситься до дигідробензооксазинових та дигідропіридооксазинових сполук формули (I) та/або до їх фармацевтично прийнятних солей та/або сольватів,



(I)

де

Y вибраний з O або NH;

V вибраний з CR⁵ або N;

W вибраний з CH₂ або O;

U вибраний з N або CH;

Q вибраний з N або CR₆;

де U та Q обидва не являють собою N;

R¹ вибраний з фенілу, піридилу, піримідилу, піразинілу, піридазинілу, 1,2,3-триазинілу, 1,2,4-триазинілу, 1,3,5-триазинілу,

або

-X-R⁴

де X вибраний з C(O), S(O)₂ або CH₂,

та

R⁴ вибраний з C₁-C₈-алкілу, галоген-C₁-C₈-алкілу, гідрокси-C₁-C₈-алкілу, C₁-C₈-алкокси-C₁-C₈-алкілу, ціано-C₁-C₈-алкілу, N, N-ди-C₁-C₄-алкіл-аміно-C₁-C₈-алкілу, C₁-C₄-алкіл-сульфоніл-C₁-C₈-алкілу, фенілу, гетероциклілу, гетероцикліл-окси групи, гетероцикліл-C₁-C₈-алкілу, C₃-C₁₂-циклоалкілу, C₃-C₁₂-циклоалкіл-окси групи, C₃-C₁₂-циклоалкіл-C₁-C₈-алкілу, гетероарилу, гетероарил-окси групи, гетероарил-C₁-C₈-алкіл, гідрокси групи, C₁-C₈-алкокси групи, аміно групи, N-C₁-C₈-алкіл-аміно групи або N, N-ди-C₁-C₈-алкіл-аміно групи,

де C₁-C₈-алкіл у N-C₁-C₈-алкіл-аміно групі та у N, N-ди-C₁-C₈-алкіл-аміно групі може бути незаміщеним або заміщеним галогеном, гідрокси групою або C₁-C₄-алкокси групою,

де C₃-C₁₂-циклоалкіл у C₃-C₁₂-циклоалкілі та у C₃-C₁₂-циклоалкіл-C₁-C₈-алкілі може бути незаміщеним або заміщеним 1-5 замісниками, вибраними з галогену, гідрокси групи або C₁-C₄-алкокси групи;

де "гетероцикліл" являє собою від 3- до 7-членну насичену або частково ненасичену моноциклічну кільцеву систему, що містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з N, O або S, кожен з яких є незаміщеним або заміщеним 1-5 замісниками, вибраними з оксо групи, галогену,

C₁-C₈-алкілу, галоген-C₁-C₈-алкілу, гідрокси-C₁-C₈-алкілу, гідроксилу, C₁-C₈-алкокси групи, C₁-C₈-алкокси-C₁-C₈-алкілу, аміно групи, N-C₁-C₈-алкіл-аміно групи, N, N-ди-C₁-C₈-алкіл-аміно групи, C₁-C₈-алкіл-карбонілу, галоген-C₁-C₈-алкіл-карбонілу, гідрокси-C₁-C₈-алкіл-карбонілу або C₁-C₈-алкокси-C₁-C₈-алкіл-карбонілу; де "гетероциклі" може бути приєднаний по гетероатому або по атому вуглецю, та де N та/або S гетероатоми, крім того, можуть бути окислені до різних ступенів окислення,

де "гетероарил" являє собою від 3- до 7-членну повністю ненасичену моноциклічну кільцеву систему, що містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з N, O або S, або піразоло[1,5-a]піримідин або імідазо[2,1-b]тіазол, кожен з яких є незаміщеним або заміщеним 1-5 замісниками, вибраними з галогену, C₁-C₈-алкілу, галоген-C₁-C₈-алкілу, гідрокси-C₁-C₈-алкілу, гідроксилу, C₁-C₈-алкокси групи, C₁-C₈-алкокси-C₁-C₈-алкілу, аміно групи, N-C₁-C₈-алкіл-аміно групи, N, N-ди-C₁-C₈-алкіл-аміно групи, C₁-C₈-алкіл-карбонілу, галоген-C₁-C₈-алкіл-карбонілу, гідрокси-C₁-C₈-алкіл-карбонілу або C₁-C₈-алкокси-C₁-C₈-алкіл-карбонілу; де "гетероарил" може бути приєднаний по гетероатому або по атому вуглецю, та де N та/або S гетероатоми, крім того, можуть бути окислені до різних ступенів окислення;

R⁶ вибраний з водню, галогену, C₁-C₄-алкілу, галоген-C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-алкокси групи, C₁-C₄-алкіл-сульфонілу, C₁-C₄-алкіл-сульфінілу, C₁-C₄-алкіл-сульфанілу, галоген-C₁-C₄-алкокси групи, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкілу, аміно групи, N-C₁-C₈-алкіл-аміно групи, N, N-ди-C₁-C₈-алкіл-аміно групи;

R⁷ вибраний з водню, галогену, ціано групи, нітро групи, C₁-C₄-алкілу, галоген-C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-алкокси групи, N(R⁸)₂-сульфонілу, C₁-C₄-алкіл-сульфонілу, C₁-C₄-алкіл-сульфоніл-аміно групи, C₁-C₈-алкокси-C₁-C₈-алкілу, аміно групи, N-C₁-C₈-алкіл-аміно групи або N, N-ди-C₁-C₈-алкіл-аміно групи;

або R⁶ та R⁷ разом являють собою CH=CH-CH=CH,

де R⁸ незалежно вибраний з водню, C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-алкокси групи, або два R⁸ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 4-7-членне гетероциклічне кільце, що містить 1-2 гетероатоми, вибрані з N, O, S, які є незаміщеними або заміщеними 1-3 замісниками, вибраними з C₁-C₄-алкілу;

R⁵ незалежно вибраний з H, D, F або C₁-C₂-алкілу;

R³⁰ незалежно вибраний з H, D або F.

Короткий опис малюнків

На фігурі 1 представлені дані порошкової рентгенівської дифрактограми продукту відповідно до прикладу F1, кристалічна безводна форма

На фігурі 2 представлений графік диференційної скануючої калориметрії продукту відповідно до прикладу F1, кристалічна безводна форма

Детальний опис винаходу

Якщо спеціально не зазначено іншого, термін "сполуки відповідно до даного винаходу" відноситься до сполук формули (I) та її підформул, солей сполук, гідратів або сольватів сполук та/або солей, а також до всіх стереоізомерів (включаючи діастереоізомери та енантіомери), таутомерів та ізотопно-мічених сполук (включаючи заміщені дейтерієм). Сполуки відповідно до даного винаходу, крім того, включають поліморфи сполук формули (I) (або її підформул) та їх солей. Коли вказуються сполуки формули (I), це означає, що включені також таутомери та N-оксиди сполук формули (I).

Винахід може бути у більш повній мірі оцінене з посиланням на наступний опис, включаючи наступний словник термінів та підсумкові приклади. Як використовується у даному документі, терміни "що включає", "що містить" та "що має" використовуються тут у їхньому відкритому необмежуючому сенсі.

Таутомери, такі як таутомери кето- та енольної форм, лактам- та лактим-форм, амідної форми та імідної форми кислоти або енамінової форми та імінової форми, можуть бути представлені, наприклад, по групі R¹ сполук формули (I). Азот-вмісні гетероциклічні та гетероарильні залишки можуть утворювати N-оксиди.

Коли використовується множина для позначення сполук, солей та тому подібне, це має на увазі також і однину для позначення сполук, солі або тому подібне.

Загальні терміни, використовувані вище, тут та далі, переважно, мають у контексті їх опису наступні значення, якщо не зазначено іншого:

Як використовується у даному документі, термін "алкіл" відноситься до повністю насиченої розгалуженої, включаючи одне або множину відгалужень, або нерозгалуженої вуглеводневої групи, що містить аж до 20 атомів вуглецю. Якщо не передбачено інше, алкіл відноситься до вуглеводневих груп, що містять від 1 до 16 атомів вуглецю, від 1 до 10 атомів вуглецю, від 1 до 7 атомів вуглецю або від 1 до 4 атомів вуглецю. Показові приклади алкілу включають, але цим

не обмежуються, метил, етил, н-пропіл, ізо-пропіл, н-бутил, втор-бутил, ізо-бутил, трет-бутил, н-пентил, ізопентил, неопентил, н-гексил, 3-метилгексил, 2,2-диметилпентил, 2,3-диметилпентил, н-гептил, н-октил, н-ноніл, н-децил та тому подібне. Звичайно алкільні групи містять 1-7 атомів вуглецю, більш переважно, 1-4 атоми вуглецю.

5 Як використовується у даному документі, термін "галоген-алкіл" відноситься до алкілу, описаного у даному документі, який заміщений однією або декількома групами галогену, описаних у даному документі. Галогеналкіл може являти собою моно-галоген-алкіл, ди-галоген-алкіл або полі-галоген-алкіл, включаючи пер-галоген-алкіл. Моно-галоген-алкіл може містити у алкільній групі один атом йоду, бром, хлору або фтору. Ди-галоген-алкільні та полі-галоген-алкільні групи можуть містити у алкілі два або більше однакових атомів галогену або комбінації різних галогенових груп. Звичайно полі-галоген-алкіл містить аж до 12, або 10, або 8, або 6, або 4, або 3, або 2 галогенових групи. Необмежуючі приклади галоген-алкілу включають фтор-метил, ди-фтор-метил, три-фтор-метил, хлор-метил, ди-хлор-метил, три-хлор-метил, пента-фтор-етил, гепта-фтор-пропіл, ди-фтор-хлор-метил, ди-хлор-фтор-метил, ди-фтор-етил, ди-фтор-пропіл, ди-хлор-етил та дихлор-пропіл. Пер-галоген-алкіл відноситься до алкілу, у якого всі атоми водню замінені на атоми галогену.

20 Як використовується у даному документі, термін "гетероцикліл" або "гетероциклічний" відноситься до від 3- до 7-членного моноциклічного або від 7- до 10-членного насиченого або частково насиченого кільця, або до кільцевої системи, які містять, щонайменше, один гетероатом, вибраний з N, O та S, де N та S, крім того, необов'язково можуть бути окиснені до різних ступенів окислення. "Гетероцикліл" може бути приєднаний по гетероатому або по атому вуглецю. "Гетероцикліл" може включати конденсовані або місткові кільця, а також спіроциклічні кільця.

25 У контексті R^4 , приклади гетероциклів включають оксираніл, азиридиніл, оксетаніл, тіетаніл, ацетитиніл, піролідініл, тетрагідрофураніл, тетрагідротіофеніл, 2,3-дигідрофураніл, 2,5-дигідрофураніл, 2,3-дигідротіофеніл, 1-піролініл, 2-піролініл, 3-піролініл, тетрагідропіраніл, піперидиніл, тетрагідротіопіраніл, морфолініл, тіоморфолініл, оксатіаніл, діоксаніл, піперазиніл, дигідропіраніл, тетрагідропіридиніл, дигідротіопіраніл, азепаніл, тіепаніл та оксепаніл.

30 У контексті R^8 , приклади гетероциклів включають піролініл, піперидиніл, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл, тетрагідропіридиніл та азепаніл.

35 Як використовується у даному документі, термін "гетероарил" або "гетероарильний" відноситься до 4-, 5-, 6- або 7-членного моноциклічного, 7-, 8-, 9-, 10-, 11- або 12-членного біциклічного або 10-, 11-, 12-, 13-, 14- або 15-членного трициклічного ненасиченого кільця або кільцевої системи, що несуть максимально можливу кількість спряжених подвійних зв'язків у кільці(ях), які мають, щонайменше, один гетероатом, вибраний з N, O та S, де N та S, крім того, необов'язково можуть бути окиснені до різних ступенів окислення. "Гетероарил" може бути приєднаний по гетероатому або по атому вуглецю. "Гетероарил" може включати конденсовані або місткові кільця, а також спіроциклічні кільця. Приклади гетероарилу включають фураніл, тіофеніл, піроліл, імідазоліл, піразоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, 1,2,5-оксадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,2,3-оксадіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл, 1,2,5-тіадіазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, 1,2,3-тіадіазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл, 1,2,3-тріазоліл, 1,2,4-тріазоліл, 1,2,5-тріазоліл, піридил, піримідиніл, піразиніл, піридиніл, 1,2,3-тріазиніл, 1,2,4-тріазиніл та 1,3,5-тріазиніл.

45 Як використовується у даному документі, термін "циклоалкіл" відноситься до насиченої або частково ненасиченої моноциклічної, біциклічної або трициклічної вуглеводневої групи, що складається з 3-12 атомів вуглецю. Якщо не передбачено інше, циклоалкіл відноситься до циклічних вуглеводневих груп, що містять від 3 до 10 кільцевих атомів вуглецю або від 3 до 7 кільцевих атомів вуглецю. Приклади біциклічних вуглеводневих груп включають октагідроінденіл, декагідронафтил. Приклади трициклічних вуглеводневих груп включають біцикло[2,1,1]гексил, біцикло[2,2,1]гептил, біцикло[2,2,1]гептеніл, 6,6-диметилбіцикло[3,1,1]гептил, 2,6,6-триметилбіцикло[3,1,1]гептил, біцикло[2,2,2]октил. Приклади тетрациклічної вуглеводневої групи включають адамантил.

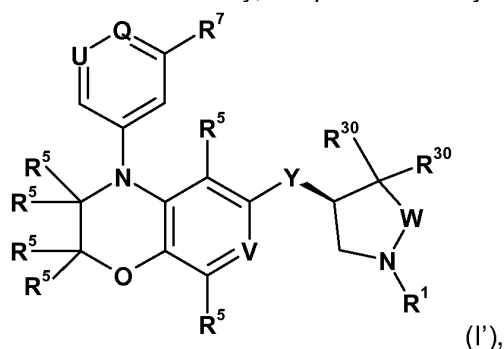
Як використовується у даному документі, термін "окси" відноситься до -O-приєднаної групи.

Як використовується у даному документі, термін "карбокси" або "карбоксил" являє собою -COOH.

55 Як використовується у даному документі, всі замісники описані таким чином, щоб показати порядок розташування функціональної(их) групи(груп), з яких вони складаються. Функціональні групи описані у даному документі вище.

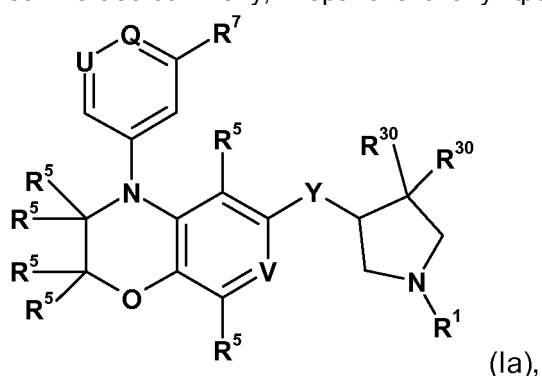
60 У даному документі описані різні перераховані варіанти винаходу. Слід мати на увазі, що ознаки, приведені конкретно у кожному з варіантів винаходу, можуть бути об'єднані з іншими конкретними ознаками, щоб забезпечити додаткові варіанти відповідно до даного винаходу.

У одному варіанті здійснення винахід відноситься до сполуки формули (I) та/або її фармацевтично прийнятної солі та/або сольовату, вибраної зі сполук формули (I''):



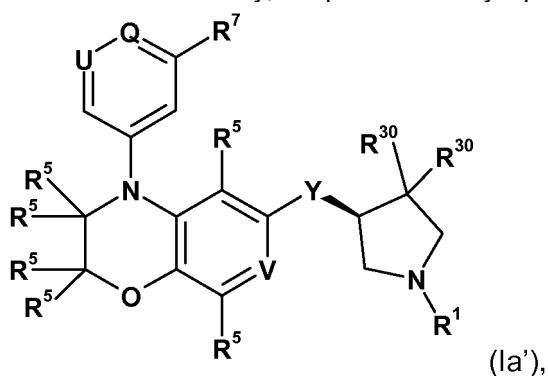
де R^1 , R^5 , R^7 , R^{30} , Y, V, W, U та Q приймають значення, визначені вище.

5 У одному варіанті здійснення винахід відноситься до сполуки формули (I) та/або її фармацевтично прийнятної солі та/або сольовату, вибраної зі сполук формули (Ia):



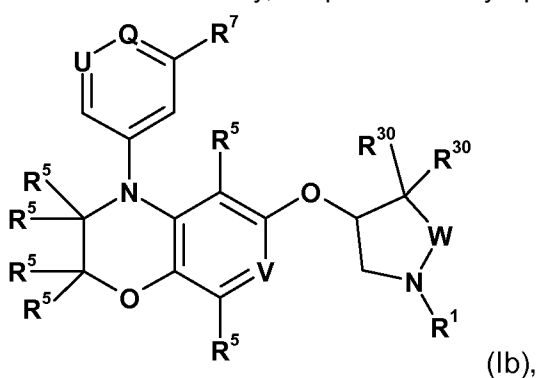
де R^1 , R^5 , R^7 , R^{30} , Y, V, U та Q приймають значення, визначені вище.

10 У одному варіанті здійснення винахід відноситься до сполуки формули (I) та/або її фармацевтично прийнятної солі та/або сольовату, вибраної зі сполук формули (Ia'):



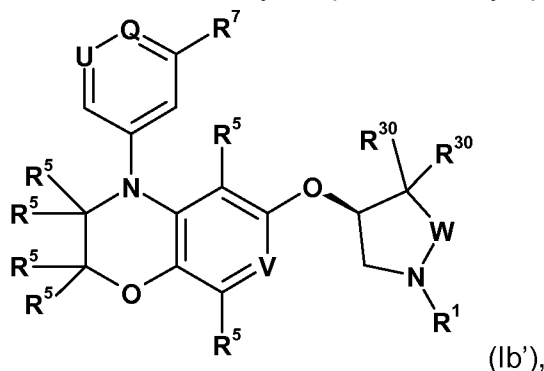
де R^1 , R^5 , R^7 , R^{30} , Y, V, U та Q приймають значення, визначені вище.

У іншому варіанті здійснення винахід відноситься до сполуки формули (I) та/або її фармацевтично прийнятної солі та/або сольовату, вибраної зі сполук формули (Ib):



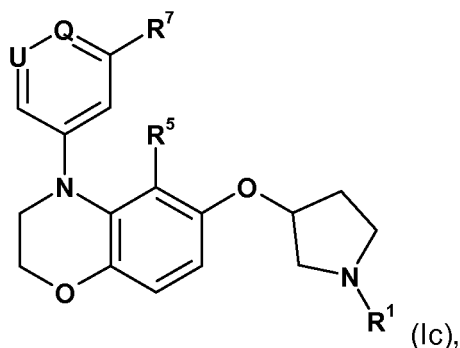
де R^1 , R^5 , R^7 , R^{30} , V, W, U та Q приймають значення, визначені вище.

У іншому варіанті здійснення винахід відноситься до сполуки формули (I) та/або її фармацевтично прийнятної солі та/або сольовату, вибраної зі сполук формули (Ib''):



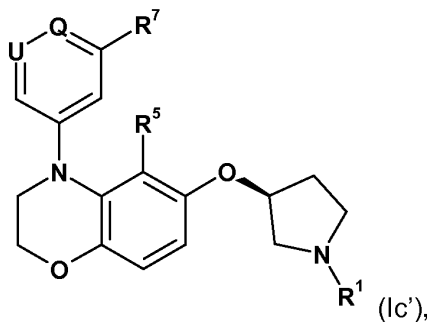
5 де R^1 , R^5 , R^7 , R^{30} , V, W, U та Q приймають значення, визначені вище.

У іншому варіанті здійснення винахід відноситься до сполуки формули (I) та/або її фармацевтично прийнятної солі та/або сольовату, вибраної зі сполук формули (Ic):



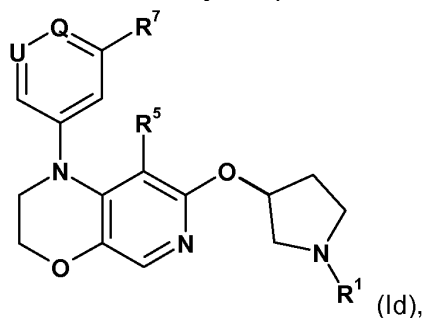
де R^1 , R^5 , R^7 , U та Q приймають значення, визначені вище.

10 У іншому варіанті здійснення винахід відноситься до сполуки формули (I) та/або її фармацевтично прийнятної солі та/або сольовату, вибраної зі сполук формули (Ic''):



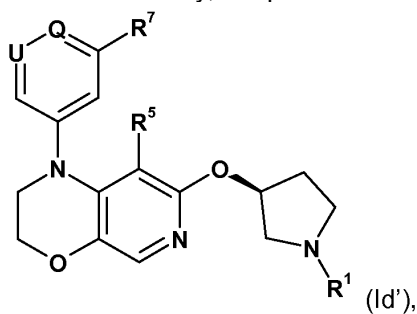
де R^1 , R^5 , R^7 , U та Q приймають значення, визначені вище.

15 У іншому варіанті здійснення винахід відноситься до сполуки формули (I) та/або її фармацевтично прийнятної солі та/або сольовату, вибраної зі сполук формули (Id):



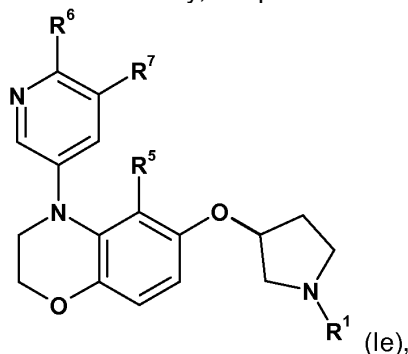
де R^1 , R^5 , R^7 , U та Q приймають значення, визначені вище.

У іншому варіанті здійснення винахід відноситься до сполуки формули (I) та/або її фармацевтично прийнятної солі та/або сольвату, вибраної зі сполук формули (Id''):



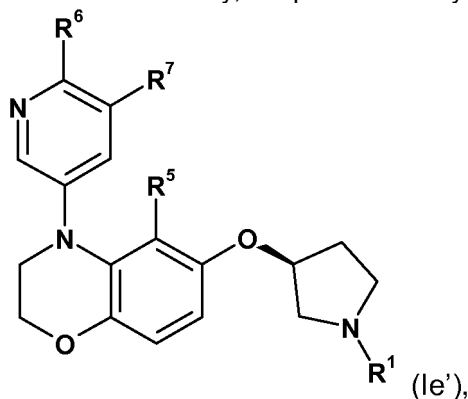
де R^1 , R^5 , R^7 , U та Q приймають значення, визначені вище.

5 У іншому варіанті здійснення винахід відноситься до сполуки формули (I) та/або її фармацевтично прийнятної солі та/або сольвату, вибраної зі сполук формули (Ie):



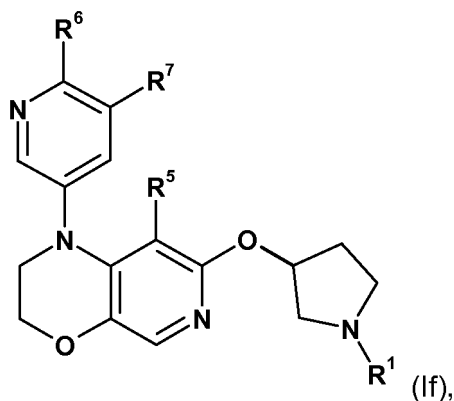
де R^1 , R^5 , R^6 та R^7 приймають значення, визначені вище.

10 У іншому варіанті здійснення винахід відноситься до сполуки формули (I) та/або її фармацевтично прийнятної солі та/або сольвату, вибраної зі сполук формули (Ie''):



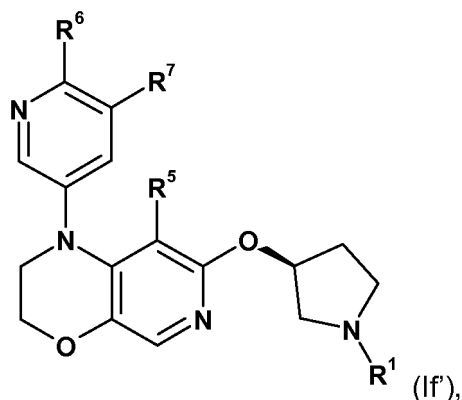
де R^1 , R^5 , R^6 та R^7 приймають значення, визначені вище.

У іншому варіанті здійснення винахід відноситься до сполуки формули (I) та/або її фармацевтично прийнятної солі та/або сольвату, вибраної зі сполук формули (If):



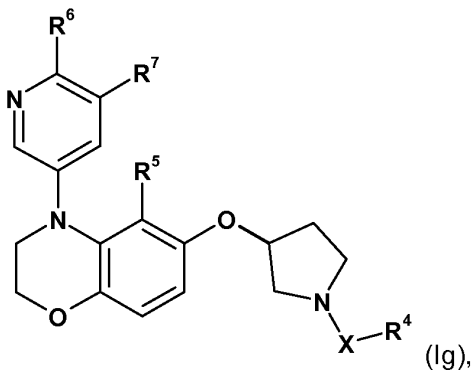
де R^1 , R^5 , R^6 та R^7 приймають значення, визначені вище.

У іншому варіанті здійснення винахід відноситься до сполуки формули (I) та/або її фармацевтично прийнятної солі та/або сольвату, вибраної зі сполук формули (If''):



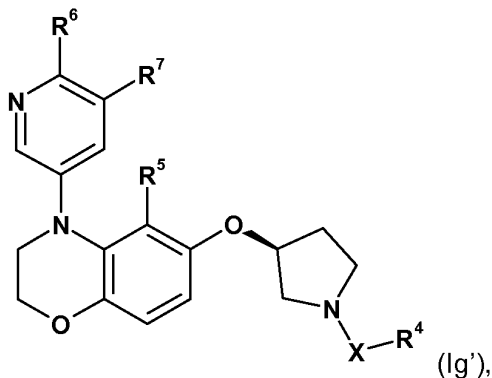
5 де R^1 , R^5 , R^6 та R^7 приймають значення, визначені вище.

У іншому варіанті здійснення винахід відноситься до сполуки формули (I) та/або її фармацевтично прийнятної солі та/або сольвату, вибраної зі сполук формули (Ig):



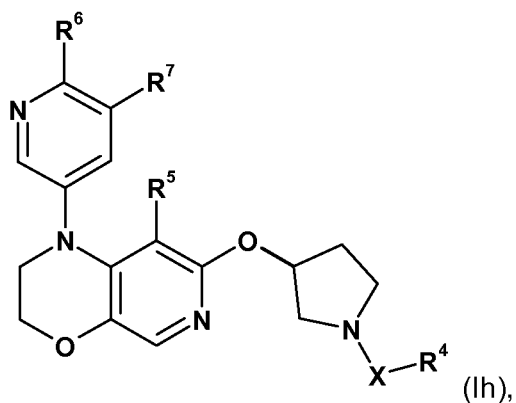
де X , R^4 , R^5 , R^6 та R^7 приймають значення, визначені вище.

10 У іншому варіанті здійснення винахід відноситься до сполуки формули (I) та/або її фармацевтично прийнятної солі та/або сольвату, вибраної зі сполук формули (Ig'):



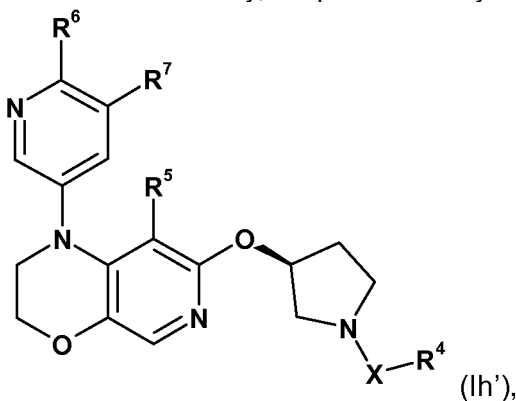
де X , R^4 , R^5 , R^6 та R^7 приймають значення, визначені вище.

15 У іншому варіанті здійснення винахід відноситься до сполуки формули (I) та/або її фармацевтично прийнятної солі та/або сольвату, вибраної зі сполук формули (Ih):



де X , R^4 , R^5 , R^6 та R^7 приймають значення, визначені вище.

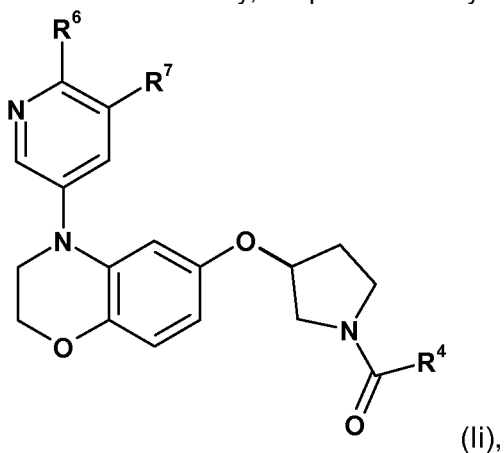
У іншому варіанті здійснення винахід відноситься до сполуки формули (I) та/або її фармацевтично прийнятної солі та/або сольвату, вибраної зі сполук формули (Ih''):



5

де X , R^4 , R^5 , R^6 та R^7 приймають значення, визначені вище.

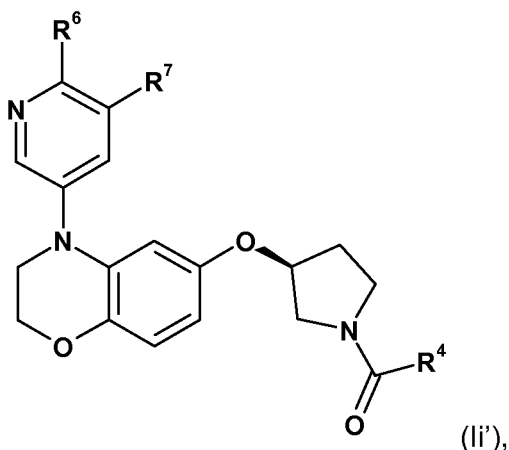
У іншому варіанті здійснення винахід відноситься до сполуки формули (I) та/або її фармацевтично прийнятної солі та/або сольвату, вибраної зі сполук формули (Ii):



10

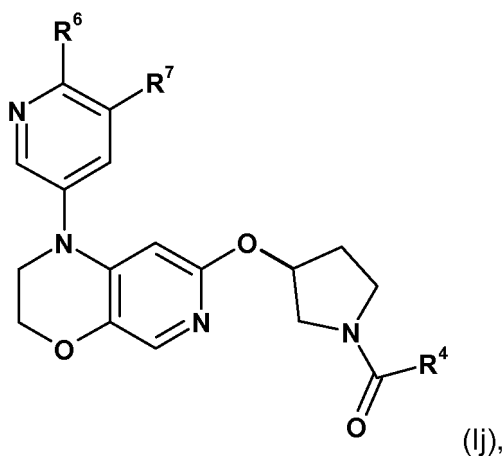
де R^4 , R^5 , R^6 та R^7 приймають значення, визначені вище.

У іншому варіанті здійснення винахід відноситься до сполуки формули (I) та/або її фармацевтично прийнятної солі та/або сольвату, вибраної зі сполук формули (Ii''):



де R^4 , R^5 , R^6 та R^7 приймають значення, визначені вище.

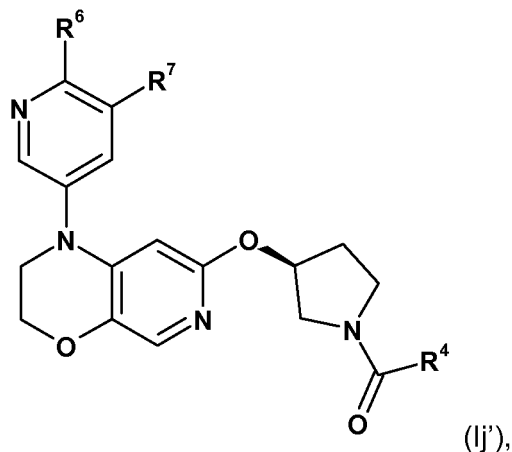
У іншому варіанті здійснення винахід відноситься до сполуки формули (I) та/або її фармацевтично прийнятної солі та/або сольвату, вибраної зі сполук формули (Ij):



5

де R^4 , R^5 , R^6 та R^7 приймають значення, визначені вище.

У іншому варіанті здійснення винахід відноситься до сполуки формули (I) та/або її фармацевтично прийнятної солі та/або сольвату, вибраної зі сполук формули (Ij''):



10

де R^4 , R^5 , R^6 та R^7 приймають значення, визначені вище.

У іншому варіанті здійснення винахід відноситься до сполуки формул (I), (I'), (Ia), (Ia''), (Ib), (Ib''), (Ic), (Ic''), (Id), (Id''), (Ie), (Ie''), (If), (If''), (Ig), (Ig''), (Ih), (Ih''), (Ii), (Ii''), (Ij) або (Ij'') та/або її фармацевтично прийнятної солі та/або сольвату, де

15

R^4 вибраний з C_1 - C_8 -алкілу, гідрокси- C_1 - C_8 -алкілу, C_1 - C_8 -алкокси- C_1 - C_8 -алкілу, ціано- C_1 - C_8 -алкілу, N, N-ди- C_1 - C_4 -алкіл-аміно- C_1 - C_8 -алкілу, C_1 - C_4 -алкіл-сульфоніл- C_1 - C_8 -алкілу, фенолу, гетероциклілу, гетероцикліл- C_1 - C_8 -алкілу, C_3 - C_{12} -циклоалкілу, гетероарила, гетероарил- C_1 - C_8 -алкілу, C_1 - C_8 -алкокси групи, де C_1 - C_8 -алкіл у N- C_1 - C_8 -алкіл-аміно групі та у N, N-ди- C_1 - C_8 -алкіл-

аміно групі може бути незаміщеним або заміщеним галогеном, гідрокси групою або C_1 - C_4 -алкокси групою,

де C_3 - C_{12} -циклоалкіл у C_3 - C_{12} -циклоалкілі та у C_3 - C_{12} -циклоалкіл- C_1 - C_8 -алкілі може бути незаміщеним або заміщеним галогеном, гідрокси групою або C_1 - C_4 -алкокси групою;

5 де "гетероцикліл" являє собою від 3- до 7-членну насичену або частково ненасичену моноциклічну кільцеву систему, що містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з N, O або S, які є незаміщеними або заміщеними 1-5 замісниками, вибраними з оксо групи, галогену, C_1 - C_8 -алкілу, галоген- C_1 - C_8 -алкілу, гідрокси- C_1 - C_8 -алкілу, гідроксиду, C_1 - C_8 -алкокси групи, C_1 - C_8 -алкокси- C_1 - C_8 -алкілу, аміно групи, N- C_1 - C_8 -алкіл-аміно групи, N, N-ди- C_1 - C_8 -алкіл-аміно групи, C_1 - C_8 -алкіл-карбонілу, галоген- C_1 - C_8 -алкіл-карбонілу, гідрокси- C_1 - C_8 -алкіл-карбонілу або C_1 - C_8 -алкокси- C_1 - C_8 -алкіл-карбонілу; де "гетероцикліл" може бути приєднаний по гетероатому або по атому вуглецю, та де N та/або S гетероатоми, крім того, можуть бути окислені до різних ступенів окислення,

15 де "гетероарил" являє собою від 3- до 7-членну повністю ненасичену моноциклічну кільцеву систему, що містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з N, O або S, або піразоло[1,5-a]піримідин або імідазо[2,1-b]тіазол, кожен з яких є незаміщеним або заміщеним 1-5 замісниками, вибраними з галогену, C_1 - C_8 -алкілу, галоген- C_1 - C_8 -алкілу, гідрокси- C_1 - C_8 -алкілу, гідроксиду, C_1 - C_8 -алкокси групи, C_1 - C_8 -алкокси- C_1 - C_8 -алкілу, аміно групи, N- C_1 - C_8 -алкіл-аміно групи, N, N-ди- C_1 - C_8 -алкіл-аміно групи, C_1 - C_8 -алкіл-карбонілу, галоген- C_1 - C_8 -алкіл-карбонілу, гідрокси- C_1 - C_8 -алкіл-карбонілу або C_1 - C_8 -алкокси- C_1 - C_8 -алкіл-карбонілу; де "гетероарил" може бути приєднаний по гетероатому або по атому вуглецю, та де N та/або S гетероатоми, крім того, можуть бути окислені до різних ступенів окислення.

У іншому варіанті здійснення винахід відноситься до сполуки формули (I), (I'), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib') (Ic), (Ic'), (Id), (Id'), (Ie), (Ie'), (If), (If'), (Ig), (Ig'), (Ih), (Ih'), (Ii), (Ii'), (Ij) або (Ij') та/або її фармацевтично прийнятної солі та/або сольвату, де

25 R^4 вибраний з C_1 - C_8 -алкілу, гідрокси- C_1 - C_8 -алкілу, C_1 - C_8 -алкокси- C_1 - C_8 -алкілу, ціано- C_1 - C_8 -алкілу, N, N-ди- C_1 - C_4 -алкіл-аміно- C_1 - C_8 -алкілу, C_1 - C_4 -алкіл-сульфоніл- C_1 - C_8 -алкілу, фенілу, гетероциклілу, гетероцикліл- C_1 - C_8 -алкілу, C_3 - C_{12} -циклоалкілу, гетероарилу, гетероарил- C_1 - C_8 -алкілу, C_1 - C_8 -алкокси групи, де C_1 - C_8 -алкіл у N- C_1 - C_8 -алкіл-аміно групі та у N, N-ди- C_1 - C_8 -алкіл-аміно групі може бути незаміщеним або заміщеним галогеном, гідрокси групою або C_1 - C_4 -алкокси групою,

де C_3 - C_{12} -циклоалкіл у C_3 - C_{12} -циклоалкілі та у C_3 - C_{12} -циклоалкіл- C_1 - C_8 -алкілі може бути незаміщеним або заміщеним галогеном, гідрокси групою або C_1 - C_4 -алкокси групою;

35 де "гетероцикліл" вибраний з піролідинілу, тетрагідрофуранілу, тетрагідротіофенілу, тетрагідропіранілу, піперидинілу, тетрагідротіопіранілу, морфолінілу, діоксанілу або дигідропіранілу, кожен з яких є незаміщеним або заміщеним 1-3 замісниками, вибраними з оксо групи, C_1 - C_8 -алкілу або C_1 - C_8 -алкіл-карбонілу; де "гетероцикліл" може бути приєднаний по гетероатому або по атому вуглецю, та де N та/або S гетероатоми, крім того, можуть бути окислені до різних ступенів окислення,

40 де "гетероарил" вибраний з імідазолілу, піразолілу, тіазолілу, оксазолілу, 1,2,5-оксадіазолілу, 1,3,4-оксадіазолілу, піридилу, піримідинілу, піразинілу, піразоло[1,5-a]піримідину або імідазо[2,1-b]тіазолу, кожен з яких є незаміщеним або заміщеним 1-3 замісниками, вибраними з C_1 - C_8 -алкілу, гідроксиду або аміно групи; де "гетероарил" може бути приєднаний по гетероатому або по атому вуглецю, та де N та/або S гетероатоми, крім того, можуть бути окислені до різних ступенів окислення.

У іншому варіанті здійснення винахід відноситься до сполуки формули (I), (I'), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib') (Ic), (Ic'), (Id), (Id'), (Ie), (Ie'), (If), (If'), (Ig), (Ig'), (Ih), (Ih'), (Ii), (Ii'), (Ij) або (Ij') та/або її фармацевтично прийнятної солі та/або сольвату, де

50 R^6 вибраний з галогену, C_1 - C_4 -алкокси групи, C_1 - C_4 -алкіл-сульфонілу або галоген- C_1 - C_4 -алкокси групи.

У іншому варіанті здійснення винахід відноситься до сполуки формули (I), (I'), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib') (Ic), (Ic'), (Id), (Id'), (Ie), (Ie'), (If), (If'), (Ig), (Ig'), (Ih), (Ih'), (Ii), (Ii'), (Ij) або (Ij') та/або її фармацевтично прийнятної солі та/або сольвату, де

55 R^7 вибраний з водню, галогену, ціано групи, C_1 - C_4 -алкілу, галоген- C_1 - C_4 -алкілу або C_1 - C_4 -алкокси групи.

У іншому варіанті здійснення винахід відноситься до сполуки формули (I), (I'), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib') (Ic), (Ic'), (Id), (Id'), (Ie), (Ie'), (If), (If'), (Ig), (Ig'), (Ih), (Ih'), (Ii), (Ii'), (Ij) або (Ij') та/або її фармацевтично прийнятної солі та/або сольвату, де

60 R^4 вибраний з C_1 - C_8 -алкілу, гідрокси- C_1 - C_8 -алкілу, C_1 - C_8 -алкокси- C_1 - C_8 -алкілу, ціано- C_1 - C_8 -алкілу, N, N-ди- C_1 - C_4 -алкіл-аміно- C_1 - C_8 -алкілу, C_1 - C_4 -алкіл-сульфоніл- C_1 - C_8 -алкілу, фенілу,

гетероциклілу, гетероцикліл-С₁-С₈-алкілу, С₃-С₁₂-циклоалкілу, гетероарилу, гетероарил-С₁-С₈-алкілу, С₁-С₈-алкокси групи, де С₁-С₈-алкіл у N-С₁-С₈-алкіл-аміно групі та у N, N-ди-С₁-С₈-алкіл-аміно групі може бути незаміщеним або заміщеним галогеном, гідрокси групою або С₁-С₄-алкокси групою,

5 де С₃-С₁₂-циклоалкіл у С₃-С₁₂-циклоалкілі та у С₃-С₁₂-циклоалкіл-С₁-С₈-алкілі може бути незаміщеним або заміщеним галогеном, гідрокси групою або С₁-С₄-алкокси групою;

де "гетероцикліл" являє собою від 3- до 7-членну насичену або частково ненасичену моноциклічну кільцеву систему, що містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з N, O або S, які є незаміщеними або заміщеними 1-5 замісниками, вибраними з оксо групи, галогену, С₁-С₈-алкілу, 10 галоген-С₁-С₈-алкілу, гідрокси-С₁-С₈-алкілу, гідроксилу, С₁-С₈-алкокси групи, С₁-С₈-алкокси-С₁-С₈-алкілу, аміно групи, N-С₁-С₈-алкіл-аміно групи, N, N-ди-С₁-С₈-алкіл-аміно групи, С₁-С₈-алкіл-карбонілу, галоген-С₁-С₈-алкіл-карбонілу, гідрокси-С₁-С₈-алкіл-карбонілу або С₁-С₈-алкокси-С₁-С₈-алкіл-карбонілу; де "гетероцикліл" може бути приєднаний по гетероатому або по атому вуглецю, та де N та/або S гетероатоми, крім того, можуть бути окислені до різних ступенів окислення,

15 де "гетероарил" являє собою від 3- до 7-членну повністю ненасичену моноциклічну кільцеву систему, що містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з N, O або S, або піразоло[1,5-а]піримідин або імідазо[2,1-б]тіазол, кожен з яких є незаміщеним або заміщеним 1-5 замісниками, вибраними з галогену, С₁-С₈-алкілу, галоген-С₁-С₈-алкілу, гідрокси-С₁-С₈-алкілу, гідроксилу, С₁- 20 С₈-алкокси групи, С₁-С₈-алкокси-С₁-С₈-алкілу, аміно групи, N-С₁-С₈-алкіл-аміно групи, N, N-ди-С₁-С₈-алкіл-аміно групи, С₁-С₈-алкіл-карбонілу, галоген-С₁-С₈-алкіл-карбонілу, гідрокси-С₁-С₈-алкіл-карбонілу або С₁-С₈-алкокси-С₁-С₈-алкіл-карбонілу; де "гетероарил" може бути приєднаний по гетероатому або по атому вуглецю, та де N та/або S гетероатоми, крім того, можуть бути окислені до різних ступенів окислення;

25 та R⁶ вибраний з галогену, С₁-С₄-алкокси групи, С₁-С₄-алкіл-сульфонілу або галоген-С₁-С₄-алкокси групи.

У іншому варіанті здійснення винахід відноситься до сполуки формули (I), (I'), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib') (Ic), (Ic'), (Id), (Id'), (Ie), (Ie'), (If), (If'), (Ig), (Ig'), (Ih), (Ih'), (Ii), (Ii'), (Ij) або (Ij') та/або її фармацевтично прийнятної солі та/або сольвату, де

30 R⁴ вибраний з С₁-С₈-алкілу, гідрокси-С₁-С₈-алкілу, С₁-С₈-алкокси-С₁-С₈-алкілу, ціано-С₁-С₈-алкілу, N, N-ди-С₁-С₄-алкіл-аміно-С₁-С₈-алкілу, С₁-С₄-алкіл-сульфоніл-С₁-С₈-алкілу, фенілу, гетероциклілу, гетероцикліл-С₁-С₈-алкілу, С₃-С₁₂-циклоалкілу, гетероарилу, гетероарил-С₁-С₈-алкілу, С₁-С₈-алкокси групи, де С₁-С₈-алкіл у N-С₁-С₈-алкіл-аміно та у N, N-ди-С₁-С₈-алкіл-аміно групі може бути незаміщеним або заміщеним галогеном, гідрокси групою або С₁-С₄-алкокси 35 групою,

де С₃-С₁₂-циклоалкіл у С₃-С₁₂-циклоалкілі та у С₃-С₁₂-циклоалкіл-С₁-С₈-алкілі може бути незаміщеним або заміщеним галогеном, гідрокси групою або С₁-С₄-алкокси групою;

де "гетероцикліл" являє собою від 3- до 7-членну насичену або частково ненасичену моноциклічну кільцеву систему, що містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з N, O або S, які є незаміщеними або заміщеними 1-5 замісниками, вибраними з оксо групи, галогену, С₁-С₈-алкілу, 40 галоген-С₁-С₈-алкілу, гідрокси-С₁-С₈-алкілу, гідроксилу, С₁-С₈-алкокси групи, С₁-С₈-алкокси-С₁-С₈-алкілу, аміно групи, N-С₁-С₈-алкіл-аміно групи, N, N-ди-С₁-С₈-алкіл-аміно групи, С₁-С₈-алкіл-карбонілу, галоген-С₁-С₈-алкіл-карбонілу, гідрокси-С₁-С₈-алкіл-карбонілу або С₁-С₈-алкокси-С₁-С₈-алкіл-карбонілу; де "гетероцикліл" може бути приєднаний по гетероатому або по атому вуглецю, та де N та/або S гетероатоми, крім того, можуть бути окислені до різних ступенів окислення,

45 де "гетероарил" являє собою від 3- до 7-членну повністю ненасичену моноциклічну кільцеву систему, що містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з N, O або S, або піразоло[1,5-а]піримідин або імідазо[2,1-б]тіазол, кожен з яких є незаміщеним або заміщеним 1-5 замісниками, вибраними з галогену, С₁-С₈-алкілу, галоген-С₁-С₈-алкілу, гідрокси-С₁-С₈-алкілу, гідроксилу, С₁- 50 С₈-алкокси групи, С₁-С₈-алкокси-С₁-С₈-алкілу, аміно групи, N-С₁-С₈-алкіл-аміно групи, N, N-ди-С₁-С₈-алкіл-аміно групи, С₁-С₈-алкіл-карбонілу, галоген-С₁-С₈-алкіл-карбонілу, гідрокси-С₁-С₈-алкіл-карбонілу або С₁-С₈-алкокси-С₁-С₈-алкіл-карбонілу; де "гетероарил" може бути приєднаний по гетероатому або по атому вуглецю, та де N та/або S гетероатоми, крім того, можуть бути окислені до різних ступенів окислення;

55 та R⁷ вибраний з водню, галогену, ціано групи, С₁-С₄-алкілу, галоген-С₁-С₄-алкілу або С₁-С₄-алкокси групи.

У іншому варіанті здійснення винахід відноситься до сполуки формули (I), (I'), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib') (Ic), (Ic'), (Id), (Id'), (Ie), (Ie'), (If), (If'), (Ig), (Ig'), (Ih), (Ih'), (Ii), (Ii'), (Ij) або (Ij') та/або її 60 фармацевтично прийнятної солі та/або сольвату, де

R^4 вибраний з C_1 - C_8 -алкілу, гідрокси- C_1 - C_8 -алкілу, C_1 - C_8 -алкокси- C_1 - C_8 -алкілу, ціано- C_1 - C_8 -алкілу, N, N-ди- C_1 - C_4 -алкіл-аміно- C_1 - C_8 -алкілу, C_1 - C_4 -алкіл-сульфоніл- C_1 - C_8 -алкілу, фенілу, гетероциклілу, гетероцикліл- C_1 - C_8 -алкілу, C_3 - C_{12} -циклоалкілу, гетероарилу, гетероарил- C_1 - C_8 -алкілу, C_1 - C_8 -алкокси групи, де C_1 - C_8 -алкіл у N- C_1 - C_8 -алкіл-аміно та у N, N-ди- C_1 - C_8 -алкіл-аміно групі може бути незаміщеним або заміщеним галогеном, гідрокси групою або C_1 - C_4 -алкокси групою,

де C_3 - C_{12} -циклоалкіл у C_3 - C_{12} -циклоалкілі та у C_3 - C_{12} -циклоалкіл- C_1 - C_8 -алкілі може бути незаміщеним або заміщеним галогеном, гідрокси групою або C_1 - C_4 -алкокси групою;

де "гетероцикліл" являє собою від 3- до 7-членну насичену або частково ненасичену моноциклічну кільцеву систему, що містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з N, O або S, які є незаміщеними або заміщеними 1-5 замісниками, вибраними з оксо групи, галогену, C_1 - C_8 -алкілу, галоген- C_1 - C_8 -алкілу, гідрокси- C_1 - C_8 -алкілу, гідроксилу, C_1 - C_8 -алкокси групи, C_1 - C_8 -алкокси- C_1 - C_8 -алкілу, аміно групи, N- C_1 - C_8 -алкіл-аміно групи, N, N-ди- C_1 - C_8 -алкіл-аміно групи, C_1 - C_8 -алкіл-карбонілу, галоген- C_1 - C_8 -алкіл-карбонілу, гідрокси- C_1 - C_8 -алкіл-карбонілу або C_1 - C_8 -алкокси- C_1 - C_8 -алкіл-карбонілу; де "гетероцикліл" може бути приєднаний по гетероатому або по атому вуглецю, та де N та/або S гетероатоми, крім того, можуть бути окислені до різних ступенів окислення,

де "гетероарил" являє собою від 3- до 7-членну повністю ненасичену моноциклічну кільцеву систему, що містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з N, O або S, або піразоло[1,5-a]піримідин або імідазо[2,1-b]тіазол, кожен з яких є незаміщеним або заміщеним 1-5 замісниками, вибраними з галогену, C_1 - C_8 -алкілу, галоген- C_1 - C_8 -алкілу, гідрокси- C_1 - C_8 -алкілу, гідроксилу, C_1 - C_8 -алкокси групи, C_1 - C_8 -алкокси- C_1 - C_8 -алкілу, аміно групи, N- C_1 - C_8 -алкіл-аміно групи, N, N-ди- C_1 - C_8 -алкіл-аміно групи, C_1 - C_8 -алкіл-карбонілу, галоген- C_1 - C_8 -алкіл-карбонілу, гідрокси- C_1 - C_8 -алкіл-карбонілу або C_1 - C_8 -алкокси- C_1 - C_8 -алкіл-карбонілу; де "гетероарил" може бути приєднаний по гетероатому або по атому вуглецю, та де N та/або S гетероатоми, крім того, можуть бути окислені до різних ступенів окислення;

R^6 вибраний з галогену, C_1 - C_4 -алкокси групи, C_1 - C_4 -алкіл-сульфонілу або галоген- C_1 - C_4 -алкокси групи,

та R^7 вибраний з водню, галогену, ціано групи, C_1 - C_4 -алкілу, галоген- C_1 - C_4 -алкілу або C_1 - C_4 -алкокси групи.

У іншому варіанті здійснення винаходу окремі сполуки у відповідності з винаходом представлені у розділі приклади далі.

Як використовується у даному документі, термін "оптичний ізомер" або "стереоізомер" відноситься до будь-якої з різних стереоізомерних конфігурацій, які можуть існувати для даної сполуки відповідно до даного винаходу, та включає геометричні ізомери. Зрозуміло, що замісник може бути приєднаний до хірального центру атому вуглецю. Термін "хіральний" відноситься до молекул, які мають властивість не-накладаності на свого дзеркального партнера, у той час як термін "ахіральний" відноситься до молекул, які є накладаними на свого дзеркального партнера. Таким чином, винахід включає енантіомери, діастереомери або рацемати сполуки. "Енантіомери" являють собою пару стереоізомерів, які не є дзеркальним відображенням один іншого. Суміш 1:1 пари енантіомерів являє собою "рацемічну" суміш. Термін використовується для позначення рацемічної суміші, де це можливо. "Діастереоізомери" являють собою стереоізомери, які містять, щонайменше, два асиметричні атоми, але які не є дзеркальними відображеннями один іншого. Абсолютна стереохімія визначається, коли сполука являє собою чистий енантіомер, тоді стереохімія на кожному хіральному атомі вуглецю може бути або R, або S. Розділені сполуки, абсолютна конфігурація яких невідома, можуть бути позначені (+) або (-), в залежності від напрямку (право- або лівообертальні), у якому вони повертають площину поляризованого світла при довжині хвилі D-лінії натрію. Деякі сполуки, описані у даному документі, містять один або декілька асиметричних центрів або осей та можуть, таким чином, утворювати енантіомери, діастереомери та інші стереоізомерні форми, які можуть бути визначені у термінах абсолютної стереохімії як (R)- або (S)-.

Залежно від вибору вихідних речовин та способів сполуки можуть бути представлені у вигляді окремих можливих ізомерів або у вигляді їх сумішей, наприклад, у вигляді чистих оптичних ізомерів або у вигляді сумішей ізомерів, таких як рацемати та діастереоізомерні суміші, залежно від числа асиметричних атомів вуглецю. Даний винахід має на увазі включення всіх таких можливих ізомерів, включаючи рацемічні суміші, діастереомерні суміші та оптично чисті форми. Оптично активні (R)- та (S)-ізомери можуть бути отримані з використанням хіральних синтонів або хіральних реагентів, або розділені з використанням загальновідомих методів. Якщо сполука містить подвійний зв'язок, замісник може мати E або Z конфігурацію.

Якщо сполука містить дизаміщений циклоалкіл, тоді циклоалкільний замісник може мати цис- або транс-конфігурацію. Передбачається, що також включені всі таутомерні форми.

Як використовується у даному документі, терміни "сіль" або "солі" відносяться до кислотно-адитивних солей або основно-адитивних солей сполук відповідно до винаходу. "Солі" включають, зокрема, "фармацевтично прийнятні солі". Термін "фармацевтично прийнятні солі" відноситься до солей, які зберігають біологічну ефективність та властивості сполук відповідно до винаходу, та які звичайно не є біологічно або іншим способом небажаними. У багатьох випадках сполуки відповідно до даного винаходу можуть утворювати солі з кислотою та/або основою завдяки наявності аміно та/або карбоксильної груп або подібних їм груп.

Фармацевтично прийнятні кислотно-адитивні солі можуть бути утворені з неорганічними кислотами та органічними кислотами, наприклад, такі солі як ацетат, аспартат, бензоат, безилат, бромід/гідробромід, бікарбонат/карбонат, бісульфат/сульфат, камфорсульфонат, хлорид/гідрохлорид, хлортеофілонат, цитрат, етандисульфат, фумарат, глюцептат, глюконат, глюкуронат, гіпурат, гідройодид/йодид, ізетіонат, лактат, лактобіонат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, манделат, мезилат, метилсульфат, нафтоат, напсилат, нікотинат, нітрат, октадеканоат, олеат, оксалат, пальмітат, памоат, фосфат/гідрофосфат/дигідрофосфат, полігалактуронат, пропіонат, стеарат, сукцинат, сульфосаліцилат, тартрат, тозилат та трифторацетат.

Неорганічні кислоти, з якими можуть бути утворені солі, включають, наприклад, хлористоводневу кислоту, бромистоводневу кислоту, сірчану кислоту, азотну кислоту, фосфорну кислоту та тому подібне.

Органічні кислоти, з якими можуть бути утворені солі, включають, наприклад, оцтову кислоту, пропіонову кислоту, гліколеву кислоту, щавлеву кислоту, малеїнову кислоту, малонову кислоту, бурштинову кислоту, фумарову кислоту, піровиноградну кислоту, лимонну кислоту, бензойну кислоту, мигдальну кислоту, метансульфонову кислоту, етансульфонову кислоту, толуолсульфонову кислоту, сульфосаліцилову кислоту та тому подібне. Фармацевтично прийнятні основно-адитивні солі можуть бути утворені з неорганічними та органічними основами.

Неорганічні основи, з якими можуть бути утворені солі, включають, наприклад, солі амонію та металів з колонок I-XII періодичної таблиці. У деяких варіантах здійснення винаходу солі отримують з натрієм, калієм, амонієм, кальцієм, магнієм, залізом, сріблом, цинком та міддю; особливо підходящі солі включають солі амонію, калію, натрію, кальцію та магнію.

Органічні основи, з якими можуть бути утворені солі, включають, наприклад, первинні, вторинні та третинні аміни, заміщені аміни, включаючи природні заміщені аміни, циклічні аміни, основні іонообмінні смоли та тому подібне. Деякі органічні аміни включають ізопропіламін, бензатин, холінат, діетаноламін, діетиламін, лізин, меглумін, піперазин та трометамін.

Фармацевтично прийнятні солі відповідно до даного винаходу можуть бути синтезовані за допомогою основної або кислотної групи за загальновідомими хімічними способами. Звичайно такі солі можуть бути отримані шляхом взаємодії вільних кислотних форм зазначених сполук із стехіометричною кількістю підходящої основи (такої як гідроксид, карбонат, бікарбонат Na, Ca, Mg або K або тому подібне) або шляхом взаємодії вільних основних форм зазначених сполук із стехіометричною кількістю підходящих кислот. Такі реакції звичайно проводять або у воді, або у органічному розчиннику, або у суміші обох. Звичайно бажаним є застосування неводного середовища, такого як ефір, етилацетат, етанол, ізопропанол або ацетонітрил, як зручніше. Перелік додаткових підходящих солей можна знайти, наприклад, у огляді "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); та у настанові "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

Будь-яка формула, представлена у даному документі, призначена для представлення немічених форм, а також мічених ізотопами форм сполук. Ізотопно-мічені сполуки мають структури, представлені формулами, наведеними у даному документі, за винятком того, що один або декілька атомів замінені на атом, що має вибрану атомну масу або масове число. Приклади ізотопів, які можуть бути введені у сполуки відповідно до винаходу, включають ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, фтору та хлору, такі як ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I , відповідно. Винахід включає різні ізотопно-мічені сполуки, описані у даному документі, наприклад, такі, у яких є радіоактивні ізотопи, такі як ^3H та ^{14}C , або такі, у яких є не-радіоактивні ізотопи, такі як ^2H та ^{13}C . Такі ізотопно-мічені сполуки можуть бути використані у дослідженнях метаболізму (з ^{14}C), дослідженнях кінетики реакції (наприклад, з ^2H або ^3H), методах візуалізації або виявлення, таких як позитронно-емісійна томографія (PET) або однофотонна емісійна комп'ютерна томографія (SPECT), включаючи аналізи розподілу у

тканинах лікарського засобу або субстрату, або при радіаційному лікуванні пацієнтів. Зокрема, ^{18}F або мічена сполука може бути особливо бажаною при дослідженнях PET або SPECT. Ізотопно-мічені сполуки формули (I), в основному, можуть бути отримані за звичайними способами, відомими фахівцям у даній галузі техніки або способами, аналогічними тим, які описані у прикладених прикладах та способах одержання, за допомогою відповідного ізотопно-міченого реагенту замість раніше використовуваного неміченого реагенту.

Крім того, заміна на більш важкі ізотопи, зокрема, на дейтерій (тобто, ^2H або D), може давати деякі терапевтичні переваги, що впливають із більшої метаболічної стабільності, наприклад, збільшення часу напівжиття *in vivo* або зниження необхідного дозування або поліпшення терапевтичного індексу. Зрозуміло, що дейтерій у цьому контексті розглядається як замісник у сполуці формули (I). Концентрація такого важкого ізотопу, зокрема, дейтерію, може бути визначена за допомогою коефіцієнту ізотопного збагачення. Термін "коефіцієнт ізотопного збагачення", як використовується у даному документі, означає відношення між вмістом ізотопу та природним вмістом конкретного ізотопу. Якщо як замісник у сполуці відповідно до даного винаходу зазначений дейтерій, наприклад, сполука має коефіцієнт ізотопного збагачення для кожного зазначеного атому дейтерію, щонайменше, 3500 (52,5 %-ве включення дейтерію для кожного зазначеного атому дейтерію), щонайменше, 4000 (60 %-ве включення дейтерію), щонайменше, 4500 (67,5 %-ве включення дейтерію), щонайменше, 5000 (75 %-ве включення дейтерію), щонайменше, 5500 (82,5 %-ве включення дейтерію), щонайменше, 6000 (90 %-ве включення дейтерію), щонайменше, 6333,3 (95 %-ве включення дейтерію), щонайменше, 6466,7 (97 %-ве включення дейтерію), щонайменше, 6600 (99 %-не включення дейтерію), або, щонайменше, 6633,3 (99,5 %-ве включення дейтерію).

Фармацевтично прийнятні сольвати у відповідності з винаходом включають такі, де розчинник при кристалізації може бути ізотопно заміщеним, наприклад, D_2O , d_6 -ацетон, DMCO-d_6 .

Сполуки відповідно до винаходу, тобто сполуки формули (I), які містять групи, здатні діяти як донори та/або акцептори водневих зв'язків, можуть бути здатними до утворення співкристалів з відповідними утворювачами кристалів. Зазначені співкристали можуть бути отримані зі сполук формули (I) за відомими способами утворення співкристалів. Такі способи включають розтирання, нагрів, спільну сублимацію, спільне плавлення або зв'язування у розчині сполуки формули (I) з утворювачем кристалів в умовах кристалізації та виділення отриманих таким чином співкристалів. Підходящі утворювачі співкристалів включають такі, які описані у WO 2004/078163. Тому винахід додатково охоплює співкристали, що містять сполуку формули (I).

Як використовується у даному документі, термін "фармацевтично прийнятний носій" включає будь-який та всі розчинники, дисперсійні середовища, покриття, поверхнево-активні речовини, антиоксиданти, консерванти (наприклад, антибактеріальні агенти, протигрибкові агенти), ізотонічні агенти, агенти, що затримують абсорбцію, солі, консерванти, стабілізатори лікарських засобів, зв'язувальні речовини, наповнювачі, розпушувачі агенти, лубриканти, поїдсолджувачі, ароматизатори, барвники та тому подібне та їх комбінації, як повинно бути відомо фахівцям у даній галузі техніки (див., наприклад, Remington Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-1329). Розглядається їхнє застосування у терапевтичних або фармацевтичних композиціях, за винятком випадків, коли якийсь звичайний носій несумісний з активним інгредієнтом.

Термін "терапевтично ефективна кількість" сполуки відповідно до даного винаходу відноситься до кількості сполуки відповідно до даного винаходу, яка буде викликати біологічну або медичну відповідь у суб'єкта, наприклад, зменшення або інгібування активності ферменту або білку, або поліпшення симптомів, полегшення симптомів, уповільнення або відстрочку початку прогресування захворювання, або запобігання захворювання та т.д. У одному необмежуючому варіанті термін "терапевтично ефективна кількість" відноситься до кількості сполуки відповідно до даного винаходу, яка при введенні пацієнтові є ефективною для (1) щонайменше, часткового полегшення, інгібування, запобігання та/або поліпшення стану, або розладу, або захворювання, (i) опосередкованого PI3K, або (ii) пов'язаного з активністю PI3K, або (iii) що характеризується активністю (нормальною або аномальною) PI3K, або (2) зниження або інгібування активності PI3K, або (3) зменшення або інгібування експресії PI3K. У іншому необмежуючому варіанті термін "терапевтично ефективна кількість" відноситься до кількості сполуки відповідно до даного винаходу, яка при введенні у клітину, або у тканину, або у неклітинний біологічний матеріал, або у середовище, є ефективною для, щонайменше, часткового зниження або інгібування активності PI3K; або, щонайменше, часткового зниження або інгібування експресії PI3K. Значення терміну "терапевтично ефективна кількість", як

показано у наведеному вище варіанті здійснення для РІЗК, також застосовне у тому ж сенсі до будь-яких інших відповідних до білків/пептидів/ферментів.

Як використовується у даному документі, термін "суб'єкт" відноситься до тварини. Звичайно твариною є ссавець. Термін суб'єкт також відноситься, наприклад, до приматів (наприклад, люди, чоловіки або жінки), корови, вівці, кози, коня, собаки, кішки, кролики, щури, миші, риби, птахи та тому подібне. У деяких варіантах здійснення винаходу суб'єктом є примат. У інших варіантах здійснення винаходу суб'єктом є людина.

Як використовується у даному документі, термін "інгібують", "інгібування" або "інгібуючий" відноситься до зменшення або інгібування даного стану, симптому або розладу, або захворювання, або значного зменшення базової активності або біологічної активності процесу.

Як використовується у даному документі, термін "лікувати", "терапія" або "лікування" будь-якого захворювання або розладу відноситься, у одному варіанті, до поліпшення процесу захворювання або розладу (тобто уповільнення або зупинки, або ослаблення розвитку захворювання, щонайменше, одного з його клінічних симптомів). У іншому варіанті "лікувати", "терапія" або "лікування" відносяться до ослаблення або полегшення, щонайменше, одного фізичного параметру, включаючи такі, які можуть бути не помітні пацієнтом. У ще одному варіанті "лікувати", "терапія" або "лікування" відносяться до модулювання захворювання або розладу, або фізично (наприклад, стабілізація помітного симптому), або фізіологічно (наприклад, стабілізація фізичного параметру), або і те, і інше. У ще одному варіанті "лікувати", "терапія" або "лікування" відносяться до запобігання або затримки початку, або розвитку, або прогресування захворювання або розладу.

Як використовується у даному документі, суб'єкт "потребує" лікування, якщо такому суб'єктові піде на користь таке лікування у біологічному сенсі, медичному сенсі або щодо якості життя.

Як використовується у даному документі, форма однини, використовувана у контексті відповідно до даного винаходу (особливо у контексті формули винаходу) повинна тлумачитися, що як така, що охоплює і однину, і множину, якщо не зазначено іншого або немає явного протиріччя контексту.

Усі способи, описані у даній заявці, можуть бути здійснені у будь-якому підходящому порядку, якщо не зазначено іншого або немає явного протиріччя контексту. Використання будь-яких та всіх прикладів, або вказівка як приклади (наприклад, шляхом "такий як"), наведені у даному документі, призначене тільки для кращого розкриття винаходу та не накладає обмежень на обсяг винаходу яким-небудь чином.

Будь-який асиметричний атом (наприклад, атом вуглецю або тому подібне) сполуки(сполук) відповідно до даного винаходу може бути представлений рацемічно або енантімерно збагаченим, наприклад, що мають (R)-, (S)- або (R, S)-конфігурацію. У деяких варіантах здійснення винаходу кожний асиметричний атом має, щонайменше, 50 %-ий енантімерний надлишок, щонайменше, 60 %-ий енантімерний надлишок, щонайменше, 70 %-ий енантімерний надлишок, щонайменше, 80 %-ий енантімерний надлишок, щонайменше, 90 %-ий енантімерний надлишок, щонайменше, 95 %-ий енантімерний надлишок, або, щонайменше, 99 %-ий енантімерний надлишок у (R)- або (S)- конфігурації. Замісники у атомів з ненасиченими подвійними зв'язками, якщо можливо, можуть бути представлені у цис- (Z)- або транс- (E)-формі.

Відповідно, як використовується у даному документі, сполука відповідно до даного винаходу може бути у вигляді одного з можливих ізомерів, ротамерів, атропоізомерів, таутомерів або їх сумішей, наприклад, у вигляді по суті чистих геометричних (цис або транс) ізомерів, діастереомерів, оптичних ізомерів (антиподів), рацематів або їх сумішей.

Будь-які отримані суміші ізомерів можуть бути розділені на основі фізико-хімічних відмінностей у їхній будові, на чисті або по суті чисті геометричні або оптичні ізомери, діастереомери, рацемати, наприклад, шляхом хроматографії та/або шляхом фракційної кристалізації.

Будь-які отримані рацемати кінцевих продуктів або проміжних сполук можуть бути розділені на оптичні антиподи за відомими способами, наприклад, шляхом розділення їх діастереомерних солей, отриманих з оптично активною кислотою або основою, та виділення оптично активної кислотної або основної сполуки. Зокрема, таким чином, для розділення сполук відповідно до даного винаходу на їхні оптичні антиподи може бути використана основна група, наприклад, за допомогою фракційної кристалізації солі, утвореної з оптично активною кислотою, наприклад, піровиноградною кислотою, дибензоїл-піровиноградною кислотою, діацетил піровиноградною кислотою, ди-О, О'-п-толуоїл піровиноградною кислотою, мигдальною кислотою, яблучною кислотою або камфор-10-сульфоновою кислотою. Рацемічні продукти також можуть бути

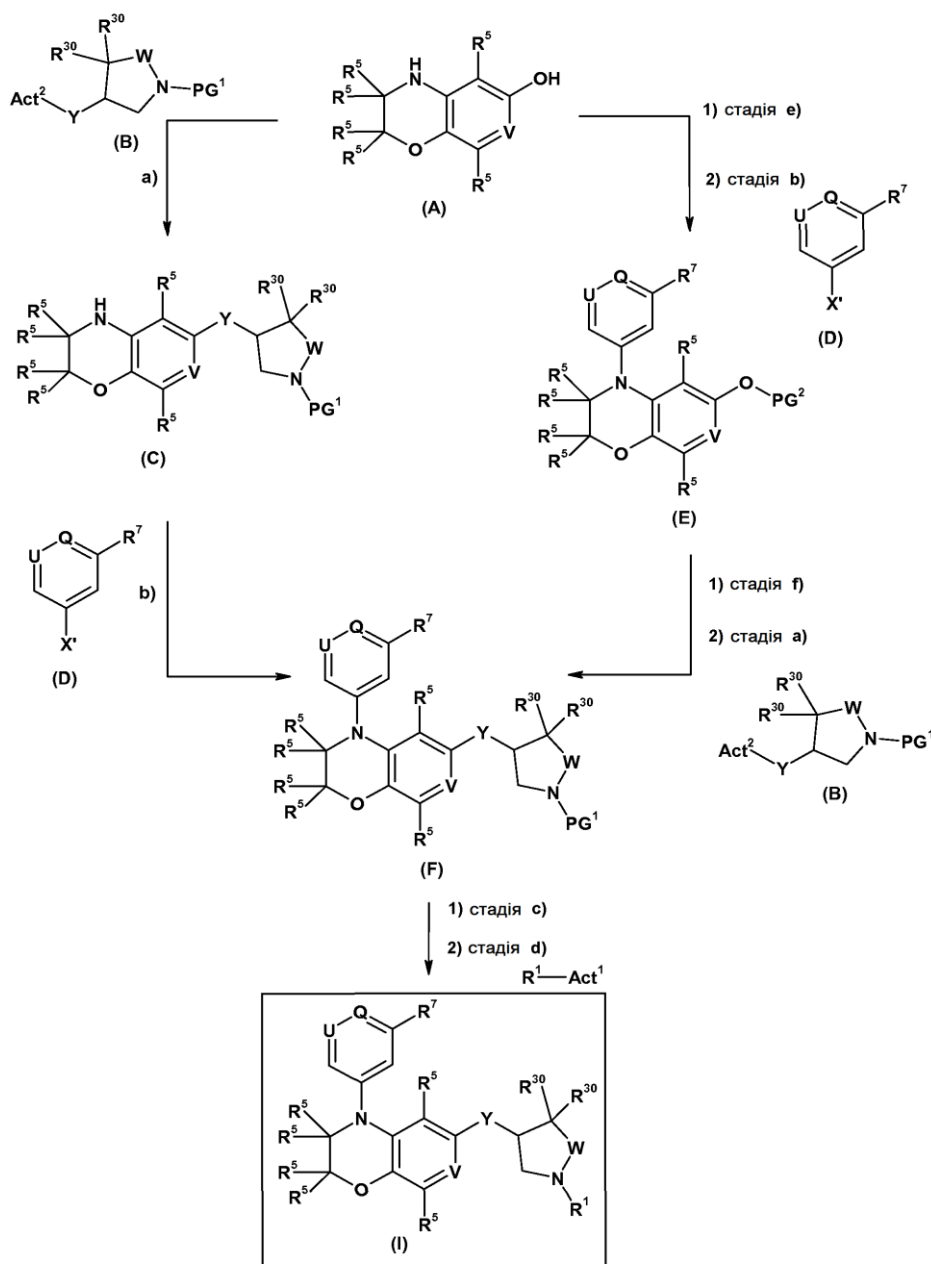
розділені за допомогою хіральної хроматографії, наприклад, рідинної хроматографії високого тиску (РХВТ) з використанням хірального адсорбенту.

Крім того, сполуки відповідно до даного винаходу, включаючи їх солі, також можуть бути отримані у вигляді їх гідратів, або можуть включати інші розчинники, використовувані для їхньої кристалізації. Сполуки відповідно до даного винаходу можуть по своїй природі або по будові утворювати сольвати з фармацевтично прийнятними розчинниками (включаючи воду); таким чином, передбачається, що винахід охоплює як сольватовані, так і несольватовані форми. Термін "сольват" відноситься до молекулярного комплексу сполуки відповідно до даного винаходу (включаючи її фармацевтично прийнятні солі) з однією або декількома молекулами розчиннику. Такі молекули розчиннику, звичайно використовувані у фармацевтичних методах, які, як відомо, є нешкідливими для реципієнта, наприклад, вода, етанол та тому подібне. Термін "гідрат" відноситься до комплексу, де молекулою розчиннику є вода.

Сполуки відповідно до даного винаходу, включаючи їх солі, гідрати та сольвати, по своїй природі можуть бути представлені у вигляді поліморфів.

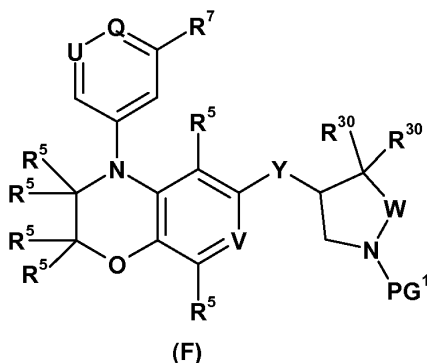
Звичайно сполуки формули (I) можуть бути отримані у відповідності зі способами, представленими далі.

Схема A



У одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до способу одержання сполуки формули (I) (спосіб A), що включає стадії a, b, c, d.

Сполуку формули (I) одержують, здійснюючи стадію видалення захисної групи PG¹ у сполуці формули (F), де PG¹ являє собою підходящу захисну групу, таку як група Boc, а інші замісники приймають значення, визначені вище,

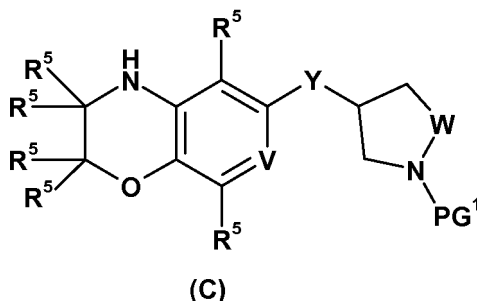


з наступною стадією d реакції конденсації з R¹-Act¹,

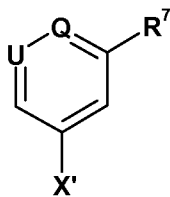
стадія c1: коли R¹ являє собою -C(O)-R⁴ або -S(O)₂-R⁴, де R⁴ приймає значення, зазначені вище, та Act¹ являє собою активовану групу або гідрокси групу: реакція конденсації є реакцією утворення амідів, сечовини, складного ефіру карбамінової кислоти або сульфонамідів. Відомо безліч способів одержання амідів, сечовини, складних ефірів карбамінової кислоти або сульфонамідів. Стадія реакції конденсації може бути здійснена з Act¹, що являє собою активовану групу, переважно, у одну стадію процесу, або з Act¹, що являє собою гідрокси групу, або у одну, або у дві стадії процесу. Як приклади утворення амідних зв'язків дивись Mantalbeti, C.A.G.N and Falque, V., Amide bond formation and peptide coupling, Tetrahedron, 2005, 61(46), pp. 10827-10852, та цитовані посилання. У якості прикладів синтезу сечовини дивись Sartori, G.; Maggi, R. Acyclic and cyclic ureas, Science of Synthesis (2005), 18, 665-758; Gallou, Isabelle. Unsymmetrical ureas Synthetic methodologies and application in drug design, Organic Preparations and Procedures International (2007), 39(4), 355-383. Як приклади синтезу карбаматів дивись Adams, Philip; Baron, Frank A. Esters of carbamic acid, Chemical Reviews (1965), 65(5), 567-602. Таким чином, приклади, наведені у даному описі, не повинні розглядатися як вичерпні, а лише як ілюстративні;

стадія c2: коли R¹ вибраний з фенілу, піридилу, піримідинілу, піразинілу, піридиніліну, 1,2,3-триазинілу, 1,2,4-триазинілу або 1,3,5-триазинілу, та Act¹ являє собою галоген, особливо йод або бром: реакція конденсації може бути здійснена у присутності основи аміну, такої як N, N-діізопропілетиламін. Реакцію проводять у присутності органічного розчинника або без розчинника в умовах мікрохвильового нагрівання. Альтернативно, реакцію проводять у звичайних умовах реакції Бухвальда-Хартвіга, таких як ті умови, що описані вище. Реакцію, переважно, проводять у середовищі інертного газу, такого як азот або аргон.

Сполуку формули (F) отримують, здійснюючи стадію b конденсації сполуки формули (C), де PG¹ являє собою підходящу захисну групу, таку як Boc, та інші замісники приймають значення, визначені вище,



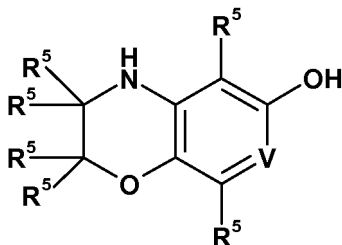
із сполукою формули (D), де X'' являє собою галоген, такий як йод або бром, та інші замісники приймають значення, визначені вище,



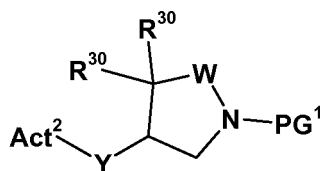
(D)

у звичайних умовах реакції Бухвальда-Хартвіга, використовуючи підходящу комбінацію Pd каталізатор/ліганд, таку як $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/2$ -дициклогексилфосфінобіфеніл або $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/2$ -дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-біфеніл, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{X-Phos}$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/(\text{rac})\text{-BINAP}$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2/(\text{rac})\text{-BINAP}$ або біс(три-трет-бутилфосфін)паладій, та підходящу основу, таку як NaOtBu, Cs_2CO_3 або K_3PO_4 , та органічний розчинник, такий як толуол, діоксан або ТГФ. Реакційну суміш перемішують при температурі приблизно 60-140 °C, наприклад, при температурі від 100 °C до 110 °C та, необов'язково, у мікрохвильовому реакторі. Реакцію здійснюють, переважно, у середовищі інертного газу, такого як азот або аргон.

Сполуку формули (C) отримують, здійснюючи стадію конденсації сполуки формули (A), де замісники приймають значення, визначені вище, із сполукою формули (B), де PG^1 являє собою підходящу захисну групу, таку як Вос група, та Act^2 являє собою активуючу групу або H, та інші замісники приймають значення, визначені вище,



(A)



(B)

стадія а1: коли Y являє собою O, та Act^2 являє собою активуючу групу, таку як мезилат: реакція протікає у присутності підходящої основи, такої як гідроксид натрію (NaOH), K_2CO_3 або трет-бутоксид калію (трет-BuOK), у підходящому полярному органічному розчиннику, такому як ДМФА, ТГФ, 2-метилтетрагідрофуран або діоксан, при підходящій температурі, такий як від кімнатної температури до 100 °C.

стадія а2: коли Y являє собою O, та Act^2 являє собою H: реакція протікає з використанням звичайних умов реакції Міцунобу, наприклад, використовуючи Ph_3P та DEAD у органічному розчиннику, такому як ТГФ, у атмосфері інертного газу при підвищеній температурі, такий як 70 °C.

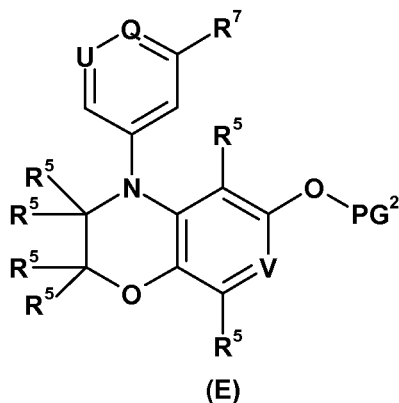
стадія а3: коли Y являє собою NH, та Act^2 являє собою H: використовується основа, що сприяє реакції фосфонієвої конденсації, за допомогою якої сполуку формули (A) у підходящому розчиннику, такому як ацетонітрил, піддають взаємодії з фосфонієвою сіллю, такою як бензотриазол-1-ілокситріс(диметиламіно)фосфоній гексафторфосфат (BOP), у присутності основи, такої як 1,8-діаза-7-біцикло[5,4,0]ундецен (DBU), потім додають сполуку формули (B). Реакційну суміш перемішують при температурі від 20 °C до 100 °C.

У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до способу одержання сполуки формули (I) (спосіб A-a), що включає стадії а та b, як описано вище для способу A, використовуючи сполуку формули (B), де PG^1 являє собою R^1 .

У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до способу одержання сполуки формули (I) (спосіб B), що включає стадії e, b, f, a, c та d.

Сполуку формули (I) отримують, здійснюючи стадії c та d, як описано вище для способу A, виходячи з сполуки формули (F).

Сполуку формули (F) отримують, здійснюючи стадію f шляхом видалення захисної групи PG^2 у сполуки формули (E), де PG^2 являє собою підходящу захисну групу, таку як силільна захисна група, та інші замісники приймають значення, визначені вище

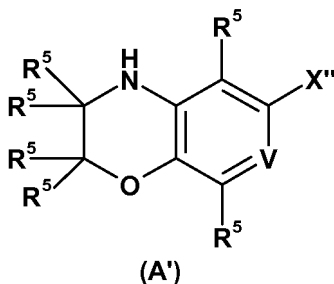


у відповідності з реакцією конденсації зі стадії а, описаної вище для способу А, із сполукою формули (В).

5 Сполуку формули (E) отримують, здійснюючи стадію е введення захисту у сполуку формули (A) за допомогою підходящої захисної групи PG², з наступним утворенням сполуки формули (E), де PG² являє собою підходящу захисну групу, таку як силільна захисна група, та далі здійснюючи реакцію конденсації стадії b, як описано вище для способу A, із сполукою формули (D).

10 У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до способу одержання сполуки формули (I) (спосіб В-а), що включає стадії е, b та f, як описано вище для способу В, з використанням сполуки формули (В), де PG^1 являє собою R^1 .

У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до способу одержання сполуки формули (I) (спосіб C), використовуючи сполуку формули (A''), де X'' являє собою галоген, та інші замісники приймають значення, визначені вище



15 що включає стадії b, c та d, як описано вище для способу B, з використанням сполуки формули (B) та модифікованої стадії a4.

стадія a4: коли Y являє собою NH, та Ac² являє собою H: реакція протікає у присутності підходящої основи, такої як, наприклад, карбонат калію або підходяща основа аміну, така як триетиламін або N, N-діізопропілетиламін, при підвищеній температурі, такий як від 100 °C до 140 °C. Альтернативно, реакцію проводять у звичайних умовах реакції Бухвальда-Хартвіга, таких як умови, описані вище. Реакцію, переважно, проводять у середовищі інертного газу, такого як азот або аргон.

У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до способу одержання сполуки формули (I) (спосіб С-а), що включає стадії b, a4, c та d, як описано вище для способу B¹, з використанням сполуки формули (B), де PG¹ являє собою R¹.

Термін "активуюча група", як використовується у даному документі, відноситься до групи, яка може активувати похідну карбонової кислоти, вугільної кислоти або карбамінової кислоти для зв'язування з аміногрупою з утворенням амідної групи, уреїдної групи або складноефірної групи карбамінової кислоти, відповідно, (Act¹) або групи, яка може активувати гідрокси групу для зв'язування з іншою гідрокси групою з утворенням простого ефіру (Act²).

35 Групи, які можуть активувати похідну карбонової кислоти, вугільної кислоти або карбамінової кислоти для зв'язування з аміногрупою з утворенням амідів, уреїдів або складного ефіру карбамінової кислоти, являють собою хлориди або групи, отримані шляхом взаємодії похідної кислоти з активуючим агентом. Підходящі активуючі агенти відомі спеціалістам у даній галузі, прикладами таких активуючих реагентів є похідні карбодііміду, похідні пентафторфенілового ефіру, похідні триазолу, похідні імідазолу.

Групи, які можуть активувати гідрокси групу для зв'язування із сусідньою гідрокси групою з утворенням простого ефіру, відомі спеціалістам у даній галузі, прикладами таких активуючих груп є мезилати та тозилати.

Термін "захисна група", як використовується у даному документі, відноситься до групи, яка захищає функціональну групу, наявну у вихідних продуктах, а її участь у реакції не передбачається. У додаткових стадіях процесу, здійснюваних за бажанням, функціональні групи вихідних сполук, які не повинні приймати участі у реакції, можуть бути представлені у незахищеному вигляді або можуть бути захищені, наприклад, однією або декількома захисними групами. Захисні групи потім повністю або частково видаляються у відповідності з одним з відомих способів. Захисні групи та способи, за допомогою яких їх вводять та видаляють, описані, наприклад, у огляді "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London, New York 1973, та у настанові "Methoden der organischen Chemie", Houben-Weyl, 4th edition, Vol. 15/1, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, 1974, та у огляді Theodora W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, New York 1981. Характерною властивістю захисної групи є те, що вона може бути легко вилучена, тобто без протікання небажаних побічних реакцій, наприклад шляхом сольволізу, відновлення, фотолізу або, альтернативно, у фізіологічних умовах.

Винахід далі включає будь-який варіант представлених способів, у якому проміжний продукт, який може утворюватися на якій-небудь стадії, використовується у якості вихідного продукту, та здійснюють інші стадії, або у якому вихідні продукти утворюються *in situ* в умовах реакції, або у якому компоненти реакції використовуються у вигляді їх солей або оптично чистих продуктів.

Сполуки відповідно до винаходу та проміжні сполуки також можуть бути перетворені одна у іншу у відповідності зі способами, звичайно відомими спеціалістам у даній галузі.

Проміжні сполуки та кінцеві продукти можуть бути оброблені та/або очищені за стандартними способами, наприклад, використовуючи хроматографічні методи, методи розподілу, (пере)кристалізацію та тому подібне.

Наступне застосовне звичайно до всіх способів, згаданих у даному документі вище, тут та далі.

Усі вищезгадані стадії процесу можуть здійснюватися в умовах реакцій, які відомі спеціалістам у даній галузі техніки, включаючи ті, які зазначені особливо, під час відсутності або, звичайно, у присутності розчинників або розріджувачів, включаючи, наприклад, розчинники або розріджувачі, які є інертними стосовно використовуваних реагентів та розчиняють їх під час відсутності або у присутності каталізаторів, агентів конденсації або нейтралізації, наприклад, іонообмінних смол, таких як катіонообмінні смоли, наприклад, у H^+ формі, у залежності від природи реакції та/або реагентів при зниженій, нормальній або підвищеній температурі, наприклад, у інтервалі температур від приблизно $-100^{\circ}C$ до приблизно $190^{\circ}C$, включаючи, наприклад, від приблизно $-80^{\circ}C$ до приблизно $150^{\circ}C$, наприклад, при температурі від -80 до $-60^{\circ}C$, при кімнатній температурі, при температурі від -20 до $40^{\circ}C$ або при температурі кипіння, при атмосферному тиску або у закритій посудині під підходящим тиском та/або у атмосфері інертного газу, наприклад, у атмосфері аргону або азоту.

На всіх стадіях реакцій утворювані суміші ізомерів можуть бути розділені на окремі ізомери, наприклад, діастереоізомери або енантіомери, або на бажані суміші ізомерів, наприклад, рацемати або суміші діастереоізомерів, наприклад, аналогічно способам, описаним у даному документі вище.

Розчинники, з яких можуть бути вибрані такі розчинники, які є підходящими для проведення якої-небудь конкретної реакції, включають зазначені спеціально або, наприклад, воду, складні ефіри, такі як нижчий алкіл-нижчий алканоат, наприклад етилацетат, прості ефіри, такі як аліфатичні прості ефіри, наприклад, діетиловий ефір, або циклічні прості ефіри, наприклад, тетрагідрофуран або діоксан, рідкі ароматичні вуглеводні, такі як бензол або толуол, спирти, такі як метанол, етанол або 1- або 2-пропанол, нітрили, такі як ацетонітрил, галогеновані вуглеводні, такі як метиленхлорид або хлороформ, амідні кислот, такі як диметилформамід або диметилацетамід, основи, такі як гетероциклічні азотні основи, наприклад, піридин або N-метилпіролідін-2-он, ангідриди карбонових кислот, такі як ангідриди нижчих алканових кислот, наприклад, оцтовий ангідрид, циклічні, лінійні або розгалужені вуглеводні, такі як циклогексан, гексан або ізопентан, метилциклогексан, або суміші зазначених розчинників, наприклад, водні розчини, якщо не зазначено іншого у описі процесу. Такі суміші розчинників також можуть бути використані при обробці, наприклад, шляхом хроматографії або розподілу.

Сполуки, включаючи їх солі, також можуть бути отримані у вигляді гідратів або кристалів, наприклад, що включають розчинник, використовуваний при кристалізації. Можуть бути представлені різні кристалічні форми.

Винахід відноситься також до таких варіантів способу, коли сполуку, яка може бути отримана як проміжна на будь-якій стадії процесу, використовують у якості вихідного продукту, та проводять інші стадії процесу, або коли вихідний продукт утворюється в умовах реакції або використовується у вигляді похідної, наприклад, у захищеному вигляді або у вигляді солі, або сполука, одержувана способом у відповідності з винаходом, утворюється в умовах процесу та зазнає подальшої обробки *in situ*.

У іншому аспекті, даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, що містить сполуку відповідно до даного винаходу або її фармацевтично прийнятну сіль та фармацевтично прийнятний носій. Фармацевтична композиція може бути включена у препарат для конкретного способу введення, такого як пероральне введення, парентеральне введення та ректальне введення та т.д. Крім того, фармацевтична композиції відповідно до даного винаходу можуть бути представлені у твердій формі (включаючи, без обмеження, капсули, таблетки, пігулки, гранули, порошки або супозиторії) або у рідкій формі (включаючи, без обмеження, розчини, суспензії або емульсії). Фармацевтичні композиції можуть бути піддані звичайним фармацевтичним операціям, таким як стерилізація, та/або можуть містити звичайні інертні розріджувачі, змащуючі агенти або буферні агенти, а також допоміжні речовини, такі як консерванти, стабілізатори, зволожуючі агенти, емульгатори та буфери і т.д.

Звичайно, фармацевтичні композиції являють собою таблетки або желатинові капсули, що містять активний інгредієнт разом з наступними інгредієнтами:

а) розріджувачі, наприклад, лактоза, декстроза, сахароза, маніт, сорбітол, целюлоза та/або гліцин;

б) лубриканти, наприклад, силікагель, тальк, стеаринова кислота, її магнієва або кальцієва сіль та/або поліетиленгліколь; для таблеток також

с) зв'язувальні речовини, наприклад, алюмосилікат магнію, крохмальна паста, желатин, тракагант, метилцелюлоза, натрій карбоксиметилцелюлоза та/або полівінілпіролідон; якщо бажано

д) розпушувачі, наприклад, крохмалі, агар, альгінова кислота або її натрієва сіль, або шипучі суміші; та/або

е) абсорбенти, барвники, ароматизатори та підсолоджувачі.

Таблетки можуть бути покриті плівкою або ентросолюбільною оболонкою у відповідності зі способами, відомими у даній галузі.

Підходящі композиції для перорального введення включають ефективні кількості сполуки відповідно до винаходу у вигляді таблеток, пастилок, водних або масляних суспензій, диспергуємих порошків або гранул, емульсій, твердих або м'яких капсул або сиропів або еліксирів. Композиції, призначені для перорального застосування, отримують у відповідності з будь-яким способом, відомим у галузі одержання фармацевтичних композицій, та такі композиції можуть містити одну або кілька речовин, вибраних з групи, що складається з підсолоджуючих агентів, ароматизаторів, барвників та консервантів, для забезпечення фармацевтично елегантних та із привабливим смаком препаратів. Таблетки можуть містити активний інгредієнт у суміші з нетоксичними фармацевтично прийнятними наповнювачами, які є підходящими для виробництва таблеток. Такими наповнювачами є, наприклад, інертні розріджувачі, такі як карбонат кальцію, карбонат натрію, лактоза, фосфат кальцію або фосфат натрію; грануючі речовини та речовини для поліпшення розпадності таблеток, наприклад, кукурудзяний крохмаль або альгінова кислота; сполучні агенти, наприклад, крохмаль, желатин або камедь; та змащувальні агенти, наприклад, стеарат магнію, стеаринова кислота або тальк. Таблетки можуть бути не покритими або покриті з використанням відомих методів для того, щоб затримувати розпад та абсорбцію у шлунково-кишковому тракті й, таким чином, забезпечувати пролонговану дію впродовж більш тривалого періоду часу. Наприклад, може бути використана речовина для затримки у часі, така як гліцерил моностеарат або гліцерил дистеарат. Композиції для перорального застосування можуть бути представлені у вигляді твердих желатинових капсул, де активний інгредієнт змішаний з інертним твердим розріджувачем, наприклад, карбонатом кальцію, фосфатом кальцію або каоліном, або у вигляді м'яких желатинових капсул, де активний інгредієнт змішаний з водним або масляним середовищем, наприклад, горіховим маслом, рідким парафіном або маслиновим маслом.

Деякі композиції, що вводять ін'єкцією, являють собою водні ізотонічні розчини або суспензії, а супозиторії переважно отримують із емульсій або суспензій жирів. Зазначені композиції можуть бути стерилізовані та/або містити допоміжні речовини, такі як консерванти,

стабілізатори, зволожуючі або емульгуючі агенти, підсилювачі розчинності, солі для регулювання осмотичного тиску та/або буфери. Крім того, вони можуть також містити інші терапевтично значимі речовини. Зазначені композиції отримують у відповідності із звичайними способами змішування, гранулювання або утворення покриттів, відповідно, та вони містять

5 приблизно 0,1-75 % або містять приблизно 1-50 % активного інгредієнту.

Підходящі композиції для трансдермального введення включають ефективні кількості сполуки відповідно до винаходу з підходящим носієм. Носії, що підходять для трансдермальної доставки, включають абсорбуємі фармакологічно прийнятні розчинники для полегшення проходження через шкіру реципієнта. Наприклад, трансдермальні обладнання мають форму

10 бандажа, що містить підкладку, резервуара, що містить сполуку, необов'язково, з носієм, необов'язково, бар'єр, що контролює швидкість доставки сполуки через шкіру реципієнта з контрольованою та попередньо визначеною швидкістю впродовж тривалого періоду часу та засобу для прикріплення обладнання до шкіри.

Підходящі композиції для місцевого нанесення, наприклад, на шкіру та очі, включають водні розчини, суспензії, мазі, креми, гелі або розприскувані композиції, наприклад, для доставки за допомогою аерозолі або тому подібне. Такі системи для місцевої доставки будуть, зокрема, підходящими для нанесення на шкіру, наприклад, для лікування раку шкіри, наприклад, для профілактичного застосування у сонцезахисних кремах, лосьйонах, спреях та тому подібне. Вони, таким чином, особливо підходять для застосування у композиціях для місцевого

20 застосування, включаючи косметичне, добре відомих у даній галузі. Такі композиції можуть містити солюбілізатори, стабілізатори, агенти, що підсилюють тонічність, буфери та консерванти.

Як використовується у даному документі, місцеве нанесення може також відноситися до інгаляції або до інтраназального застосування. Композиції можуть бути легко доставлені у вигляді сухого порошку (або окремо, у вигляді суміші, наприклад, сухої суміші з лактозою, або частками змішаних компонентів, наприклад, з фосфоліпідами) з інгалятора для сухих порошоків або у вигляді аерозольного спрею з контейнера, що знаходиться під тиском, насосу, спрею, атомайзера або розпилювача, з використанням або без використання підходящого пропеленту.

25 Даний винахід також відноситься до безводних фармацевтичних композицій та дозованих форм, що містять сполуки відповідно до даного винаходу як активні інгредієнти, оскільки вода може сприяти розкладанню деяких сполук.

Безводні фармацевтичні композиції та дозовані форми відповідно до винаходу можуть бути отримані з використанням безводних інгредієнтів або інгредієнтів з низькою вологістю та в умовах низької вологості або невеликого змочування. Безводна фармацевтична композиція може бути отримана та зберігатися у таких умовах, щоб підтримувалася її безводна природа. Відповідно, безводні композиції можуть бути впаковані з використанням матеріалів, відомих для запобігання впливу води таким чином, щоб вони могли бути у складі підходящих наборів препаратів. Приклади підходящого упакування включають, але цим не обмежуються, герметично закриваючі плівки, пластмаси, стандартні лікарські контейнери (наприклад,

35 флакони), блістерні упакування та контурні стрічкові упакування.

Винахід, крім того, відноситься до фармацевтичних композицій та дозованих форм, що містять один або декілька агентів, що дозволяють знизити швидкість, з якою сполука відповідно до даного винаходу як активний інгредієнт буде розкладати. Такі агенти, які називають у даному документі як "стабілізатори", включають, але цим не обмежуються, антиоксиданти, такі як

45 аскорбінова кислота, рН буфери або сольові буфери і т.д.

Сполуки формули I у вільному виді або у вигляді солей проявляють різні фармакологічні властивості, наприклад, що модулюють PI3K властивості, наприклад, як презентовано у дослідженнях *in vitro* та *in vivo*, описаних у наступних розділах, і, таким чином, показані для терапії або для застосування як дослідницькі хімічні сполуки, наприклад, як інструментальні

50 сполуки.

Сполуки відповідно до винаходу можуть бути використані при лікуванні станів, захворювань або порушень, включаючи імунопатологію, пов'язану із захворюванням або інфекцією, при яких одна або кілька функцій В-клітин, такі як продукція антитіл, презентація антигенів, продукція цитокінів або лімфоїдний органогенез, є аномальними або є небажаними, включаючи ревматоїдний артрит, звичайну пухирчатку та зв'язані захворювання, ідіопатичну тромбоцитопенічну пурпуру, системний червоний вовчак, розсіяний склероз, міастенію, синдром Шегрена, аутоімунну гемолітичну анемію, ANCA-асоційовані васкуліти, криоглобулінемію, тромбоцитну тромбоцитопенічну пурпуру, аутоімунну хронічну кропив'янку, алергію (атопічний дерматит, контактний дерматит, алергійний риніт), синдром Гудпасчера, AMR (опосередковане антитілами відторгнення трансплантату), опосередковане В-клітинами надгостре, гостре та

60

хронічне відторгнення трансплантату та злоякісні захворювання кровотворної системи, включаючи, але цим не обмежуючись, множинну мієлому; гострий мієлобластний лейкоз; хронічний мієлолейкоз; лімфолейкоз; мієлоїдний лейкоз; лімфому не-ходжкіна; лімфоми; справжню поліцитемію; есенційну тромбоцитемію; мієлофіброз із мієлоїдною метаплазією; та хвороба Вальденстрема.

Винахід включає способи лікування станів, захворювань або розладів, при яких одна або декілька з функцій нейтрофілів, такі як вивільнення супероксидів, стимульоване екзоцитозом, або хемоатрактивні міграції, є аномальними або є небажаними, включаючи ревматоїдний артрит, сепсис, пульмональні або респіраторні розлади, такі як астма, запальні дерматози, такі як псоріаз, а також імунопатологію, пов'язану із захворюванням або інфекцією, та інші.

Винахід включає способи лікування станів, захворювань або розладів, при яких одна або кілька функцій базофілів та тучних клітин, такі як хемоатрактивна міграція або активована алергеном IgE опосередкована дегрануляція, є аномальними або є небажаними, включаючи алергійні захворювання (атопічний дерматит, контактний дерматит, алергійний риніт), а також інші розлади, такі як COPD, астма або емфізема.

Винахід включає способи лікування станів, захворювань або розладів, при якому одна або кілька функцій Т-клітин, такі як продукція цитокінів або опосередкована клітинами цитотоксичність, є аномальними або є небажаними, включаючи ревматоїдний артрит, розсіяний склероз, гостре або хронічне відторгнення трансплантатів клітинної тканини або органів або злоякісні захворювання кровотворної системи, а також імунопатологію, пов'язану із захворюванням або інфекцією.

Крім того, винахід включає способи лікування нейродегенеративних захворювань, серцево-судинних захворювань та агрегації тромбоцитів.

Крім того, винахід включає способи лікування шкірних захворювань, таких як хронічна гематопорфірія, поліморфний фотодерматоз, дерматоміцет, сонячна кропив'янка, червоний плаский лишай слизової оболонки порожнини рота, панікуліт, склеродермія, уртикарний васкуліт.

Крім того, винахід включає способи лікування хронічних запальних захворювань, таких як саркоїдоз, ангулярна гранулема.

У інших варіантах здійснення винаходу стан або захворювання (наприклад, РІЗК-опосередковані) вибрані із групи, що складається з наступних: справжня поліцитемія, есенціальна тромбоцитемія, мієлофіброз з мієлоїдною метаплазією, астма, COPD, ARDS, синдром Леффлера, еозинофільна пневмонія, паразитарне (зокрема, метазоан) зараження (включаючи тропічну еозинофілію), бронхопульмональний аспергілез, нодозний поліартеріїт (включаючи синдром Черга-Страусса), еозинофільна гранулома, зв'язані з еозинофілами розлади, що зачіпають дихальні шляхи, викликані реакцією на лікарські засоби, псоріаз, контактний дерматит, атопічний дерматит, осередкова алопеція, еритема, герпетичформний дерматит, склеродермія, вітіліго, алергійний ангіїт, кропив'янка, булезний пемфігоїд, червоний вовчак, пухирчатка, булезний епідермоліз набутий, аутоімунні гематологічні розлади (наприклад, гемолітична анемія, апластична анемія, чиста еритроцитарна анемія та ідіопатична тромбоцитопенія), системний червоний вовчак, поліхондрит, склеродермія, грануломатоз Вегенера, дерматоміозит, хронічний активний гепатит, міастенія, синдром Стівенса-Джонсона, ідіопатична спру, аутоімунне запальне захворювання кишечника (наприклад, виразковий коліт та хвороба Крона), ендокринна офтальмопатія, хвороба Грейвса, саркоїдоз, альвеоліт, хронічний алергійний пневмоніт, розсіяний склероз, первинний біліарний цироз, увеїт (передній та задній), інтерстиціальний фіброз легені, псоріатичний артрит, гломерулонефрит, серцево-судинні захворювання, атеросклероз, гіпертонія, тромбоз глибоких вен, інсульт, інфаркт міокарда, нестабільна стенокардія, тромбоемболія, пульмональна емболія, тромболітичні захворювання, гостра артеріальна ішемія, периферійні тромботичні оклюзії та захворювання коронарної артерії, реперфузійні травми, ретинопатія, така як діабетична ретинопатія або ретинопатія, індукована гіпербаричним киснем, та стани, що характеризуються підвищеним внутрішньоочним тиском або секрецією очної водянистої вологи, таких як глаукома.

У іншому варіанті здійснення сполуки відповідно до даного винаходу можуть бути використані при лікуванні, профілактиці або полегшенні аутоімунного захворювання та запальних захворювань, зокрема, запальних захворювань з етіологією, що включає аутоімунний компонент, таких як артрит (наприклад, ревматоїдний артрит, хронічний прогресуючий артрит та деформуючий артрит) та ревматичні захворювання, включаючи запальні стани та ревматичні захворювання, включаючи втрату кісткової маси, запальні болі, спондилоартропатії, включаючи ангілозуючий спондиліт, хворобу Рейтера, реактивний артрит, псоріатичний артрит та ентеропатичний артрит, гіперчутливість (включаючи як гіперчутливість дихальних шляхів, так і

гіперчутливість шкіри) та алергії. Конкретні аутоімунні захворювання, при яких можуть бути використані антитіла відповідно до винаходу, включають аутоімунні гематологічні розлади (включаючи, наприклад, гемолітичну анемію, апластичну анемію, чисту еритроцитарну анемію та ідіопатичну тромбоцитопенію), набуту гемофілію А, хворобу холодних аглютинінів, кріоглобулінемію, тромботичну тромбоцитопенічну пурпуру, синдром Шегрена, системний червоний вовчак, запальні ураження м'язів, поліхондрит, склеродому, васкуліти, асоційовані з антитілами до цитоплазми анти-нейтрофілів, невропатії, опосередковані IgM, опосередковані міоклонус синдром, грануломатоз Вегенера, дерматоміозит, хронічний активний гепатит, міастенію, псоріаз, синдром Стівенса-Джонсона, звичайну пухирчатку, листовидну пухирчатку, ідіопатичну спру, аутоімунне запальне захворювання кишечника (включаючи, наприклад, виразковий коліт, хворобу Крона та синдром роздратованого кишечника), ендокринну офтальмопатію, хворобу Грейвса, саркоїдоз, розсіяний склероз, нейромієліт зорового нерву, первинний біліарний цироз печінки, ювенільний діабет (цукровий діабет типу I), увеїт (передній, серединний та задній, а також панувеїт), сухий кератокон'юнктивіт та весняний кератокон'юнктивіт, інтерстиціальний фіброз легенів, псоріатичний артрит та гломерулонефрит (з нефротичним синдромом та без нього, наприклад, включаючи ідіопатичний нефротичний синдром або нефропатію з мінімальними змінами), пухлини, запальні захворювання шкіри та роговики, міозит, ослаблення кісткових імплантатів, метаболічні розлади, такі як атеросклероз, цукровий діабет та дисліпідемія.

У іншому варіанті здійснення сполуки відповідно до даного винаходу можуть бути використані при лікуванні станів або розладів, вибраних з групи, що включає первинну В-клітинну лімфому шкіри, імунобулезне захворювання, звичайну пухирчатку, пухирчатку листовидну, ендемічну форму бразильської пухирчатки (fogo selvagem), паранеопластичну пухирчатку, булезний пемфігоїд, пемфігоїд слизової оболонки, вроджений булезний епідермоліз (Epidermolysis Bullosa Acquisita), хронічне захворювання трансплантат проти хазяїна, дерматоміозит, системний червоний вовчак, васкуліт, васкуліт невеликих судин, гіпокомплементаційний уртикарний васкуліт, антинейтрофільний цитоплазматичний антитіло-васкуліт, кріоглобулінемію, синдром Шніцлера, макроглобулінемію Вальденстрема, набряк Квінке, вітиліго, системний червоний вовчак, ідіопатичну тромбоцитопенічну пурпуру, розсіяний склероз, хворобу холодних аглютинінів, аутоімунну гемолітичну анемію, антинейтрофільний цитоплазматичний антитіло-асоційований васкуліт, захворювання трансплантат проти хазяїна, кріоглобулінемію та тромботичну тромбоцитопенічну пурпуру.

Таким чином, як наступний варіант здійснення винаходу, даний винахід відноситься до застосування сполук формул (I), (I'), (Ia), (Ia''), (Ib), (Ib'') (Ic), (Ic''), (Id), (Id''), (Ie), (Ie''), (If), (If''), (Ig), (Ig''), (Ih), (Ih''), (Ii), (Ii''), (Ij) або (Ij'') у терапії. Як наступний варіант, терапія вибрана для лікування захворювань, на які може впливати інгібування PI3K. У іншому варіанті здійснення винаходу захворювання вибрані з вищезгаданого переліку, що відповідає наступним: аутоімунні розлади, запальні захворювання, алергійні захворювання, захворювання дихальних шляхів, такі як астма та COPD, відторгнення трансплантату; захворювання, при яких продукція антитіл, презентація антигенів, продукція цитокінів або лімфоїдної органогенез є аномальними або є небажаними, включаючи ревматоїдний артрит, звичайну пухирчатку, ідіопатичну тромбоцитопенічну пурпуру, системний червоний вовчак, розсіяний склероз, міастенію, синдром Шегрена, аутоімунну гемолітичну анемію, ANCA-асоційовані васкуліти, кріоглобулінемію, тромботичну тромбоцитопенічну пурпуру, аутоімунну хронічну кропив'янку, алергію (атопічний дерматит, контактний дерматит, алергійний риніт), синдром Гудпасчера, AMR (опосередковане антитілами відторгнення трансплантату), опосередковане В-клітинами надгостре, гостре та хронічне відторгнення трансплантату та злоякісні захворювання кровотворної системи, включаючи, але цим не обмежуючись, множинну мієлому; лейкомію; гострий мієлобластний лейкоз; хронічний мієлолейкоз; лімфолейкоз; мієлоїдний лейкоз; лімфому не-Ходжкіна; лімфоми; справжню поліцитемію; есенціальну тромбоцитемію; мієлофіброз з мієлоїдною метаплазією; та хворобу Вальденстрема; при виборі більш кращі наступні: ревматоїдний артрит (RA), звичайна пухирчатка (PV), ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура (ITP), тромботична тромбоцитопенічна пурпура (TTP), аутоімунна гемолітична анемія (AIHA), набута гемофілія типу А (AHA), системний червоний вовчак (SLE), розсіяний склероз (MS), міастенія (MG), синдром Шегрена (SS), ANCA-асоційовані васкуліти, кріоглобулінемія, аутоімунна хронічна кропив'янка (CAU), алергія (атопічний дерматит, контактний дерматит, алергійний риніт), синдром Гудпасчера, відторгнення трансплантата та злоякісні захворювання кровотворної системи, а також імунопатологія, пов'язана із захворюванням або інфекцією, наприклад, важка церебральна форма малярії, трипаносомоз, лейшманіоз, токсоплазмоз та нейроцистицеркоз.

Винахід забезпечує спосіб лікування захворювання, на які може впливати інгібування РІЗК, включаючи введення терапевтично прийнятної кількості сполуки формул (I), (I'), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib') (Ic), (Ic'), (Id), (Id'), (Ie), (Ie'), (If), (If'), (Ig), (Ig'), (Ih), (Ih'), (Ii), (Ii'), (Ij) або (Ij'). У іншому варіанті здійснення винаходу захворювання вибране із згаданого вище переліку, що відповідає наступним: аутоімунні розлади, запальні захворювання, алергійні захворювання, захворювання дихальних шляхів, такі як астма та COPD, відторгнення трансплантату; захворювання, при яких продукція антитіл, презентація антигенів, продукція цитокінів або лімфоїдної органогенез є аномальними або є небажаними, включаючи ревматоїдний артрит, звичайну пухирчатку, ідіопатичну тромбоцитопенічну пурпуру, системний червоний вовчак, розсіяний склероз, міастенію, синдром Шегрена, аутоімунну гемолітичну анемію, ANCA-асоційовані васкуліти, кріоглобулінемію, тромботичну тромбоцитопенічну пурпуру, аутоімунну хронічну кропив'янку, алергію (атопічний дерматит, контактний дерматит, алергійний риніт), синдром Гудпасчера, AMR (опосередковане антитілами відторгнення трансплантату), опосередковане В-клітинами надгостре, гостре та хронічне відторгнення трансплантату та злоякісні захворювання кровотворної системи, включаючи, але цим не обмежуючись, множинну мієлому; лейкомію; гострий мієлобластний лейкоз; хронічний мієлолейкоз; лімфолейкоз; мієлоїдний лейкоз; лімфому не-Ходжкіна; лімфоми; справжню поліцитемію; есенціальну тромбоцитемію; мієлофіброз з мієлоїдною метаплазією; та хворобу Вальденстрема; при виборі більш кращі наступні: ревматоїдний артрит (RA), звичайна пухирчатка (PV), ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура (ITP), тромботична тромбоцитопенічна пурпура (TTP), аутоімунна гемолітична анемія (AIHA), набута гемофілія типу А (AHA), системний червоний вовчак (SLE), розсіяний склероз (MS), міастенія (MG), синдром Шегрена (SS), ANCA-асоційовані васкуліти, кріоглобулінемія, аутоімунна хронічна кропив'янка (CAU), алергія (атопічний дерматит, контактний дерматит, алергійний риніт), синдром Гудпасчера, відторгнення трансплантату та злоякісні захворювання кровотворної системи, а також імунопатологія, пов'язана із захворюванням або інфекцією, наприклад, важка церебральна форма малярії, трипаносомоз, лейшманіоз, токсоплазмоз та нейроцистицеркоз.

Таким чином, як наступний варіант здійснення винаходу, даний винахід відноситься до застосування сполук формул (I), (I'), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib') (Ic), (Ic'), (Id), (Id'), (Ie), (Ie'), (If), (If'), (Ig), (Ig'), (Ih), (Ih'), (Ii), (Ii'), (Ij) або (Ij') для одержання лікарського засобу. Як наступний варіант, терапія вибрана для лікування захворювань, на які може впливати інгібування РІЗК. У іншому варіанті здійснення винаходу захворювання вибране із зазначеного вище переліку, що відповідає наступним: аутоімунні розлади, запальні захворювання, алергійні захворювання, захворювання дихальних шляхів, такі як астма та COPD, відторгнення трансплантату; захворювання, при яких продукція антитіл, презентація антигенів, продукція цитокінів або лімфоїдної органогенез є аномальними або є небажаними, включаючи ревматоїдний артрит, звичайну пухирчатку, ідіопатичну тромбоцитопенічну пурпуру, системний червоний вовчак, розсіяний склероз, міастенію, синдром Шегрена, аутоімунну гемолітичну анемію, ANCA-асоційовані васкуліти, кріоглобулінемію, тромботичну тромбоцитопенічну пурпуру, аутоімунну хронічну кропив'янку, алергію (атопічний дерматит, контактний дерматит, алергійний риніт), синдром Гудпасчера, AMR (опосередковане антитілами відторгнення трансплантата), опосередковане В-клітинами надгостре, гостре та хронічне відторгнення трансплантата та злоякісні захворювання кровотворної системи, включаючи, але цим не обмежуючись, множинну мієлому; лейкомію; гострий мієлобластний лейкоз; хронічний мієлолейкоз; лімфолейкоз; мієлоїдний лейкоз; лімфому не-Ходжкіна; лімфоми; справжню поліцитемію; есенціальну тромбоцитемію; мієлофіброз з мієлоїдною метаплазією; та хворобу Вальденстрема; при виборі більш кращі наступні: ревматоїдний артрит (RA), звичайна пухирчатка (PV), ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура (ITP), тромботична тромбоцитопенічна пурпура (TTP), аутоімунна гемолітична анемія (AIHA), набута гемофілія типу А (AHA), системний червоний вовчак (SLE), розсіяний склероз (MS), міастенія (MG), синдром Шегрена (SS), ANCA-асоційовані васкуліти, кріоглобулінемія, аутоімунна хронічна кропив'янка (CAU), алергія (атопічний дерматит, контактний дерматит, алергійний риніт), синдром Гудпасчера, відторгнення трансплантата та злоякісні захворювання кровотворної системи, а також імунопатологія, пов'язана із захворюванням або інфекцією, наприклад, важка церебральна форма малярії, трипаносомоз, лейшманіоз, токсоплазмоз та нейроцистицеркоз.

Фармацевтична композиція або комбінація відповідно до даного винаходу може бути представлена у вигляді одиничного дозування приблизно 1-1000 мг активного(их) інгредієнту(ів) для суб'єкта масою близько 50-70 кг, або приблизно 1-500 мг, або приблизно 1-250 мг, або приблизно 1-150 мг, або приблизно 0,5-100 мг, або приблизно 1-50 мг активних інгредієнтів. Терапевтично ефективне дозування сполуки, фармацевтичної композиції або комбінацій

залежить від виду суб'єкта, маси тіла, віку та індивідуального стану, розладу або захворювання, які піддають лікуванню, або їх важкості. Лікар, клініцист або ветеринар можуть легко визначити ефективну кількість кожного активного інгредієнту, необхідного для профілактики, лікування або інгібування протікання розладу або захворювання.

5 Властивості зазначених вище дозувань продемонстровані у випробуваннях *in vitro* та *in vivo* з використанням, переважно, ссавців, наприклад, мишей, щурів, собак, мавп, або ізольованих органів, тканин та їх препаратів. Сполуки відповідно до даного винаходу можуть бути використані *in vitro* у вигляді розчинів, наприклад, водних розчинів, та *in vivo*, кожним з наступних методів: ентерально, парентерально, переважно, внутрішньовенно, наприклад, у 10 вигляді суспензії або водного розчину. Дозування *in vitro* може варіюватися між приблизно 10^{-3} молярною та 10^{-9} молярною концентраціями. Терапевтично ефективна кількість *in vivo* може варіюватися в залежності від шляху введення, у інтервалі приблизно 0,1-500 мг/кг або у інтервалі приблизно 1-100 мг/кг.

15 Сполука відповідно до даного винаходу може бути введена або одночасна, або попередньо, або після введення одного або декількох інших терапевтичних агентів. Сполука відповідно до даного винаходу може бути введена окремо одним і тим же або різними шляхами введення, або разом у одній і тій же фармацевтичній композиції з іншими агентами.

20 У одному варіанті здійснення винахід відноситься до продукту, що містить сполуку формули (I) та, щонайменше, один інший терапевтичний агент, як об'єднаний препарат для одночасного, роздільного або послідовного застосування у терапії. У одному з варіантів винаходу лікуванням є лікування захворювання або стану, опосередкованого активністю ферменту PI3K. Продукти, представлені у об'єднаному препараті, включають композицію, що містить разом сполуку формули (I) та інший(і) терапевтичний(і) агент(и) у одній і тій же фармацевтичній композиції, або сполуку формули (I) та інший(і) терапевтичний(і) агент(и) у окремих формах, наприклад, у 25 вигляді набору.

У одному варіанті здійснення винахід відноситься до фармацевтичної композиції, що містить сполуку формули (I) та інший(і) терапевтичний(і) агент(и). Необов'язково, фармацевтична композиція може включати фармацевтично прийнятний носій, як описано вище.

30 У одному варіанті здійснення винахід відноситься до набору, що містить дві або більше окремі фармацевтичні композиції, щонайменше, одна з яких містить сполуку формули (I). У одному з варіантів здійснення винаходу набір містить засіб для окремого зберігання зазначених композицій, такий як контейнер, розділений флакон або розділений пакетик з фольги. Прикладом такого набору є блистерне упакування, яке звичайно використовується для упакування таблеток, капсул та тому подібне.

35 Набір відповідно до винаходу може бути використаний для введення різних дозованих форм, наприклад, пероральних та парентеральних, для введення окремих композицій з різними інтервалами дозування або для титрування окремих композицій відносно одна іншої. Для надання допомоги у дотриманні режиму до набору відповідно до винаходу звичайно додаються вказівки щодо введення.

40 У комбінаційних методах лікування відповідно до винаходу сполука відповідно до винаходу та інший терапевтичний агент можуть бути виготовлені та/або включені у препарат одним і тим же або різними виробниками. Крім того, сполука відповідно до винаходу та інший терапевтичний агент можуть бути об'єднані разом у комбінаційній терапії: (i) перед видачею комбінованого продукту лікарям (наприклад, у випадку набору, що містить сполуку відповідно до винаходу та інший 45 терапевтичний агент); (ii) самим лікарем (або під керівництвом лікаря) незадовго до введення; (iii) самими пацієнтами, наприклад, послідовним введенням сполуки відповідно до винаходу та іншого терапевтичного агента.

Відповідно, винахід відноситься до застосування сполуки формули (I) при лікуванні захворювання або стану, опосередкованого активністю ферменту PI3K, де лікарський засіб виготовлений для введення з іншим терапевтичним агентом. Винахід відноситься також до застосування іншого терапевтичного агента для лікування захворювання або стану, опосередкованого активністю ферменту PI3K, де лікарський засіб вводиться разом зі сполукою формули (I).

50 Винахід відноситься також до сполуки формули (I) для застосування у способі лікування захворювання або стану, опосередкованого активністю ферменту PI3K, де сполука формули (I) отримана для введення з іншим терапевтичним агентом. Винахід відноситься також до іншого терапевтичного агента для застосування у способі лікування захворювання або стану, опосередкованого активністю ферменту PI3K, де інший терапевтичний агент призначений для введення зі сполукою формули (I). Винахід відноситься також до сполуки формули (I) для 60 застосування у способі лікування захворювання або стану, опосередкованого активністю

ферменту PI3K, де сполука формули (I) вводиться з іншим терапевтичним агентом. Винахід відноситься також до іншого терапевтичного агента для застосування у способі лікування захворювання або стану, опосередкованого активністю ферменту PI3K, де інший терапевтичний агент вводиться зі сполукою формули (I).

5 Винахід відноситься також до застосування сполуки формули (I) для лікування захворювання або стану, опосередкованого активністю ферменту PI3K, де пацієнт попередньо (наприклад, за 24 години) був оброблений іншим терапевтичним агентом. Винахід відноситься також до застосування іншого терапевтичного агента для лікування захворювання або стану, опосередкованого активністю ферменту PI3K, де пацієнт попередньо (наприклад, за 24 години)

10 був оброблений сполукою формули (I).

Сполуки формули I можуть бути введені у вигляді окремого активного інгредієнту або у комбінації, наприклад, як допоміжні речовини, з іншими лікарськими засобами, наприклад, імуносупресантами або імуномодуляторами, або іншими анти-запальними агентами, наприклад, для лікування або профілактики гострого або хронічного відторгнення ало- або ксенотрансплантату, або запальних або аутоімунних розладів, або з хіміотерапевтичним агентом, наприклад, анти-проліферативним агентом для злоскісних клітин. Наприклад, сполуки формули I можуть бути використані у комбінації з наступними: інгібітор кальцинеурину, наприклад, циклоспорин або FK 506; інгібітор MPM, наприклад, рапаміцин, 40-O-(2-гідроксиетил)-рапаміцин, CCI779, ABT578, AP23573, TAFA-93, біолімус-7 або біолімус-9; асcomicин, що має імуно-пригнічуючу властивість, наприклад, ABT-281, ASM981 та т.д.; кортикостероїди; циклофосфамід; азатіопрен; метотрексат; лефлуномід; мізорибін; мікофенольна кислота або сіль; імунодепресанти мікофеноляту; 15-деоксиперспергуалін або його імуносупресантний гомолог, аналог або похідна; інгібітор PKC, наприклад, як описано у WO 02/38561 або WO 03/82859, наприклад, сполука відповідно до прикладів 56 або 70; інгібітор кінази JAK3, наприклад, N-бензил-3,4-дигідрокси-бензилиден-ціаноацетамід α -ціано-(3,4-дигідрокси)]-N-бензилциннамамід (тирфостин AG 490), продигіозин 25-C (PNU156804), [4-(4'-гідроксифеніл)аміно-6,7-диметоксихіназолін] (IBK-P131), [4-(3'-бром-4'-гідроксифеніл)аміно-6,7-диметоксихіназолін] (IBK-P154), [4-(3',5'-дибром-4'-гідроксифеніл)аміно-6,7-диметоксихіназолін] IBK-P97, KRX-211, 3-((3R, 4R)-4-метил-3-[метил-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)аміно]-піперидин-1-іл)-3-оксо-пропіонітрил, у вільному вигляді або у вигляді фармацевтично прийнятної солі, наприклад, моно-цитрату (що також називається CP-690,550), або сполука, як описано у WO 04/052359 або WO 05/066156; імуносупресантні моноклональні антитіла, наприклад, моноклональні антитіла до рецепторів лейкоцитів, наприклад, MHC, CD2 CD3, CD4, CD7, CD8, CD25, CD28, CD40, CD45, CD52, CD58, CD80, CD86 або їх ліганди; інші імуномодулюючі сполуки, наприклад, рекомбінантна зв'язуюча молекула, що має, щонайменше, частину позаклітинного домену CTLA4 або його мутант, наприклад, щонайменше, позаклітинну частину CTLA4 або його мутант, приєднаний до не-CTLA4 білкової послідовності, наприклад, CTLA4Ig (наприклад, позначений як ATCC 68629) або його мутант, наприклад, LEA29Y; інгібітори адгезії, наприклад антагоністи LFA-1, антагоністи ICAM-1 або -3, антагоністи VCAM-4 або антагоністи VLA-4; або антигістаміни; або протикашлевий агент, або бронхолітичний агент; або блокатори ангіотензинового рецептору; або анти-інфекційний агент.

Коли сполуки формули I вводяться у комбінації з іншим імуносупресивним/імуномодулюючим, анти-запальним, хіміотерапевтичним або анти-інфекційним лікарським засобом, дозування спільно введеної імунодепресантої, імуномодулюючої, анти-запальної, хіміотерапевтичної або анти-інфекційної сполуки, будуть, звичайно, варіюватися в залежності від виду спільно використовуваного лікарського засобу, наприклад, будь то стероїд або інгібітор кальциневрину, від конкретного використовуваного лікарського засобу, від стану, що підлягає лікуванню, і так далі.

Сполука формули (I) також може бути використана для зручності у комбінації одна з іншою або у комбінації з іншими терапевтичними агентами, особливо, з іншими антипроліферативними агентами. Такі антипроліферативні агенти включають, але цим не обмежуються, інгібітори ароматази; антиестрогени; інгібітори топоізомерази I; інгібітори топоізомерази II; активні агенти мікротрубочок; алкілюючі агенти; інгібітори пістонових деацетилаз; сполуки, які індукують диференціювання клітинних процесів; інгібітори циклооксигенази; інгібітори MMP; інгібітори mTOR; антинеопластичні антиметаболіти; сполуки платини; сполуки націлюючі/зменшуючі активність протеїн або ліпід кінази та, крім того, антінгіогенні сполуки; сполуки, які націлюють, зменшують або інгібують активність протеїн або ліпід фосфатази; агоністи гонадореліну; анти-андрогени; інгібітори метіонін амінопептидази; бісфосфонати; модифікатори біологічної відповіді; антипроліферативні антитіла; інгібітори гепаранази; інгібітори ізоформи онкогенного Ras; інгібітори теломерази; інгібітори протеасоми; агенти, використовувані при лікуванні

гематологічних злжякісних захворювань; сполуки, які націлюють, зменшують або інгібують активність Flt-3; інгібітори Hsp90; темозоломід (TEMODAL[®]); та лейковорин.

Термін "інгібітор ароматази", як він використовується у даному документі, відноситься до сполуки, яка інгібує продукцію естрогену, тобто, перетворення субстратів андростендіон та тестостерон у естрон та естрадіол, відповідно. Термін включає, але цим не обмежується, стероїди, особливо атаместан, ексеместан та форместан; та, зокрема, нестероїдні сполуки, особливо аміноглютетимід, роглетимід, піридоглютетимід, трилостан, тестолактон, кетоконазол, ворозол, фадрозол, анастрозол та летрозол. Екземестан може бути введений, наприклад, у тому вигляді, як він продається, наприклад, під торговельною маркою AROMASIN. Форместан може бути введений, наприклад, у тому вигляді, як він продається, наприклад, під торговельною маркою LENTARON. Фадрозол може бути введений, наприклад, у тому виді, як він продається, наприклад, під торговельною маркою AFEMA. Анастрозол може бути введений, наприклад, у тому вигляді, як він продається, наприклад, під торговельною маркою ARIMIDEX. Летрозол може бути введений, наприклад, у тому вигляді, як він продається, наприклад, під торговельною маркою FEMARA або FEMAR. Аміноглютетимід може бути введений, наприклад, у тому вигляді, як він продається, наприклад, під торговельною маркою ORIMETEN. Комбінація відповідно до винаходу, що містить хіміотерапевтичний агент, який є інгібітором ароматази, особливо корисна для лікування пухлин, рецептор-позитивних до гормонів, наприклад, пухлин молочної залози.

Термін "анти-естроген", як використовується у даному документі, відноситься до сполуки, яка викликає антагонізм до дії естрогенів на рівні естрогенових рецепторів. Термін включає, але цим не обмежується, тамоксифен, фульвестрант, ралоксифен та ралоксифен гідрохлорид. Тамоксифен може бути введений, наприклад, у вигляді комерційного препарату, наприклад, під торговельною маркою NOLVADEX. Ралоксифен гідрохлорид може бути введений, наприклад, у вигляді комерційного препарату, наприклад, під торговельною маркою EVISTA. Фульвестрант може бути включений у препарат, як описано у патенті США № 4659516, або він може бути введений, наприклад, у вигляді комерційного препарату, наприклад, під торговельною маркою FASLODEX. Комбінація відповідно до винаходу, що містить хіміотерапевтичний агент, який являє собою антиестроген, зокрема, може бути використана для лікування пухлин, рецептор-позитивних до естрогенів, наприклад, пухлин молочної залози.

Термін "анти-андроген", як використовується у даному документі, відноситься до будь-якої речовини, яка здатна інгібувати біологічні ефекти андрогенних гормонів та включає, але цим не обмежується, бікалутамід (CASODEX), який може бути у складі препарату, наприклад, як описано у патенті США № 4636505.

Термін "агоніст гонадореліну", як використовується у даному документі, включає, але цим не обмежується, абарелікс, гозерелін та гозерелін ацетат. Гозерелін описаний у патенті США № 4100274 та може бути введений, наприклад, у вигляді комерційного препарату, наприклад, під торговельною маркою ZOLADEX. Абарелікс може бути включений у склад препарату, наприклад, як описано у патенті США № 5843901.

Термін "інгібітор топоізомерази I", як використовується у даному документі включає, але цим не обмежується, топотекан, гіматекан, іринотекан, камптотецин та його аналоги, 9-нітрокамптотецин та макромолекулярний кон'югат камптотецину PNU-166148 (сполука A1 в WO 99/17804). Іринотекан може бути введений, наприклад, у вигляді комерційного препарату, наприклад, під торговельною маркою CAMPTOSAR. Топотекан може бути введений, наприклад, у вигляді комерційного препарату, наприклад, під торговельною маркою HYCAMTIN.

Термін "інгібітор топоізомерази II", як використовується у даному документі включає, але цим не обмежується, антрациклін, такий як доксорубіцин, включаючи ліпосомний препарат, наприклад, CAELYX; даунорубіцин; епірубіцин; ідарубіцин; неморубіцин; антрахіноні мітоксантрон та лозоксантрон; та подофілотоксини етопозид та теніпозид. Етопозид може бути введений, наприклад, у вигляді комерційного препарату, наприклад, під торговельною маркою ETOPOPHOS. Теніпозид може бути введений, наприклад, у вигляді комерційного препарату, наприклад, під торговельною маркою VM 26-BRISTOL. Доксорубіцин може бути введений, наприклад, у вигляді комерційного препарату, наприклад, під торговельною маркою ADRIBLASTIN або ADRIAMYCIN. Епірубіцин може бути введений, наприклад, у вигляді комерційного препарату, наприклад, під торговельною маркою FARMORUBICIN. Ідарубіцин може бути введений, наприклад, у вигляді комерційного препарату, наприклад, під торговельною маркою ZAVEDOS. Мітоксантрон може бути введений, наприклад, у вигляді комерційного препарату, наприклад, під торговельною маркою NOVANTRON.

Термін "активний агент мікротрубочок" відноситься до агентів, що стабілізують мікротрубочки, дестабілізують мікротрубочки, та інгібіторів полімеризації мікротрубочок, включаючи, але цим не обмежуючись, таксани, наприклад, паклітаксел та доцетаксел,

алкалоїди барвінку, наприклад, вінбластин, особливо сульфат вінбластину, вінкристин, особливо сульфат вінкристину, та вінорелбін; дискодермоліди; колхіцини; та епотилони та їх похідні, наприклад, епотилон В або D або їх похідні. Паклітаксел може бути введений, наприклад, у вигляді комерційного препарату, наприклад, під торговельною назвою TAXOL.

Доцетаксел може бути введений, наприклад, у вигляді комерційного препарату, наприклад, під торговельною маркою TAXOTERE. Вінбластин сульфат може бути введений, наприклад, у вигляді комерційного препарату, наприклад, під торговельною маркою VINBLASTIN R.P. Вінбластин сульфат може бути введений, наприклад, у вигляді комерційного препарату, наприклад, під торговельною маркою FARMISTIN. Дискодермолід може бути отриманий, наприклад, як описано у патентах у патенті США № 5010099. Також включені похідні епотилону, які описані у WO 98/10121, патенті США № 6194181, WO 98/25929, WO 98/08849, WO 99/43653, WO 98/22461 та WO 00/31247. Найбільш кращими є епотилон А та/або В.

Термін "алкілюючий агент", як використовується у даному документі, включає, але цим не обмежується, циклофосфамід, іфосфамід, мелфалан або нітрозосечовину (BCNU або Gliadel)). Циклофосфамід може бути введений, наприклад, у вигляді комерційного препарату, наприклад, під торговельною назвою CYCLOSTIN, а іфосфамід - під торговельною маркою HOLOXAN.

Термін "інгібітори гістондеацетилази" або "інгібітори HDAC" відноситься до сполук, які інгібують гістондеацетилазу та які проявляють антипроліферативну активність. Такі сполуки включають сполуки, описані у WO 02/22577, особливо N-гідрокси-3-[4-[(2-гідроксиетил)]-2-(1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенамід, N-гідрокси-3-[4-[[2-(2-метил-1H-індол-3-іл)етил]аміно]метил]феніл]-2E-2-пропенамід та їх фармацевтично прийнятні солі. Такі сполуки, крім того, включають субероїланілід гідроксимої кислоти (SAHA).

Термін "протиухлинний антиметаболіт" включає, але цим не обмежується, 5-фторурацил або 5-FU; капецитабін; гемцитабін; агенти, що деметилують ДНК, такі як 5-азацитидин та децитабін; метотрексат та едатрексат; та антагоністи фолієвої кислоти, такі як пемретрексед. Капецитабін може бути введений, наприклад, у вигляді комерційного препарату, наприклад, під торговельною маркою XELODA. Гемцитабін може бути введений, наприклад, у вигляді комерційного препарату, наприклад, під торговельною маркою GEMZAR. Також включено моноклональне антитіло трастузумаб, яке може бути введене, наприклад, у вигляді комерційного препарату, наприклад, під торговельною маркою HERCEPTIN.

Термін "сполука платини", як використовується у даному документі, включає, але цим не обмежується, карбоплатин, цис-платин, цисплатин та оксаліплатин. Карбоплатин може бути введений, наприклад, у вигляді комерційного препарату, наприклад, під торговельною маркою CARBOPLAT. Оксаліплатин може бути введений, наприклад, у вигляді комерційного препарату, наприклад, під торговельною маркою ELOXATIN.

Термін "сполуки, що зв'язуються із протеїн- або ліпідкіназою/ що знижують їх активність; або що зв'язуються із протеїн- або ліпідфосфатазою/ що знижують їх активність або інші антіангіогенні сполуки", як використовується у даному документі включає, але цим не обмежується, інгібітори протеїнтирозинкінази та/або серін- та/або треонінкінази або інгібітори ліпідкінази, наприклад,

а) сполуки, що зв'язуються з рецептором тромбоцитарного фактору росту (PDGFR), що знижують або інгібують його активність, такі як сполуки, які зв'язуються з PDGFR, знижують або інгібують його активність, особливо сполуки, які інгібують рецептор PDGF, наприклад, похідна N-феніл-2-піримідинаміну, наприклад, іматиніб, SU101, SU6668 та GFB-111;

б) сполуки, що зв'язуються з рецептором фактору росту фібробластів (FGFR), що знижують або інгібують його активність;

с) сполуки, що зв'язуються з рецептором 1 інсуліноподібного фактору росту (IGF-1R), що знижують або інгібують його активність, такі як сполуки, які зв'язуються з IGF-1R, знижують або інгібують його активність, насамперед сполуки, які інгібують рецептор IGF-1R, такі як сполуки, описані у WO 02/092599;

д) сполуки, що зв'язуються із сімейством рецептору Trk тирозинкіназ, що знижують або інгібують його активність;

е) сполуки, що зв'язуються із сімейством рецептору Axl тирозинкіназ, що знижують або інгібують його активність;

ф) сполуки, що зв'язуються з рецептором c-Met, що знижують або інгібують його активність;

г) сполуки, що зв'язуються з рецептором Kit/SCFR тирозинкіназ, що знижують або інгібують його активність;

h) сполуки, що зв'язуються з рецептором c-Kit тирозинкіназ (підродина PDGFR), що знижують або інгібують його активність, такі як сполуки, які зв'язуються з рецептором c-Kit

сімейства тирозинкіназ, знижують або інгібують його активність, особливо сполуки, які інгібують рецептор c-Kit, наприклад, іматиніб;

i) сполуки, що зв'язуються з членами сімейства c-Abl та відповідними гібридними білками, що знижують або інгібують їх активність, наприклад, кінази BCR-Abl, такі як сполуки, які зв'язуються зі членами сімейства c-Abl та відповідними гібридними білками, знижують або інгібують їх активність, наприклад, похідна N-феніл-2-піримідин-аміну, наприклад, похідна N-феніл-2-піримідин-аміну, іматиніб, PD180970, AG957, NSC 680410 або PD173955 фірми ParkeDavis;

j) сполуки, що зв'язуються з членами сімейства протеїнкіназ C (PKC) та сімейства серін/треонінкіназ Raf, членами сімейств MEK, SRC, JAK, FAK, PDK та Ras/MAPK або сімейства кіназ PI(3) або сімейства кіназ, споріднених з кіназою PI(3) та/або членами циклін-залежних кіназ (CDK), що знижують або інгібують їх активність, особливо похідні стауроспорину, описані у патенті США № 5093330, наприклад, мідостаурин; приклади інших сполук включають, наприклад, UCN-01; сафінгол; BAY 43-9006; бріостатин 1; перифозин; ілмофозин; RO 318220 та RO 320432; GO 6976; ісис 3521; LY333531/LY379196; сполуки ізохіноліну, такі як сполуки, описані у WO 00/09495; FTI; PD184352 або QAN697 (інгібітор P13K);

k) сполуки, що зв'язуються з протеїнтирозинкіназою, що знижують або інгібують її активність, такі як сполуки, які зв'язуються з протеїнтирозинкіназою, знижують або інгібують її активність, включають іматиніб мезилат (GLEEVEC) або тирфостин. Тирфостин, переважно, є низькомолекулярною сполукою (MM<1500) або її фармацевтично прийнятною сіллю, особливо сполукою, яка вибрана зі сполук класу бензиліденмалонітрилів або класу S-арилбензолмалонітрилів або бісубстратів хінолінів, більш переважно, будь-якою сполукою, яка вибрана з групи, що включає тирфостин A23/RG-50810, AG 99, тирфостин AG 213, тирфостин AG 1748, тирфостин AG 490, тирфостин B44, тирфостин B44 (+) енантіомер, тирфостин AG 555, AG 494, тирфостин AG 556, AG957 та адафостин (адамантиловий ефір (4-((2,5-дигідроксифеніл)метил)аміно)бензойної кислоти, NSC 680410, адафостин); та

l) сполуки, що зв'язуються з сімейством рецепторних тирозинкіназ епідермальних факторів росту (EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4 у вигляді гомо- та гетеродимерів), що знижують або інгібують їх активність, такі як сполуки, які зв'язуються з рецепторами сімейства епідермальних факторів росту, знижують або інгібують їх активність, особливо сполуки, білки або антитіла, які інгібують активність членів сімейства рецепторів тирозинкіназ EGF, наприклад, рецептору EGF, ErbB2, ErbB3 та ErbB4, або зв'язуються з EGF або EGF-подібними лігандами, та, зокрема, сполуки, білки або моноклональні антитіла, описані у WO 97/02266, наприклад, сполука, описана у прикладі 39, або у патентних документах EP 0564409, WO 99/03854, EP 0520722, EP 0566226, EP 0787722, EP 0837063, патенті США №5747498, WO 98/10767, WO 97/30034, WO 97/49688, WO 97/38983 та, особливо, у WO 96/30347, наприклад, сполука, відома як CP 358774; у WO 96/33980, наприклад, сполука ZD 1839; та у WO 95/03283, наприклад, сполука ZM105180, наприклад, трастузумаб (HERCEPTIN), цетуксимаб, іресса, тарцева, OSI-774, CI-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 або E7.6.3, та похідні 7H-піроло[2,3-d]піримідину, які описані у WO 03/013541.

Інші антиангіогенні сполуки включають сполуки, що мають інший механізм прояву активності, наприклад, не зв'язаний з інгібуванням протеїн- або ліпідкінази, наприклад, талідомід (THALOMID) та TNP-470.

Сполуки, що зв'язуються з протеїн- або ліпідкіназою/знижують їх активність, являють собою, наприклад, інгібітори фосфатази 1, фосфатази 2A, PTEN або CDC25, наприклад, окадаєву кислоту або її похідні.

Сполуки, які індукують процеси диференціації клітин, являють собою, наприклад, ретиноеву кислоту, α -, γ - або δ -токоферол або α -, γ - або δ -токотриєнол.

Термін інгібітор циклооксигенази, як використовується у даному документі включає, але цим не обмежується, наприклад, інгібітори Cox-2, 5-алкіл заміщену 2-ариламінофенілоцтову кислоту та похідні, такі як целекоксиб (CELEBREX), рофекоксиб (VIOXX), еторикоксиб, валдекоксиб або 5-алкіл-2-ариламінофенілоцтову кислоту, наприклад, 5-метил-2-(2'-хлор-6'-фтораніліно)фенілоцтову кислоту або луміракоксиб.

Термін "бісфосфонати", як використовується у даному документі включає, але цим не обмежується, етридонову, тилудронову, памідронову, алендронову, ібандронову, ризедронову та золедронову кислоту. "Етридонова кислота" може бути введена, наприклад, у вигляді комерційного препарату, наприклад, під торговельною маркою DIDRONEL. "Клодренова кислота" може бути введена, наприклад, у вигляді комерційного препарату, наприклад, під торговельною маркою BONEFOS. "Тилудронова кислота" може бути введена, наприклад, у вигляді комерційного препарату, наприклад, під торговельною маркою SKELID. "Памідронова

кислота" може бути введена, наприклад, у вигляді комерційного препарату, наприклад, під торговельною маркою AREDIA™. "Алендроніва кислота" може бути введена, наприклад, у вигляді комерційного препарату, наприклад, під торговельною маркою FOSAMAX. "Ібандронова кислота" може бути введена, наприклад, у вигляді комерційного препарату, наприклад, під торговельною маркою BONDRANAT. "Ризедронова кислота" може бути введена, наприклад, у вигляді комерційного препарату, наприклад, під торговельною маркою ACTONEL. "Золедронова кислота" може бути введена, наприклад, у вигляді комерційного препарату, наприклад, під торговельною маркою ZOMETA.

Термін "інгібітори mTOR" відноситься до сполук, які інгібують зв'язування з рапаміцином ссавців (mTOR) та які мають антипроліферативну активність, такі як сіролімус (Rapamune®), еверолімус (Certican™), CCI-779 та ABT578.

Термін "інгібітор гепаранази", як використовується у даному документі, відноситься до сполук, які зв'язуються з сульфатом гепарину, знижують або інгібують його деградацію. Даний термін включає, але цим не обмежується, PI-88.

Термін "модифікатор біологічної відповідної реакції", як використовується у даному документі, відноситься до лімфокіну або інтерферонів, наприклад, інтерферону γ.

Термін "інгібітор онкогенних ізоформ Ras", наприклад, H-Ras, K-Ras або N-Ras, як використовується у даному документі, відноситься до сполук, які зв'язуються з онкогенною Ras, знижують або інгібують онкогенну активність Ras, наприклад, "інгібітор фарнезилтрансферази", наприклад, L-744832, DK8G557 або R115777 (ZARNESTRA).

Термін "інгібітор теломерази", як використовується у даному документі, відноситься до сполук, які зв'язуються з теломеразою, знижують або інгібують її активність. Сполуками, які зв'язуються з теломеразою, знижують або інгібують її активність, насамперед є сполуки, які інгібують рецептор теломерази, наприклад, теломестатин.

Термін "інгібітор метіонінамінопептидази", як використовується у даному документі, відноситься до сполук, які зв'язуються з метіонінамінопептидазою, знижують або інгібують її активність. Сполуками, які зв'язуються з метіонінамінопептидазою, знижують або інгібують її активність, є, наприклад, бенгамід або його похідна.

Термін "інгібітор протеасоми", як використовується у даному документі, відноситься до сполук, які зв'язуються з протеосомою, знижують або інгібують її активність. Сполуки, які зв'язуються з протеосомою, знижують або інгібують її активність, включають, наприклад, PS-341 та MLN 341.

Термін "інгібітор матричної металопротеїнази" або "інгібітор MMP", як використовується у даному документі, включає, але цим не обмежується, інгібітори колагенових пептидоміметиків та непептидоміметиків, похідні тетрацикліну, наприклад, інгібітор - пептидоміметик гідроксамат батимастату та його пероральні біодоступні аналоги маримастат (BB-2516), приномастат (AG3340), метастат (NSC 683551) BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B або AAJ996.

Термін "агенти, використовувані при лікуванні злоякісних захворювань крові", як використовується у даному документі, включає, але цим не обмежується, інгібітори тирозинкіназ типу FMS, наприклад, сполуки, які зв'язуються з рецепторами тирозинкіназ типу FMC (Flt-3R), знижують або інгібують їх активність; інтерферон, 1-b-D-арабінофуранзилцитозин (ara-c) та бісульфан; та інгібітори ALK, наприклад, сполуки, які зв'язуються з кіназою анапластичної лімфоми, знижують або інгібують її активність.

Сполуки, які зв'язуються з рецепторами тирозинкіназ типу FMC (Flt-3R), знижують або інгібують їх активність, насамперед являють собою сполуки, білки або антитіла, які інгібують члени сімейства рецепторів кінази Flt-3, наприклад, PKC412, мідостаурин, похідна стауроспорину, SU11248 та MLN518.

Термін "інгібітори HSP90", як використовується у даному документі, включає, але цим не обмежується, сполуки, які зв'язуються з HSP90, знижують або інгібують АТФ-азну активність HSP90, зв'язуються з клієнтними білками HSP90; розщеплюють, знижують або інгібують їх активність через убіхітиновий шлях протеасоми. Сполуками, які зв'язуються з HSP90, знижують або інгібують АТФ-азну активність HSP90, є, насамперед, сполуки, білки або антитіла, які інгібують АТФ-азну активність HSP90, наприклад, 17-аліламіно-17-деметоксигелданаміцин (17AAG), похідні гелданаміцину, інші сполуки, споріднені з гелданаміцином, радицикол та інгібітори HDAC.

Термін "антипроліферативні антитіла", як використовується у даному документі включає, але цим не обмежується, трастузумаб (Herceptin™), трастузумаб-DM1, ерлотиніб (Tarceva™), бевацизумаб (Avastin™), ритуксимаб (Rituxan®), PRO64553 (анти-CD40) та 2C4 антитіло. Під антитілами маються на увазі, наприклад, інтактні моноклональні антитіла, поліклональні

антитіла, мультиспецифічні антитіла, отримані, щонайменше, з двох інтактних антитіл, та фрагменти антитіл достатньої довжини для прояву потрібної біологічної активності.

Для лікування гострого мієлогенного лейкозу (AML) сполуки формули (I) можуть бути використані у комбінації із стандартними методами лікування лейкемії, насамперед, у комбінації з методами лікування, що використовуються при лікуванні AML. Зокрема, сполуки формули (I) можуть бути введені у комбінації, наприклад, з інгібіторами фарнезилтрансферази та/або іншими лікарськими засобами, використовуваними для лікування AML, такими як даунорубіцин, адриаміцин, Ага-С, VP-16, теніпозид, мітоксантрон, ідарубіцин, карбоплатин та РКС412.

Сполука формули (I) також може бути ефективно використана у комбінації одна з іншою або у комбінації з іншими терапевтичними агентами, особливо іншими анти-малярійними агентами. Такі анти-малярійні агенти включають, але цим не обмежуються, прогуаніл, хлорпрогуаніл, триметоприм, хлорохін, мефлохін, люмефантрин, атовакуон піриметамін-сульфадоксин, піриметамін-дапсон, галофантрин, хінін, хінідин, амодіахін, амопірохін, сульфонаміди артемізиніну, артефлен, артемтер, артезунату примахін, інгальований NO, L-аргінін, дипропілентри-амін NONOат (донор NO), розиглітзон (агоніст PPAR γ), активоване вугілля, еритропоедин, левамизол та піронаридин.

Сполука формули (I) також може бути ефективно використана у комбінації одна з іншою або у комбінації з іншими терапевтичними агентами, такими як використовується для лікування лейшманіозу, трипаносомозу, токсоплазмозу та нейроцистицеркозу. Такі агенти включають, але цим не обмежуються, хлорохін сульфат, атовакуон-прогуаніл, артемтер-люмефантрин, хінін-сульфат, артезуната, хінін, доксициклін, кліндаміцин, меглумін антимоіат, натрію стибоглюконат, мілтефозин, кетоконазол, пентамідин, амфотерицин В (AmB), ліпосомальний AmB, паромоміцин, ефлорнітином, ніфуртимокс, сурамін, меларсопрол, преднізолон, бензнідазол, сульфадіазин, піриметамін, кліндаміцин, триметропим, сульфаметоксазол, азитроміцин, атовакуон дексаметазон, празиквантелом, альбендазол, бета-лактами, фторхінолони, макроліди, аміноглікозиди, сульфадіазин та піриметамін.

Структура активних агентів з визначеними кодовими номерами, загальними або торговими назвами можуть бути взяті із сучасного видання стандартної настанови "The Merck Index" або з баз даних, наприклад, Patents International, наприклад, IMS World Publications.

Зазначені вище сполуки, які можуть бути використані у комбінації зі сполукою формули (I), можуть бути отримані та введені, як відомо з рівня техніки, наприклад, як описано у документах, цитованих вище.

Сполука формули (I) також може бути ефективно використана у комбінації з відомими терапевтичними методами, наприклад, введенням гормонів або, особливо, опромінюванням.

Сполука формули (I), зокрема, може бути використана як радіосенсибілізатор, особливо для лікування пухлин, які проявляють слабку чутливість до променевої терапії.

Під "комбінацією" мається на увазі або фіксована комбінація у вигляді однієї дозованої одиничної форми, або набір частин для об'єданого введення, де сполука формули (I) та партнер по комбінації можуть бути введені незалежно у один і той же час або окремо з інтервалом у часі, що насамперед дозволяє дати можливість партнерам по комбінації виявити спільний, наприклад, синергетичний, ефект, або будь-яка їхня комбінація. Терміни "спів-введення" або "об'єдане введення" або тому подібне, як використовується у даному документі, означають введення обраного партнера по комбінації одному суб'єктові, при необхідності цього (наприклад, пацієнту), та які призначені для включення режимів лікування, при яких агенти не обов'язково вводяться одним і тим же шляхом введення або у один і той же час. Термін "фармацевтична комбінація", як використовується у даному документі, означає продукт, який утворюється при змішуванні або об'єднанні декількох активних інгредієнтів та включає як фіксовану, так і нефіксовану комбінації активних інгредієнтів. Термін "фіксована комбінація" означає, що активні інгредієнти, наприклад, сполука формули I та партнер по комбінації, обидва вводяться пацієнту одночасно у вигляді єдиного цілого або дозованої частини. Термін "нефіксована комбінація" означає, що активні інгредієнти, наприклад, сполука формули (I) та партнер по комбінації, обидва вводяться пацієнту як окремі об'єкти або одночасно, або паралельно, або послідовно, без конкретного обмеження у часі, при цьому таке введення забезпечує терапевтично ефективні рівні двох сполук у організмі пацієнта. Останнє також відноситься до змішаної терапії, наприклад, введення трьох або більше активних інгредієнтів.

Приклади

Подробиці експерименту:

Наступні приклади призначені для ілюстрації винаходу та не повинні розглядатися як обмежуючі яким-небудь чином. Температура вказана у градусах Цельсія. Якщо не зазначено іншого, всі упарювання здійснювали при зниженому тиску, звичайно у інтервалі між приблизно

15 мм рт. ст. та 100 мм рт. ст. (= 20-133 мбар). Структури цільових продуктів, проміжних сполук та вихідних продуктів були підтверджені стандартними аналітичними методами, наприклад, за допомогою мікроаналізу та спектроскопічних характеристик, наприклад, МС, ІЧ, ЯМР. Використовувані аббревіатури є загальноприйнятими у даній галузі техніки.

- 5 Всі вихідні продукти, складові, реагенти, кислоти, основи, дегідратуючі агенти, розчинники та каталізатори, використовувані у синтезі сполук відповідно до даного винаходу є або комерційно доступними, або можуть бути отримані за способами органічного синтезу, відомими звичайному спеціалісту у даній галузі (Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21). Крім того, сполуки відповідно до даного винаходу можуть бути отримані за допомогою способів органічного синтезу, відомих звичайному спеціалісту у даній галузі, як показано у наступних прикладах.

Аббревіатури

ACN	ацетонітрил
AcOH	оцтова кислота
Boc	трет-бутоксикарбоніл
Boc ₂ O	ди-трет-бутил дикарбонат
tBu	трет-бутил
tBuOH	трет-бутанол
BrettPhos	2-(Дихлорогексилфосфіно)-3,6-диметокси-2'-4'-6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл
ушир. с.	широкий синглет
COMU	(1-ціано-2-етокси-2-оксоетиленаміноокси)-диметиламіно-морфоліно-карбеній гексафторфосфат
конц.	концентрований
д	день(дні)
д	дублет
дд	дублет дублетів
dba	дихлорбензиліденацетон
DXM	дихлорметан
DEA	діетиламін
DEAD	діетил азодикарбоксилат
DEAP	діетиламінопіридин
DIPEA	діізопропілетиламін
ДМФА	диметилформамід
DMME	диметоксиметан
DMCO	диметилсульфоксид
DPPA	дифенілфосфорил азид
DPPF	1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен
EDC	1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід гідрохлорид
екв.	еквівалент(и)
ESI	іонізація електророзпиленням
Et ₃ N	триетиламін
Et ₂ O	діетиловий ефір
EtOAc	етилацетат
EtOH	етанол
HATU	O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуроній гексафторфосфат
HBTU	O-(1H-бензотриазол-1-іл)-N, N,N'',N'-тетраметилуроній гексафторфосфат
HMDS	гексаметилдисилазан
HOBT	1-гідрокси-бензотриазол
BERX	високоєфективна рідинна хроматографія
IPA	ізопропанол
LCMS	рідинна хроматографія з мас-спектрометрією
mCPBA	мета-хлорпероксибензойна кислота
MeOH	метанол
м	мультиплет
хвил.	хвилина(и)
MS	мас-спектрометрія
mw	мікрохвильове випромінювання
ЯМР	спектроскопія ядерного магнітного резонансу
NaOtBu	трет-бутоксид натрію
NP	нормальна фаза

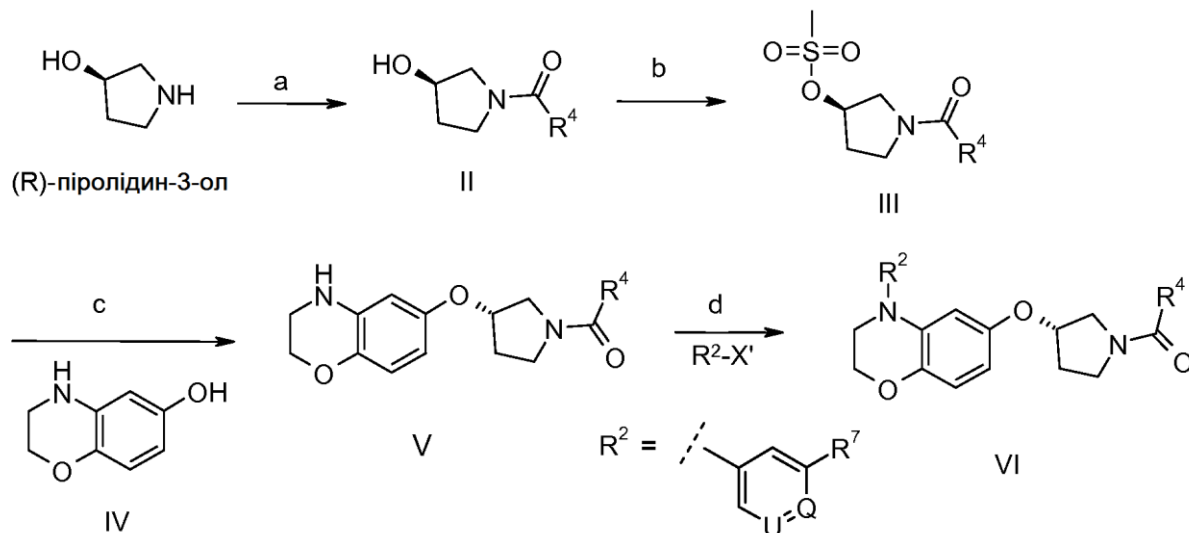
OBD	оптимальна щільність шарів
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	трис(дибензиліденацетон)дипаладій
$\text{PL-HCO}_3 \text{ MP}$	Бікарбонатний картридж на полімерній підкладці для видалення кислоти
SPE	
преп.	препаративна
PPh_3	трифенілфосфін
кв	квартет
Rac-BINAP	рацемічний 2,2'-біс(ди-п-толілфосфіно)-1,1'-бінафтил
RP	обернена фаза
Rt	час утримання
кт	кімнатна температура
RuPhos	2-дициклогексилфосфіно-2',6'-ді-ізопропокси-1,1'-біфеніл
насич.	насичений
SCX-2	сульфонова кислота на полімерній підкладці макропористий полістирол
т	триплет
TBME	трет-бутиловий метиловий ефір
TBAF	тетрабутиламоній фторид
TBDMSCI	трет-бутилдиметилсилілхлорид
Тетраметил-трет-бутил	
-XPhos	2-ди-трет-бутилфосфіно-3,4,5,6-тетраметил-2'',4'',6'-триізопропілбіфеніл
ТФОК	трифтороцтова кислота
ТГФ	тетрагідрофуран
ТШХ	тонкошарова хроматографія
UPLC	надпродуктивна рідинна хроматографія
XPhos	2-дициклогексилфосфіно-2'',4'',6'-триізопропілбіфеніл
$\text{Pd}[\text{RuPhos}]$	(2-дициклогексилфосфіно-2',6'-діізопропіл-1,1'-біфеніл)(2-(2-аміноетил)феніл)паладій(II)

Використовуваним мікрохвильовим апаратом є Biotage Initiator®

Всім сполукам дані назви з використанням AutoNom.

Одержання відповідно до прикладів - Загальні методи

Схема 1



5

а) (R)-піролідин-3-ол та хлорангідрид кислоти формули $\text{R}^4\text{C(O)Cl}$ або карбонову кислоту формули $\text{R}^4\text{C(O)OH}$ піддавали взаємодії з метою одержання амідів загальної формули II. Спеціалістам у даній галузі техніки буде зрозуміло, що є багато відомих шляхів одержання амідів. Наприклад, дивись, Mantalbeti, C.A.G.N and Falque, V., Amide bond formation and peptide coupling, Tetrahedron, 2005, 61(46), pp10827-10852, та процитовані посилання. Були використані наступні загальні способи i-ii.

10

i. Розчин карбонової кислоти та ДМФА (1 екв.) у ДХМ обробляли оксалілхлоридом (1,5 екв.) впродовж 1 години при температурі 3 °С. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, розчиняли у ДХМ та додавали до розчину гідрохлориду (R)-піролідин-3-олу (1,0 екв.) та Et_3N (2,5 екв.) у ДХМ при температурі 3 °С. Отриману суміш енергійно перемішували при температурі 3 °С впродовж 1 години, потім концентрували при зниженому тиску. Залишок обробляли EtOAc

15

та фільтрували. Залишок промивали EtOAc, та об'єднані фільтрати концентрували при зниженому тиску та очищали за допомогою флеш хроматографії.

ii. Розчин комерційного хлорангідриду кислоти (1,0 екв.) у ДХМ додавали до розчину гідрохлориду (R)-піролідин-3-олу (1,0 екв.) та Et₃N (2,5 екв.) у ДХМ при температурі 3 °С. Отриману суміш енергійно перемішували при температурі 3 °С впродовж 1 години, потім концентрували при зниженому тиску. Залишок обробляли EtOAc та фільтрували. Залишок промивали EtOAc, та об'єднані фільтрати концентрували при зниженому тиску та очищали за допомогою флеш хроматографії.

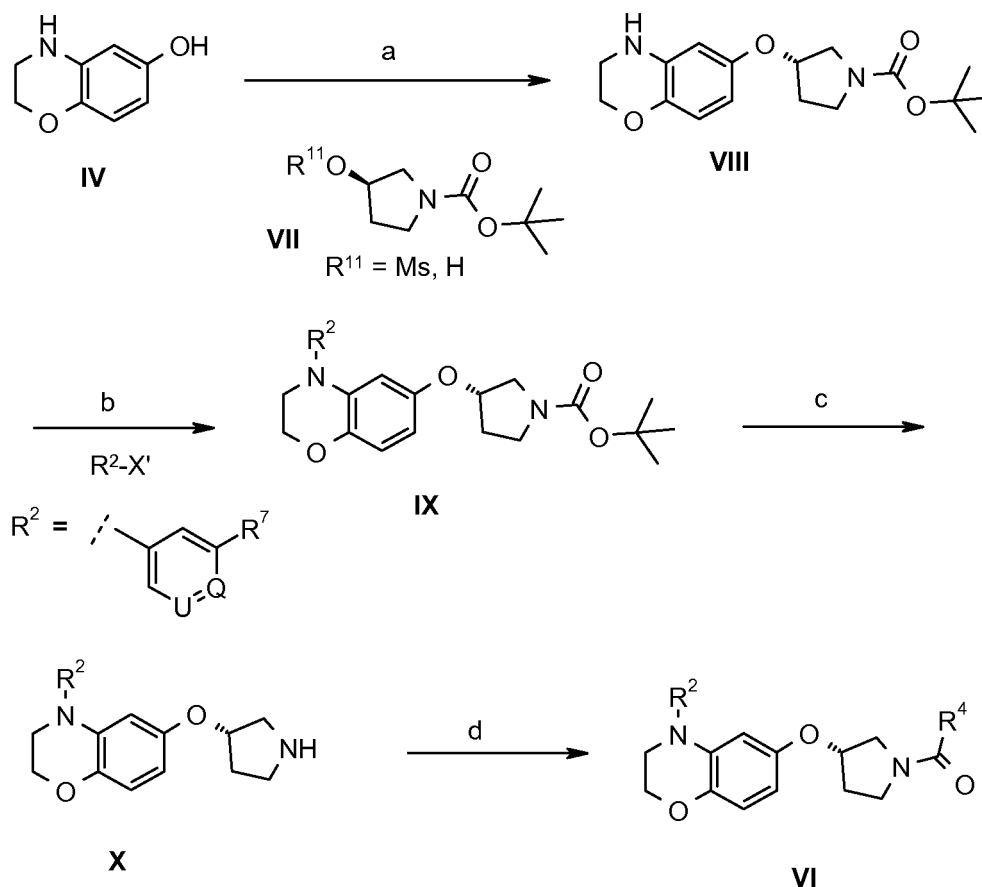
Типові умови для проведення реакцій утворення амідного зв'язку показані у прикладах далі у розділі В) умови утворення амідного зв'язку.

b) Мезилатні сполуки загальної формули II були отримані у звичайних умовах, переважно, шляхом взаємодії II з метансульфонілхлоридом (2 екв.) та Et₃N (2 екв.) у ДХМ при температурі 0 °С.

c) Сполуки загальної формули V отримували шляхом взаємодії 3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-олу IV зі сполуками загальної формули III у присутності підходящої основи, такого як гідрид натрію (NaH), та полярного органічного розчиннику, такого як ДМФА, у атмосфері інертного газу при температурі 50 °С. Типові умови для здійснення таких реакцій показані у прикладах далі у розділі С) Умови введення бічних ланцюгів.

d) Реакцію конденсації Бухвальда-Хартвіга між V та арилгалогенідом загальної формули R²-X", де X'=бром або йод, здійснювали у звичайних умовах реакції Бухвальда-Хартвіга з використанням комбінації Pd каталізатор/ліганд, такої як, переважно, Pd₂(dba)₃/2-(дициклогексилфосфіно)біфеніл або Pd₂(dba)₃/2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-біфеніл або біс(три-трет-бутилфосфін)паладій, та основи, такої як, переважно, NaOtBu, та органічного розчиннику, такого як, переважно, толуол. Реакційну суміш перемішували, переважно, при температурі приблизно 80-120 °С, переважно, 110 °С, та реакцію здійснювали, переважно, у мікрохвильовому реакторі. Переважно, реакцію проводили у середовищі інертного газу, такого як азот або аргон. Цільові сполуки очищали за допомогою нормальної або обернено фазової хроматографії. Типові умови проведення реакції конденсації Бухвальда-Хартвіга показані далі у прикладах у розділі А) Реакції амінування або гідроксилування за Бухвальдом.

Схема 2



а) (S)-трет-Бутил 3-((3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-іл)окси)піролідин-1-карбоксилат (сполука VIII) отримували шляхом взаємодії 3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-олу IV із сполукою загальної формули VII за допомогою одного з наступних способів i) у випадку X=мезилат, сполуки IV та VII піддавали взаємодії у присутності підходящої основи, такої як

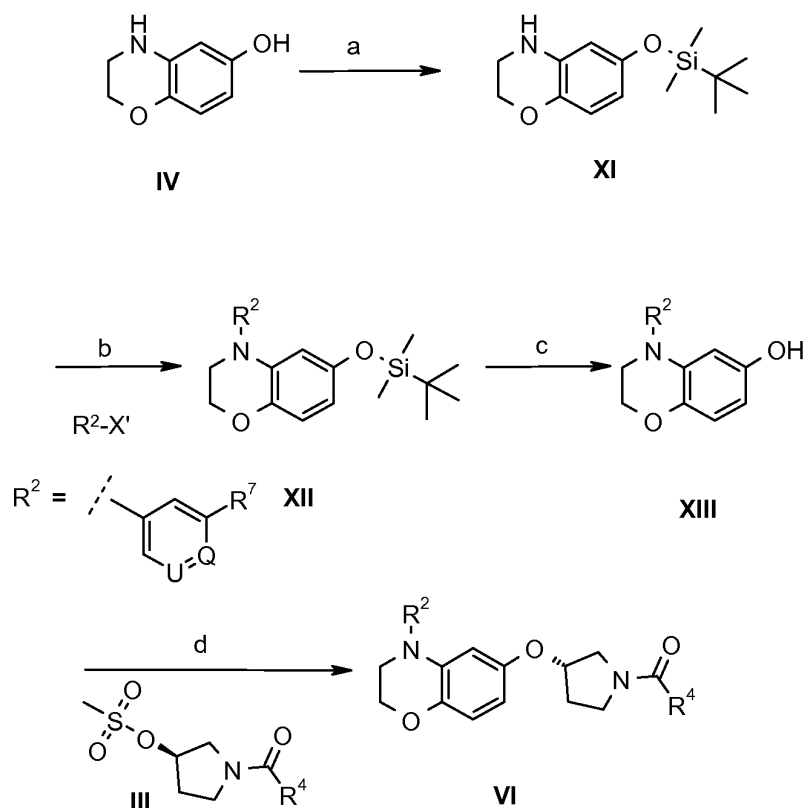
гідрид натрію (NaH), та полярного органічного розчинника ДМФА у атмосфері інертного газу при кімнатній температурі, ii) у випадку X=H, сполуки загальної формули IV та VII піддавали взаємодії з використанням звичайних умов реакції Міцунобу, переважно, використовуючи Ph_3P (1,4 екв.) та DEAD (1,4 екв.) у органічному розчиннику, такому як ТГФ, у атмосфері інертного газу при температурі, переважно, 70 °С. Типові умови для здійснення таких реакцій показані далі у прикладах у розділі С) Умова введення бічних ланцюгів.

б) Реакцію конденсації Бухвальда-Хартвіга між VIII та арилгалогенідом загальної формули $\text{R}^2\text{-X}$, де X =бром або йод, здійснювали у звичайних умовах реакції Бухвальда-Хартвіга з використанням комбінації Pd каталізатор/ліганд, такої як, переважно, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{X-Phos}$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/(\text{rac})\text{-BINAP}$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2/(\text{rac})\text{-BINAP}$ або біс(три-трет-бутилфосфін)паладій, та основи, такої як, переважно, NaOtBu, Cs_2CO_3 або K_3PO_4 , та органічного розчиннику, переважно, толуол, діоксан або ТГФ. Реакційну суміш перемішували, переважно, при температурі приблизно 60-120 °С та реакцію, переважно, здійснювали у мікрохвильовому реакторі. Переважно, реакцію проводили у середовищі інертного газу, такого як азот або аргон. Типові умови проведення реакції конденсації Бухвальда-Хартвіга показані далі у прикладах у розділі А) Реакції амінування або гідроксилювання за Бухвальдом.

в) Видалення захисної групи N-BOC у сполук загальної формули IX здійснювали у звичайних умовах видалення захисних BOC груп з використанням, серед іншого, підходящих кислот, переважно, трифтороцтової кислоти, та органічного розчиннику, переважно, ДХМ. Реакцію, переважно, проводили при кімнатній температурі.

г) Сполуку загальної формули X та хлорангідрид кислоти формули $\text{R}^4\text{C}(\text{O})\text{Cl}$ або карбонову кислоту формули $\text{R}^4\text{C}(\text{O})\text{OH}$ піддавали взаємодії з метою одержання амідів загальної формули VI з використанням звичайних умов амідного зв'язування: на додаток до способів, описаних на схемі 1, стадія а), кращими конденсуючими реагентами були HBTU, HOBt/EDC, COMU/DIPEA. Реакції конденсації здійснювали у органічному розчиннику, такому як, переважно, ДМФА або ДХМ, та цільові сполуки очищали за допомогою нормальної або обернено фазової хроматографії. Типові умови для проведення реакцій утворення амідного зв'язку показані далі у прикладах у розділі В) Умови утворення амідного зв'язку.

Схема 3



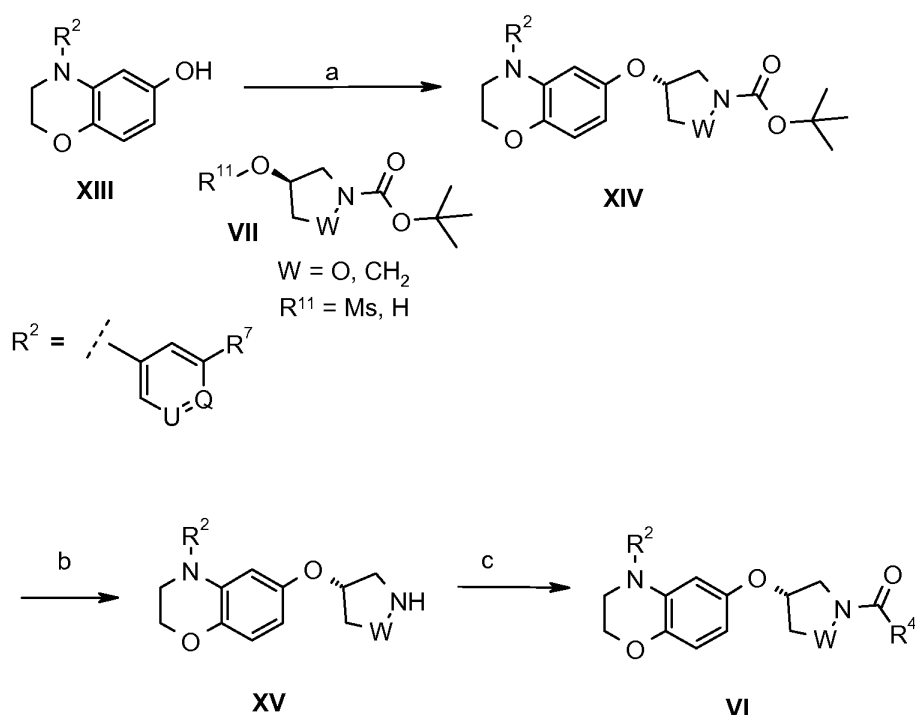
а) 3,4-Дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ол IV піддавали О-захисту стандартними способами силілювання з використанням силілюючого агенту, переважно, TBDMSCl, та основи, переважно, NaNH, у органічному розчиннику, переважно, ТГФ, при кімнатній температурі.

б) Реакцію конденсації Бухвальда-Хартвіга між XI та арилгалогенідом загальної формули R²-X", де X'=бром або йод, здійснювали у звичайних умовах реакції Бухвальда-Хартвіга з використанням комбінації Pd каталізатор/ліганд, такої як, переважно, Pd₂(dba)₃/X-Phos, Pd₂(dba)₃/дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропілбіфеніл або біс(три-трет-бутилфосфін)-паладій, та основи, такої як, переважно, NaOtBu, органічного розчиннику, такого як, переважно, толуол. Реакційну суміш перемішували, переважно, при температурі приблизно 110-140 °С, та реакцію здійснювали, переважно, у мікрохвильовому реакторі. Переважно, реакцію проводили у середовищі інертного газу, такого як азот або аргон. Типові умови проведення реакції конденсації Бухвальда-Хартвіга показані далі у прикладах у розділі А) Реакції амінування або гідроксилування за Бухвальдом.

в) Видалення захисної групи О-TBDMS у сполук загальної формули XII здійснювали у звичайних умовах видалення захисних груп з використанням, переважно, TBAF, та органічного розчиннику, переважно, ТГФ. Реакцію, переважно, проводили при кімнатній температурі.

г) Сполуки загальної формули XIII конденсували з мезилатами загальної формули III, використовуючи підходящу основу, таку як, переважно, гідрид натрію (NaNH) або K₂CO₃, та полярний органічний розчинник, такий як ДМФА, у атмосфері інертного газу при кімнатній температурі або при підвищених температурах аж до 100 °С. Цільові сполуки очищали за допомогою нормальної або обернено фазової хроматографії. Типові умови для здійснення таких реакцій показані далі у прикладах у розділі С) Умова введення бічних ланцюгів.

Схема 4



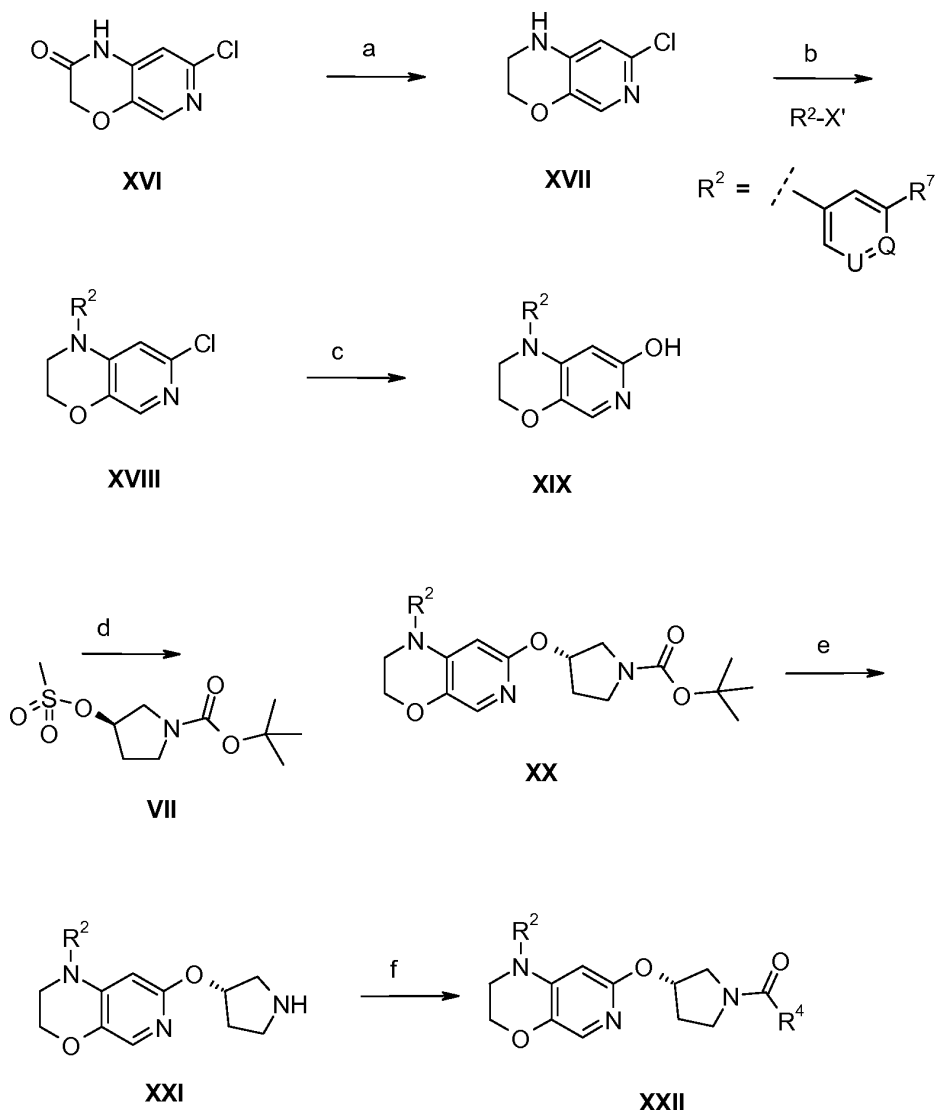
а) Сполуки загальної формули XIII (отримані, як описано на схемі 3) піддавали взаємодії зі сполуками загальної формули одним з наступних способів: 1) у випадку X=мезилат, сполуки XIII та VII піддавали взаємодії у присутності підходящої основи, такої як гідрид натрію (NaNH), та полярного органічного розчиннику ДМФА у атмосфері інертного газу при кімнатній температурі, ii) у випадку X=H, сполуки загальної формули XIII та VII піддавали взаємодії у звичайних умовах реакції Міцунобу, переважно, використовуючи Ph₃P (1,4 екв.) та DEAD (1,4 екв.), у органічному розчиннику, такому як ТГФ, у атмосфері інертного газу при температурі, переважно, 70 °С. Типові умови для здійснення таких реакцій показані далі у прикладах у розділі С) Умова введення бічних ланцюгів.

б) Видалення захисної групи N-BOC здійснювали у звичайних умовах видалення захисних BOC груп, використовуючи з підходящих кислот, переважно, трифтороцтову кислоту, та

органічний розчинник, переважно, CH_2Cl_2 . Реакцію, переважно, проводили при кімнатній температурі.

5 c) Утворення амідного зв'язку проводили з використанням сполук загальної формули XV та хлорангідриду кислоти формули $\text{R}^4\text{C}(\text{O})\text{Cl}$ або карбонової кислоти формули $\text{R}^4\text{C}(\text{O})\text{OH}$ з метою одержання амиду загальної формули VI; були використані звичайні умови зв'язування амідного зв'язку, як описано на схемі 1, стадія а). На додаток до способів, описаних на схемі 1, стадія а), застосовували конденсацію карбонових кислот з використанням HOBt/EDC або конденсацію з використанням хлорформіатів або хлорангідридів карбамінових кислот. Реакції конденсації здійснювали у органічному розчиннику, такому як, переважно, ДМФА або ДХМ, та цільові сполуки очищали за допомогою нормальної або обернено фазової хроматографії. Типові умови для проведення реакцій утворення амідного зв'язку показані далі у прикладах у розділі В) Умови утворення амідного зв'язку.

Схема 5



15 a) 7-Хлор-2,3-дигідро-1Н-піrido[3,4-*b*][1,4]оксазин XVII отримували виходячи з 7-хлор-1Н-піrido[3,4-*b*][1,4]оксазин-2-ону XVI за звичайними способами відновлення, використовуючи як відновлюючий агент, переважно, $\text{BH}_3 \cdot \text{TГФ}$, та як розчинник, переважно, ТГФ. XVI можна отримати шляхом нітрування 2-хлор-5-(2-метокси-2-оксоетокси)піридин-1-оксиду з наступними відновленням та циклізацією.

20 b) Конденсацію XVII та арилгалогеніду загальної формули $\text{R}^2\text{-X}''$, де $\text{X}'' = \text{Br}$ або I , здійснювали у звичайних умовах реакції Бухвальда-Хартвіга з використанням комбінації Pd каталізатор/ліганд, такої як, переважно, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{X-Phos}$, та основи, такої як, переважно, Cs_2CO_3 , та органічного розчиннику, такого як, переважно, діоксан. Реакційну суміш перемішували, переважно, при температурі приблизно 100°C , та реакцію можна було

здійснювати у мікрохвильовому реакторі. Переважно, реакцію проводили у середовищі інертного газу, такого як азот або аргон. Типові умови проведення реакції конденсації Бухвальда-Хартвіга показані далі у прикладах у розділі А) Реакції амінування або гідроксилювання за Бухвальдом.

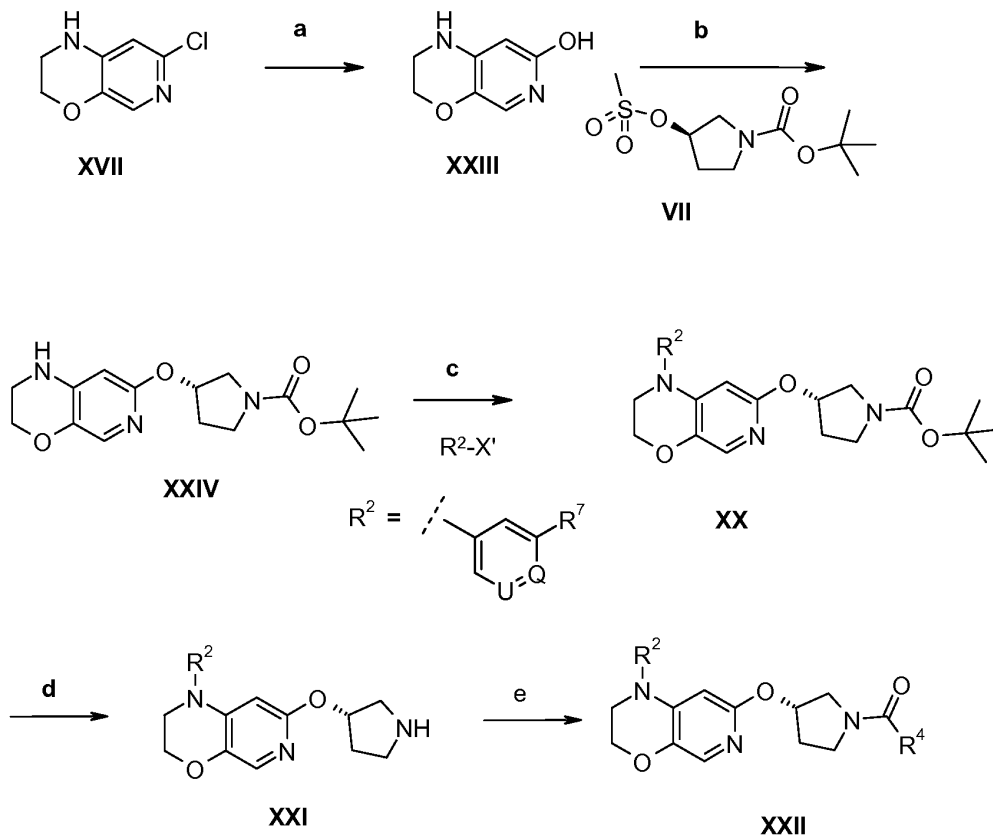
5 с) Гідроксилювання XVIII проводили, використовуючи водний КОН та комбінацію Pd каталізатор/ліганд, таку як, переважно, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ /тетраметил-трет-бутил-Xphos, та органічний розчинник, такий як, переважно, діоксан. Реакційну суміш перемішували, переважно, при температурі приблизно 100 °С. Переважно, реакцію проводили у середовищі інертного газу, такого як азот або аргон.

10 d) Конденсацію сполуки загальної формули XIX із сполукою загальної формули VII проводили з використанням підходящої основи, такого як гідрид натрію (NaN , Cs_2CO_3 , K_2CO_3), та полярного органічного розчиннику, такого як ДМФА, у атмосфері інертного газу при температурі переважно, 60-80 °С. Типові умови для здійснення таких реакцій показані далі у прикладах у розділі С) Умова введення бічних ланцюгів.

15 e) Видалення захисної групи N-BOC здійснювали у звичайних умовах видалення захисних BOC груп, використовуючи з підходящих кислот, переважно, трифтороцтову кислоту, та органічний розчинник, переважно, CH_2Cl_2 . Реакцію, переважно, проводили при кімнатній температурі.

20 f) Утворення амідного зв'язку здійснювали з використанням сполук загальної формули XXI та хлорангідриду кислоти формули $\text{R}^4\text{C}(\text{O})\text{Cl}$ або карбонової кислоти формули $\text{R}^4\text{C}(\text{O})\text{OH}$ з метою одержання амиду загальної формули XXII; були використані звичайні умови зв'язування амідного зв'язку, як описано на схемі 1, стадія а), крім того, застосовували зв'язування карбонових кислот з використанням HOBt/EDC. Реакції конденсації здійснювали у органічному розчиннику, такому як, переважно, ДМФА або ДХМ, та цільові сполуки очищали за допомогою нормальної або обернено фазової хроматографії. Типові умови для проведення реакцій утворення амідного зв'язку показані далі у прикладах у розділі В) Умови утворення амідного зв'язку.

Схема 6



30 а) Гідроксилювання 7-хлор-2,3-дигідро-1Н-піrido[3,4-*b*][1,4]оксазину XVII з одержанням 2,3-дигідро-1Н-піrido[3,4-*b*][1,4]оксазин-7-олу XXIII проводили, використовуючи водний КОН та комбінацію Pd каталізатор/ліганд, таку як, переважно, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ /тетраметил-трет-бутил-Xphos, та органічний розчинник, такий як, переважно, діоксан. Реакційну суміш перемішували,

переважно, при температурі приблизно 100 °С. Переважно, реакцію проводили у середовищі інертного газу, такого як азот або аргон.

б) Конденсацію сполуки XXIII з мезилатом VII здійснювали з використанням підходящої основи, такої як гідрид натрію (NaH), та полярного органічного розчинника, такого як ДМФА, у атмосфері інертного газу при температурі, переважно, 80 °С. Типові умови для здійснення таких реакцій показані далі у прикладах у розділі С) Умова введення бічних ланцюгів.

с) Зв'язування між XXIV та арилгалогенідом загальної формули R^2-X , де X' =бром або йод, здійснювали у звичайних умовах реакції Бухвальда-Хартвіга з використанням комбінації Pd каталізатор/ліганд, такої як, переважно, $Pd_2(dba)_3/X-Phos$ або $Pd_2(dba)_3/(rac)-BINAP$, та основи, такої як, переважно, Cs_2CO_3 або $NaOtBu$, та органічного розчинника, такого як, переважно, діоксан або толуол. Реакційну суміш перемішували, переважно, при температурі приблизно 100 °С, та процес можна здійснювати у мікрохвильовому реакторі. Переважно, реакцію проводили у середовищі інертного газу, такого як азот або аргон. Типові умови проведення реакції конденсації Бухвальда-Хартвіга показані у прикладах у розділі А) Реакції амінування або гідроксилування за Бухвальдом далі.

д) Видалення захисної групи N-BOC здійснювали у звичайних умовах видалення захисних BOC груп, використовуючи з підходящих кислот, переважно, трифтороцтову кислоту та органічний розчинник, переважно, CH_2Cl_2 . Реакцію, переважно, проводили при кімнатній температурі.

е) Утворення амідного зв'язку проводили з використанням сполук загальної формули XXI та хлорангідриду кислоти формули $R^4C(O)Cl$ або карбонової кислоти формули $R^4C(O)OH$ з метою одержання амиду загальної формули XXII; були використані звичайні умови зв'язування амідного зв'язку, як описано на схемі 1, стадія а), або застосовуючи конденсацію карбонових кислот з використанням HBTU, HOBt/EDC або HATU. Реакції конденсації здійснювали у органічному розчиннику, такому як, переважно, ДМФА або ДХМ, та цільові сполуки очищали за допомогою нормальної або обернено фазової хроматографії. Типові умови для проведення реакцій утворення амідного зв'язку показані далі у прикладах у розділі В) Умови утворення амідного зв'язку.

Основні хроматографічні характеристики

PXMC спосіб M1

(R_{tM1})

PXBT-колонка, 2,1×50 мм

розміри:

PXBT-тип колонки: Acquity UPLC HSS T3, 1,8 мкм PXBT-елюент: А) вода + 0,05 об.-% мурашина кислота + 3,75 мМ ацетат амонію В) ACN+0,04 об.-% мурашина кислота

PXBT-градієнт: 2-98 % В за 1,4 хвил., 98 % В 0,45 хвил., потік = 1,2 мл/хвил.

PXBT-колонка, 50 °С

температура:

PXMC спосіб M2

(R_{tM2})

PXBT-колонка, 2,1×30 мм

розміри:

PXBT-тип колонки: Ascentis Express C18, 2,7 мкм
PXBT-елюент А) вода + 0,05 об.-% мурашина кислота + 3,75 мМ ацетат амонію В) ACN+0,04 об.-% мурашина кислота

PXBT-градієнт: 2-98 % В за 1,4 хвил., 0,75 хвил. 98 % В, потік = 1,2 мл/хвил.

PXBT-колонка, 50 °С

температура:

PXMC спосіб M3

(R_{tM3})

PXBT-колонка, 2,1×30 мм

розміри:

PXBT-тип колонки: Ascentis Express C18, 2,7 мкм
PXBT-елюент А) вода + 0,05 об.-% мурашина кислота + 3,75 мМ ацетат амонію В) ACN+0,04 об.-% мурашина кислота

PXBT-градієнт: 2-98 % В за 8,5 хвил., 1 хвил. 98 % В, потік = 1,2 мл/хвил.

PXBT-колонка, 50 °С

температура:

PXMC спосіб M4

(Rt_{M4})

PXBT-колонка,

4,6×50 мм

розміри:

PXBT-тип колонки:

SunFire C18, 5 мкм

PXBT-елюент

А) вода + 0,1 об.-% ТФОК, В) ACN+0,1 об.-% ТФОК

PXBT-градієнт:

5-100 % В за 8,0 хвил. В, потік = 2 мл/хвил.

PXBT-колонка,

40 °C

температура:

PXMC спосіб M5

(Rt_{M5})

PXBT-колонка,

0,46×25 см

розміри:

PXBT-тип колонки:

Chiralcel OJ-H (1189)

PXBT-елюент

EtOH/MeOH 60:40

PXBT-градієнт:

ізократичний, потік= 0,5мл/хвил.

Детектор:

УФ 220 нМ

PXMC спосіб M6

(Rt_{M6})

PXBT-колонка,

2,1×30 мм

розміри:

PXBT-тип колонки:

Ascentis Express C18, 2,7 мкм

PXBT-елюент

А) вода + 0,05 % ТФОК, В) ACN+0,04 % ТФОК

PXBT-градієнт:

2-98 % В за 1,4 хвил., 0,75 хвил. 98 % В, потік = 1,2 мл/хвил.

PXBT-колонка,

50 °C

температура:

PXMC спосіб M7

(Rt_{M7})

PXBT-колонка,

2,1×30 мм

розміри:

PXBT-тип колонки:

Ascentis Express C18, 2,7 мкм

PXBT-елюент

А) вода + 0,05 % ТФОК, В) ACN+0,04 % ТФОК

PXBT-градієнт:

10-95 % В за 3,0 хвил., 1 хвил. 95 % В, потік = 1,2 мл/хвил.

PXBT-колонка,

50 °C

температура:

PXMC спосіб M8

(Rt_{M8})

PXBT-колонка,

2,1×30 мм

розміри:

PXBT-тип колонки:

Ascentis Express C18 2,7 мкм

PXBT-елюент

А) вода + 0,05 % мурашина кислота + 3,75 мМ ацетат амонію, В)

ацетонітрил +0,04 % мурашина кислота

PXBT-градієнт:

10-95 % В в 3,0 хвил., потік = 1,2 мл/хвил.

PXMC спосіб M9

(Rt_{M9})

PXBT-колонка,

2,1×30 мм

розміри:

PXBT-тип колонки:

Ascentis Express C18 2,7 мкм

PXBT-елюент

А) вода + 0,05 % мурашина кислота + 3,75 мМ ацетат амонію, В)

ацетонітрил +0,04 % мурашина кислота

PXBT-градієнт:

10 % В від 0,0 до 0,5 хвил. потім від 0,5 хвил. до 3,0 хвил. градієнт 10-95 % В, потік = 1,2 мл/хвил.

PXMC спосіб M10

(Rt_{M10})

PXBT-колонка,

2,1×50 мм

розміри:

PXBT-тип колонки:

Acquity UPLC BEH C18 1,7 мкм

PXBT-елюент

А) вода + 0,1 об.-% мурашина кислота, В) ацетонітрил

PXBT-градієнт:

20-25 % В в 1,00 хвил., потім 25-95 % В за 3,20 хвил., потім 95-100 % В за 0,10 хвил., потім 100 % впродовж 0,20 хвил., потік = 0,7 мл/хвил.

РХМС спосіб M11

(Rt_{M11})

РХВТ-колонка, 2,1×50 мм

розміри:

РХВТ-тип колонки: Acquity UPLC BEH C18 1,7 мкм

РХВТ-елюент А) вода + 0,1 об.-% мурашина кислота, В) ацетонітрил

РХВТ-градієнт: 5-10 % В за 1,00 хвил., потім 10-90 % В за 3,00 хвил., потім 90-100 % В в 0,10 хвил., потім 100 % впродовж 0,40 хвил., потік = 0,7 мл/хвил.

РХМС спосіб M12

(Rt_{M12})

РХВТ-колонка, 2,1×30 мм

розміри:

РХВТ-тип колонки: Ascentis Express C18 2,7 мкм

РХВТ-елюент А) вода + 0,1 об.-% ТФОК, В) ацетонітрил

РХВТ-градієнт: 10-95 % В впродовж 1,7 хвил. та 1,2 мл/хвил. у вигляді потоку розчиннику та потім 95 % В впродовж 0,7 хвил., потік = 1,4 мл/хвил...

РХМС спосіб M13

(Rt_{M13})

РХВТ-колонка, 2,1×30 мм

розміри:

РХВТ-тип колонки: Ascentis Express C18 2,7 мкм

РХВТ-елюент А) вода + 0,05 % мурашина кислота + 3,75 мМ ацетат амонію, В) ацетонітрил + 0,04 % мурашина кислота

РХВТ-градієнт: 10-95 % В у 3,7 хвил., потік = 1,2 мл/хвил.

РХМС спосіб M14

(Rt_{M14})

РХВТ-колонка, 2,1×30 мм

розміри:

РХВТ-тип колонки: Ascentis Express C18, 2,7 мкм

РХВТ-елюент А) вода + 0,05 % мурашина кислота + 3,75 мМ ацетат амонію, В) ацетонітрил + 0,04 % мурашина кислота

РХВТ-градієнт: 10-95 % В за 1,5 хвил., 1 хвил. 95 % В, потік = 1,2 мл/хвил.

РХМС спосіб M15

(Rt_{M15})

РХВТ-колонка, 0,46×25 см

розміри:

РХВТ-тип колонки: Chiralcel OD-H (1194)

РХВТ-елюент гексан/EtOH 50:50+0,05 % DEA

РХВТ-градієнт: ізократичний, потік = 0,5 мл/хвил.

Детектор:

УФ 220 нМ

РХМС спосіб M16

(Rt_{M16})

РХВТ-колонка, 2,1×50 мм

розміри:

РХВТ-тип колонки: Acquity UPLC HSS T3, 1,8 мкм

РХВТ-елюент А) вода + 0,05 об.-% мурашина кислота + 3,75 мМ ацетат амонію В) ACN+0,04 об.-% мурашина кислота

РХВТ-градієнт: 5-98 % В за в 1,4 хвил., 98 % В 0,4 хвил., потік = 1,0 мл/хвил.

РХВТ-колонка,

60 °C

температура:

Порошкова рентгенівська дифрактографія

Контрольно-вимірювальні прилади:

Спосіб X1

Прилад Bruker D8 GADDS Discover

Випромінювання CuKα (40 кВ, 40 мА)

Детектор HI-STAR Area детектор

Діапазон кутів сканування 6°-39° (значення 2 тета)

Визначення точки плавлення:

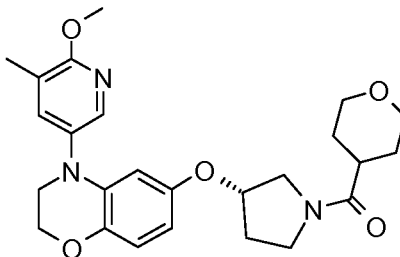
Точку плавлення визначали за допомогою диференційної скануючої калориметрії (DSC). DSC реєстрували на Q2000 TA Instruments DSC при швидкості нагріву 10 °C/хвил. Зразок масою 0,6 мг відважували у стандартний алюмінієвий тигель (тигель + кришка, TA 900786.901, 900779.901). Прилад керувався за допомогою програмного забезпечення V.2.6.0.367 Thermal Advantage Q-Series та програмного забезпечення V4.69 Thermal Advantage. Індикація температури характеризувалася за допомогою Universal Analysis V4.3A Bild 4.3.0.6. Зразки визначали у порівнянні із зразком у тиглі без точкового отвору. Зразок обробляли у відповідності з протоколом далі:

Стадія 1: урівноважування при температурі 0 °C

Стадія 2: Ramp 10 °C/хвил. до 300 °C

Одержання відповідно до прикладів

Коли вказано, що сполуки були отримані за способом, описаним у відношенні більш раннього прикладу, спеціалісту буде зрозуміло, що час реакції, число еквівалентів реагентів та температура реакції можуть бути модифіковані для кожної конкретної реакції, та що може бути тим не менше необхідним або бажаним використовувати різні умови обробки або очищення.



Приклад A1: (S)-3-((4-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-іл)окси)піролідін-1-іл)(тетрагідро-2H-піран-4-іл)метанон (у відповідності зі схемою 1)

a1) (R)-(3-гідроксипіролідін-1-іл)(тетрагідро-2H-піран-4-іл)метанон

Перемішуваний розчин тетрагідро-2H-піран-4-карбонової кислоти (CAS реєстр 5337-03-1) (0,200 г, 1,537 ммоль) та ДМФА (0,012 мл, 0,154 ммоль) у ДХМ (3 мл) обробляли оксалілхлоридом (0,202 мл, 2,305 ммоль) при температурі 3 °C. Через 1 годину витримування при температурі 3 °C реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок потім розчиняли у ДХМ (2 мл) та додавали у перемішуваний розчин гідрохлориду (R)-піролідін-3-олу (CAS реєстр 104706-47-0) (0,190 г, 1,537 ммоль), Et₃N (0,535 мл, 3,84 ммоль) у ДХМ (3 мл) при температурі 3 °C. Через 1 годину витримування при температурі 3 °C реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок обробляли EtOAc (10 мл) та фільтрували. Залишок промивали EtOAc, та об'єднані фільтрати концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт очищали за допомогою флеш хроматографії на силікагелі (градієнт ДХМ/метанол) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору.

ESIMS: 200 [(M+H)⁺].

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 4,61-4,50 (м, 1H), 4,10-4,02 (м, 2H), 3,77-3,40 (м, 6H), 2,70-2,53 (м, 1H), 2,20-1,85 (м, 4H), 1,75-1,69 (м, 3H).

альтернативний спосіб a2: замість одержання хлорангідриду кислоти in situ використовували комерційно доступний хлорангідрид кислоти, подібний пропаноїл хлориду (CAS реєстр 79-03-8).

b1) (R)-1-(тетрагідро-2H-піран-4-карбоніл)піролідін-3-іл метансульфонат

Перемішуваний розчин (R)-(3-гідроксипіролідін-1-іл)(тетрагідро-2H-піран-4-іл)метанону (0,245 г, 1,230 ммоль) у ДХМ (10 мл) обробляли Et₃N (0,343 мл, 2,459 ммоль) та метансульфоніл хлоридом (0,192 мл, 2,459 ммоль) при температурі 0 °C. Через 1 годину при температурі 0 °C додавали воду (20 мл). Органічний шар промивали насиченим розчином NaCl (20 мл), сушили за допомогою MgSO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт очищали шляхом розтирання у діетиловому ефірі з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору.

ESIMS: 278 [(M+H)⁺].

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 5,40-5,29 (м, 1H), 4,10-4,02 (м, 2H), 3,94-3,87 (м, 1H), 3,82-3,56 (м, 3H), 3,52-3,41 (м, 2H), 3,11-3,04 (м, 3H), 2,70-2,10 (м, 3H), 2,02-2,87 (м, 2H), 1,72-1,57 (м, 2H).

c1) (S)-3-((3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-іл)окси)піролідін-1-іл)(тетрагідро-2H-піран-4-іл)метанон

Перемішуваний розчин 3,4-дигідро-2H-бензоксазин-6-олу (CAS реєстр 26021-57-8) (0,140 г, 0,926 ммоль) у ДМФА (3 мл) обробляли гідридом натрію (60 %-ий у мінеральному маслі, 0,445 г,

1,111 ммоль) при кімнатній температурі. Після витримування 10 хвил. при кімнатній температурі додавали (R)-1-(тетрагідро-2H-піран-4-карбоніл)піролідін-3-іл метансульфонат (0,283 г, 1,019 ммоль). Посудину герметично закривали та нагрівали при температурі 50 °C впродовж 3 годин. Через зазначений час реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли у EtOAc (50 мл) та додавали воду (50 мл). Органічний шар промивали насиченим розчином NaCl (20 мл), сушили за допомогою MgSO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт очищали за допомогою флеш хроматографії на силікагелі (градієнт ДХМ/метанол) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді аморфної твердої речовини сірого кольору.

ВЕРХ Rt_{M10}=2,07 хвил.; ESIMS: 333 [(M+H)⁺].

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 6,55-6,50 (м, 1H), 6,15-6,11 (м, 1H), 6,07-6,00 (м, 1H), 5,77 (ушир.с, 1H), 4,88-4,74 (м, 1H), 4,06-4,01 (м, 2H), 3,90-3,22 (м, 10H), 2,75-2,58 (м, 1H), 2,15-1,95 (м, 2H), 1,65-1,45 (м, 4H).

d1) (S)-(3-((4-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-іл)окси)піролідін-1-іл)(тетрагідро-2H-піран-4-іл)метанон

Перемішуваний розчин (S)-(3-((3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-іл)окси)піролідін-1-іл)(тетрагідро-2H-піран-4-іл)метанону (0,050 г, 0,150 ммоль) у толуолі (1 мл) обробляли 5-бром-2-метокси-3-метилпіридином (CAS реєстр 760207-87-2) (0,030 г, 0,150 ммоль), NaOtBu (0,022 г, 0,226 ммоль), 2-(дициклогексилфосфіно)біфенілом (CAS реєстр 247940-06-3) та Pd₂(dba)₃ (0,004 г, 0,005 ммоль) при кімнатній температурі у атмосфері аргону. Реакційну посудину герметично закривали та нагрівали при температурі 110 °C у мікрохвильовому реакторі впродовж 3 годин. Через зазначений час реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт очищали за допомогою флеш хроматографії на силікагелі (градієнт циклогексан/EtOAc) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору.

ВЕРХ Rt_{M10}=2,85 хвил.; ESIMS: 454 [(M+H)⁺].

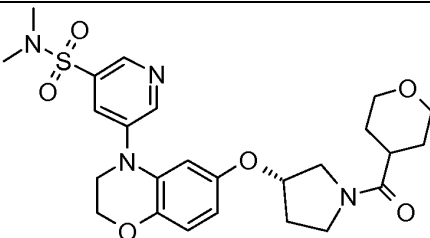
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,90-7,85 (м, 1H), 7,49-7,44 (м, 1H), 6,76-6,69 (м, 1H), 6,32-6,24 (м, 1H), 6,07-6,02 (м, 1H), 4,86-4,73 (м, 1H), 4,29-4,23 (м, 2H), 4,02-3,92 (м, 5H), 3,80-3,40 (м, 8H), 2,85-2,60 (м, 1H), 2,25-1,91 (м, 5H), 1,85-1,50 (м, 4H).

альтернативний спосіб d2: 2-(дициклогексилфосфіно)біфеніл (CAS реєстр 247940-06-3) замінювали на 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропілбіфеніл (CAS реєстр 564483-18-7)

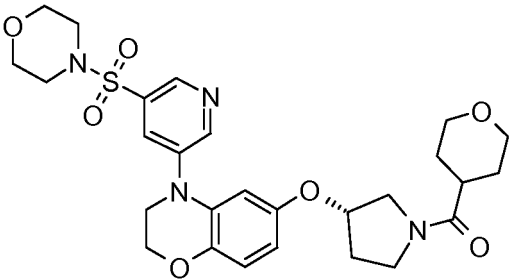
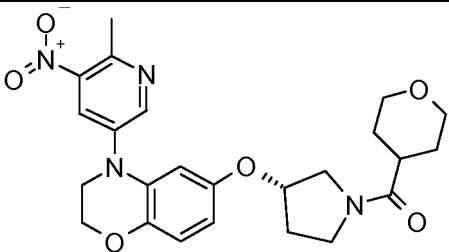
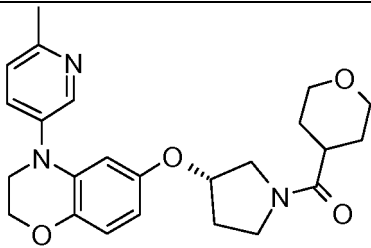
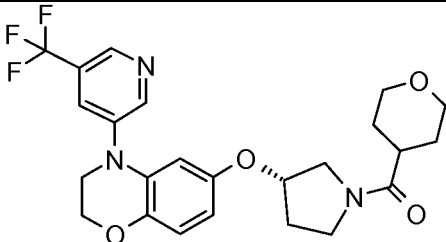
альтернативний спосіб d3: 2-(дициклогексилфосфіно)біфеніл (CAS реєстр 247940-06-3) та Pd₂(dba)₃ замінювали на біс(три-трет-бутилфосфін)паладій (CAS реєстр 53199-31-8)

Приклади від A2 до A43: Сполуки, представлені у таблиці 1, були отримані за способом, аналогічним тому, який використовувався у прикладі A1.

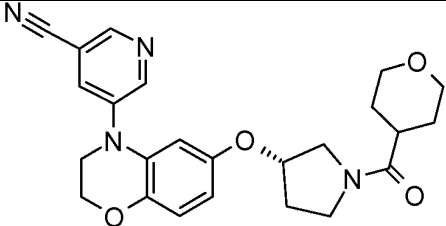
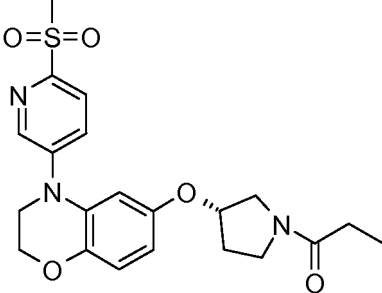
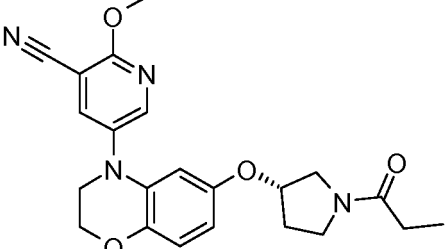
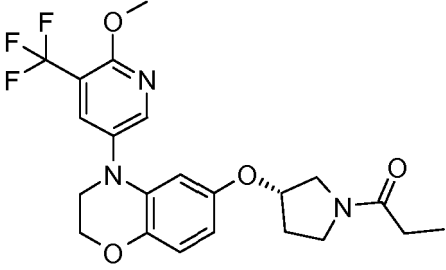
Таблиця 1

Приклад	Сполука	ВЕРХ Rt [хвил.] (спосіб)	МС [m/z; (M+1) ⁺]
A2	 <p>Диметиламід 5-{6-[(S)-1-(тетрагідропіран-4-карбоніл)-піролідін-3-ілокси]-2,3-дигідро-бензо[1,4]оксазин-4-іл}-піридин-3-сульфонова кислота Використовуваний шлях синтезу: a1, b1, c1, d1 (проміжна сполука IA13)</p>	2,50 (M10)	517

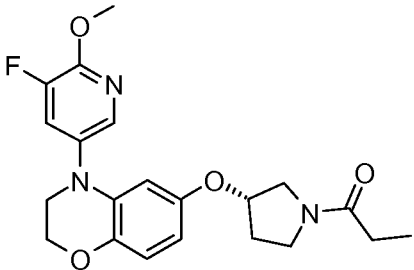
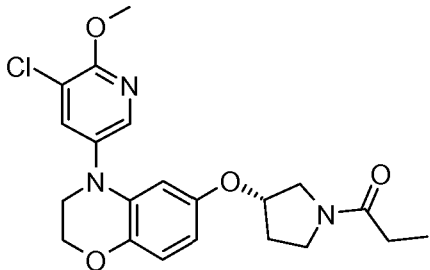
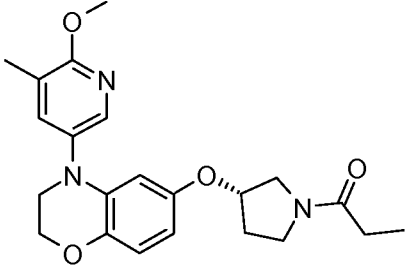
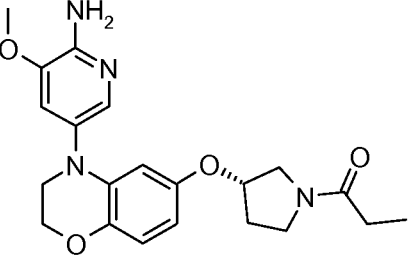
Продовження таблиці 1

A3	 <p>((S)-3-{4-[5-(Морфолін-4-сульфоніл)-піридин-3-іл]-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси}-піролідин-1-іл)-(тетрагідропіран-4-іл)-метанон Використовуваний шлях синтезу: a1, b1, c1, d1 (проміжна сполука IA14)</p>	1,10 (M12)	560
A4	 <p>{(S)-3-[4-(6-Метил-5-нітро-піридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл)-(тетрагідропіран-4-іл)-метанон Використовуваний шлях синтезу: a1, b1, c1, d1 (проміжна сполука IA15)</p>	1,78 (M10)	469
A5	 <p>{(S)-3-[4-(6-Метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл)-(тетрагідропіран-4-іл)-метанон Використовуваний шлях синтезу: a1, b1, c1, d1 (проміжна сполука IA16)</p>	1,03 (M10)	425
A6	 <p>(Тетрагідропіран-4-іл)-{(S)-3-[4-(5-трифтор-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-метанон Використовуваний шлях синтезу: a1, b1, c1, d1 (проміжна сполука IA18)</p>	1,21 (M12)	479

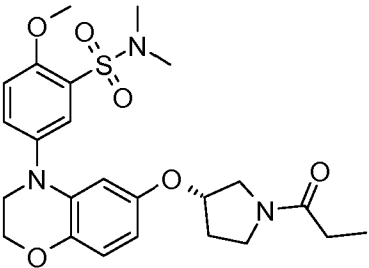
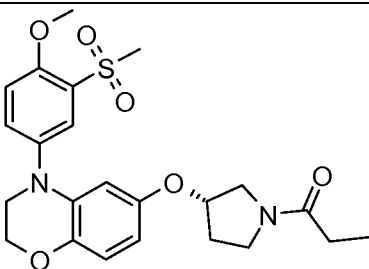
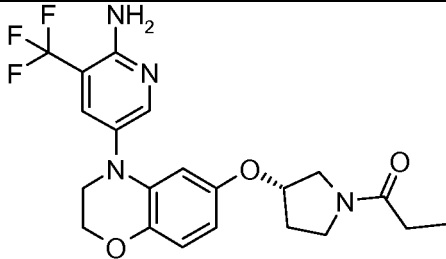
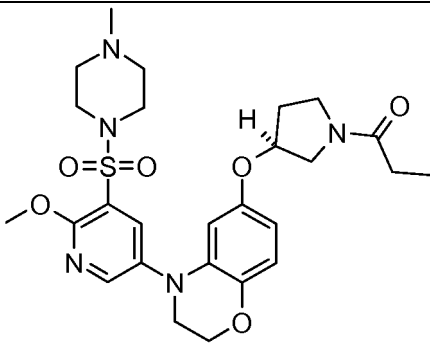
Продовження таблиці 1

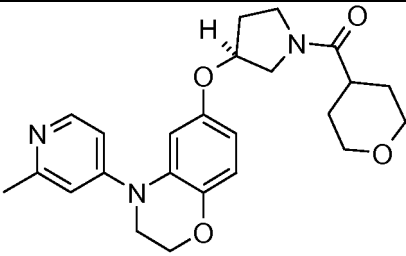
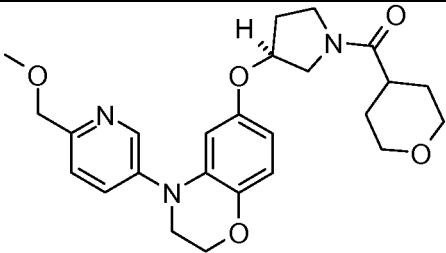
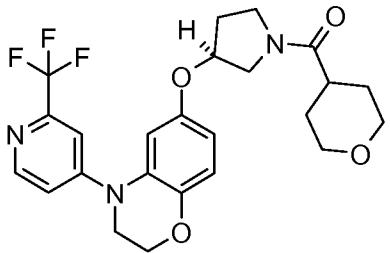
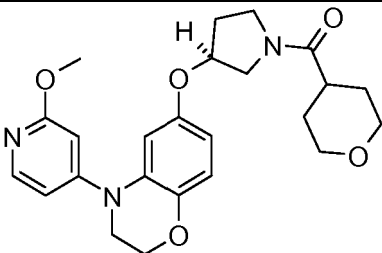
A7	 <p>5-{6-[(S)-1-(Тетрагідропіран-4-карбоніл)-піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідро-бензо[1,4]оксазин-4-іл}-нікотинонітрил Використовуваний шлях синтезу: a1, b1, c1, d2 (проміжна сполука IA17)</p>	2,44 (M10)	435
A8	 <p>1-{(S)-3-[4-(6-Метансульфонілпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-пропан-1-он Використовуваний шлях синтезу: a2, b1, c1, d2 (проміжна сполука IA40)</p>	1,46 (M8)	432
A9	 <p>2-Метокси-5-[6-((S)-1-пропіоніл-піролідин-3-ілокси)-2,3-дигідро-бензо[1,4]оксазин-4-іл]-нікотинонітрил Використовуваний шлях синтезу: a2, b1, c1, d2 (проміжна сполука IA12)</p>	2,80 (M10)	409
A10	 <p>1-{(S)-3-[4-(6-Метокси-5-трифторметил-піридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-пропан-1-он Використовуваний шлях синтезу: a2, b1, c1, d2 (проміжна сполука IA21)</p>	2,74 (M11)	452

Продовження таблиці 1

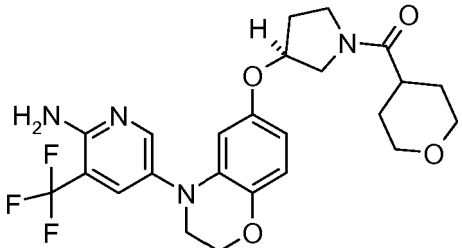
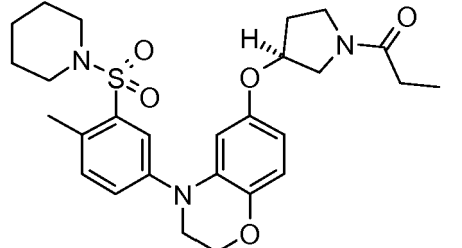
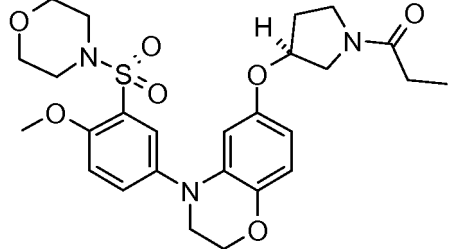
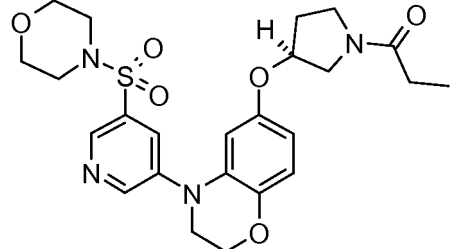
A11	 <p>1-((S)-3-[4-(5-Фтор-6-метокси-піридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-пропан-1-он Використовуваний шлях синтезу: a2, b1, c1, d2 (проміжна сполука IA10)</p>	2,86 (M10)	402
A12	 <p>1-((S)-3-[4-(5-Хлор-6-метокси-піридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-пропан-1-он Використовуваний шлях синтезу: a2, b1, c1, d2 (проміжна сполука IA11)</p>	3,00 (M10)	418
A13	 <p>1-((S)-3-[4-(6-Метокси-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-пропан-1-он Використовуваний шлях синтезу: a2, b1, c1, d2 (проміжна сполука IA9)</p>	2,93 (M10)	398
A14	 <p>1-((S)-3-[4-(6-Аміно-5-метокси-піридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-пропан-1-он Використовуваний шлях синтезу: a2, b1, c1, d2 (проміжна сполука IA46)</p>	1,98 (M10)	399

Продовження таблиці 1

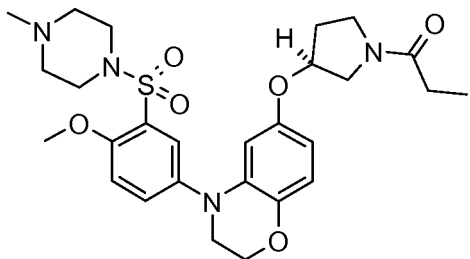
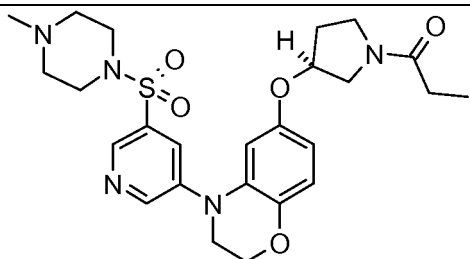
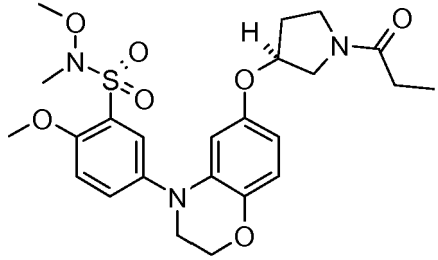
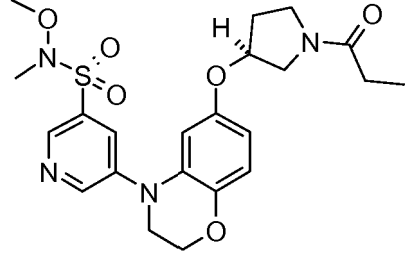
A15	 <p>2-Метокси-N, N-диметил-5-[6-((S)-1-пропіоніл-піролідін-3-ілокси)-2,3-дигідро-бензо[1,4]оксазин-4-іл]-бензолсульфонамід Використовуваний шлях синтезу: a2, b1, c1, d2 (проміжна сполука IA60)</p>	2,76 (M10)	490
A16	 <p>1-((S)-3-[4-(3-Метансульфоніл-4-метокси-феніл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідін-1-іл}-пропан-1-он Використовуваний шлях синтезу: a2, b1, c1, d2 (проміжна сполука IA59)</p>	2,56 (M10)	461
A17	 <p>1-((S)-3-[4-(6-Аміно-5-трифторметилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідін-1-іл}-пропан-1-он Використовуваний шлях синтезу: a2, b1, c1, d2 (проміжна сполука IA23)</p>	2,67 (M10)	437
A18	 <p>1-((S)-3-[4-[6-Метокси-5-(4-метил-піперазин-1-сульфоніл)-піридин-3-іл]-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідін-1-іл)-пропан-1-он Використовуваний шлях синтезу: a2, b1, c1, d3 (проміжна сполука IA24)</p>	1,60 (M9)	546

A19	 <p>{{(S)-3-[4-(2-Метилпіридин-4-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-(тетрагідропіран-4-іл)-метанон Використовуваний шлях синтезу: a1, b1, c1, d3 (проміжна сполука IA61)</p>	1,32 (M9)	424
A20	 <p>{{(S)-3-[4-(6-Метоксиметилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-(тетрагідропіран-4-іл)-метанон Використовуваний шлях синтезу: a1, b1, c1, d3 (проміжна сполука IA25)</p>	1,47 (M9)	454
A21	 <p>(Тетрагідропіран-4-іл)-{{(S)-3-[4-(2-трифторметилпіридин-4-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-метанон Використовуваний шлях синтезу: a1, b1, c1, d3 (проміжна сполука IA63)</p>	1,61 (M9)	478
A22	 <p>{{(S)-3-[4-(2-Метокси-піридин-4-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-(тетрагідропіран-4-іл)-метанон Використовуваний шлях синтезу: a1, b1, c1, d3 (проміжна сполука IA62)</p>	1,43 (M9)	440

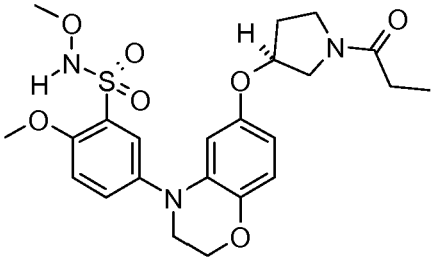
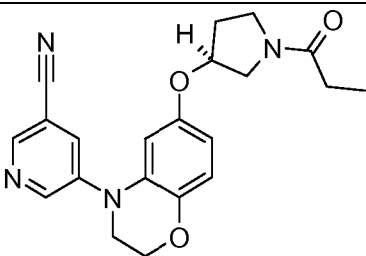
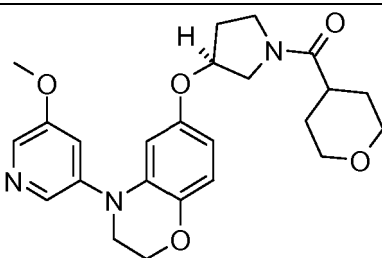
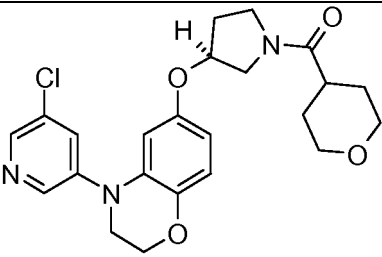
Продовження таблиці 1

A23	 <p>{{(S)-3-[4-(6-Аміно-5-трифторметилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-(тетрагідропіран-4-іл)-метанон Використовуваний шлях синтезу: a1, b1, c1, d3 (проміжна сполука IA23)</p>	1,57 (M9)	493
A24	 <p>1-((S)-3-{4-[4-Метил-3-(піперидин-1-сульфоніл)-феніл]-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси}-піролідин-1-іл)-пропан-1-он Використовуваний шлях синтезу: a2, b1, c1, d3 (проміжна сполука IA31)</p>	2,04 (M9)	514
A25	 <p>1-((S)-3-{4-[4-Метокси-3-(морфолін-4-сульфоніл)-феніл]-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси}-піролідин-1-іл)-пропан-1-он Використовуваний шлях синтезу: a2, b1, c1, d3 (проміжна сполука IA32)</p>	1,83 (M9)	532
A26	 <p>1-((S)-3-{4-[5-(Морфолін-4-сульфоніл)-піридин-3-іл]-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси}-піролідин-1-іл)-пропан-1-он Використовуваний шлях синтезу: a2, b1, c1, d3 (проміжна сполука IA33)</p>	1,83 (M9)	503

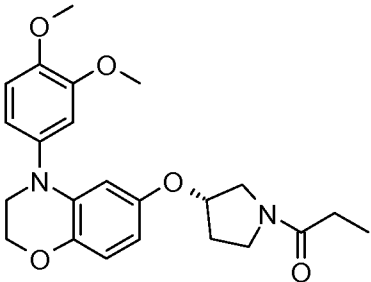
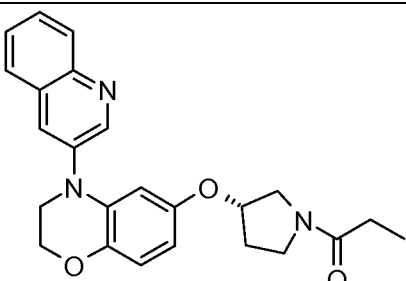
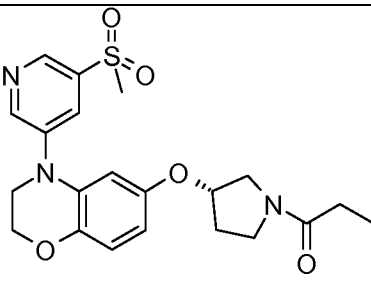
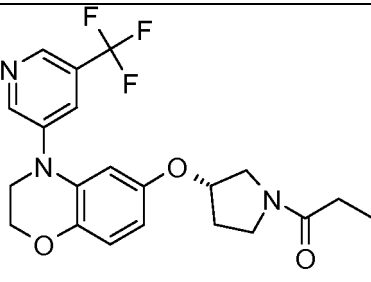
Продовження таблиці 1

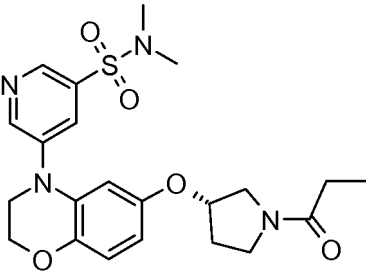
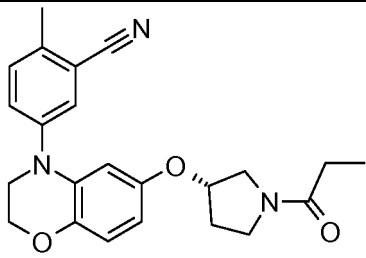
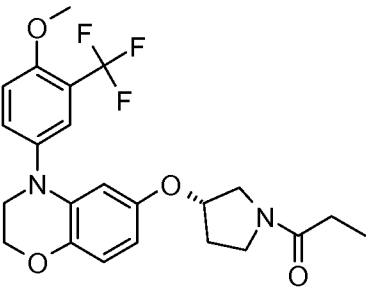
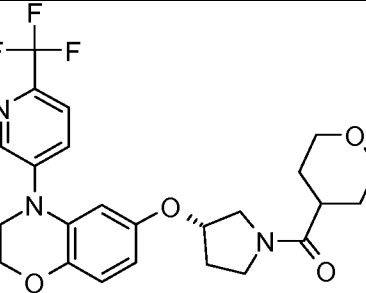
A27	 <p>1-((S)-3-{4-[4-Метокси-3-(4-метил-піперазин-1-сульфоніл)-феніл]-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси}-піролідін-1-іл)-пропан-1-он Використовуваний шлях синтезу: a2, b1, c1, d3 (проміжна сполука IA34)</p>	2,22 (M9)	545
A28	 <p>1-((S)-3-{4-[5-(4-Метил-піперазин-1-сульфоніл)-піридин-3-іл]-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси}-піролідін-1-іл)-пропан-1-он Використовуваний шлях синтезу: a2, b1, c1, d3 (проміжна сполука IA35)</p>	2,08 (M9)	516
A29	 <p>2,N-диметокси-N-метил-5-[6-((S)-1-пропіоніл-піролідін-3-ілокси)-2,3-дигідро-бензо[1,4]оксазин-4-іл]-бензолсульфонамід Використовуваний шлях синтезу: a2, b1, c1, d3 (проміжна сполука IA36)</p>	2,82 (M9)	506
A30	 <p>метокси-метиламід 5-[6-((S)-1-пропіоніл-піролідін-3-ілокси)-2,3-дигідро-бензо[1,4]оксазин-4-іл]-піридин-3-сульфонової кислоти Використовуваний шлях синтезу: a2, b1, c1, d3 (проміжна сполука IA37)</p>	2,69 (M9)	477

Продовження таблиці 1

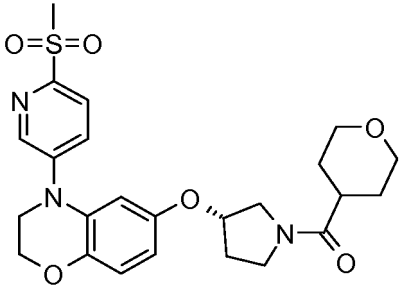
A31	 <p>2,N-Диметокси-5-[6-((S)-1-пропіоніл-піролідин-3-ілокси)-2,3-дигідро-бензо[1,4]оксазин-4-іл]-бензолсульфонамід Використовуваний шлях синтезу: a2, b1, c1, d3 (проміжна сполука IA65)</p>	2,72 (M9)	492
A32	 <p>5-[6-((S)-1-Пропіонілпіролідин-3-ілокси)-2,3-дигідро-бензо[1,4]оксазин-4-іл]-нікотино-нітрил Використовуваний шлях синтезу: a2, b1, c1, d3 (проміжна сполука IA17)</p>	2,49 (M9)	379
A33	 <p>{{(S)-3-[4-(5-Метокси-піридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-(тетрагідропіран-4-іл)-метанол Використовуваний шлях синтезу: a1, b1, c1, d3 (проміжна сполука IA38)</p>	1,54 (M9)	440
A34	 <p>{{(S)-3-[4-(5-Хлорпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-(тетрагідропіран-4-іл)-метанол Використовуваний шлях синтезу: a1, b1, c1, d3 (проміжна сполука IA39)</p>	1,76 (M9)	444

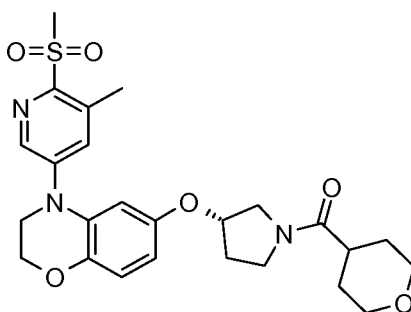
Продовження таблиці 1

A35	 <p>1-((S)-3-[4-(3,4-Диметокси-феніл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-пропан-1-он Використовуваний шлях синтезу: a1, b1, c1, d3 (проміжна сполука IA66)</p>	1,24 (M6)	413
A36	 <p>1-((S)-3-[4-Хінолін-3-іл-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-пропан-1-он Використовуваний шлях синтезу: a1, b1, c1, d3 (проміжна сполука IA54)</p>	1,02(M6)	404
A37	 <p>1-((S)-3-[4-(5-Метансульфонілпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-пропан-1-он Використовуваний шлях синтезу: a1, b1, c1, d3 (проміжна сполука IA55)</p>	1,03 (M6)	432
A38	 <p>1-((S)-3-[4-(5-Трифторметилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-пропан-1-он Використовуваний шлях синтезу: a1, b1, c1, d3 (проміжна сполука IA18)</p>	1,24 (M6)	422

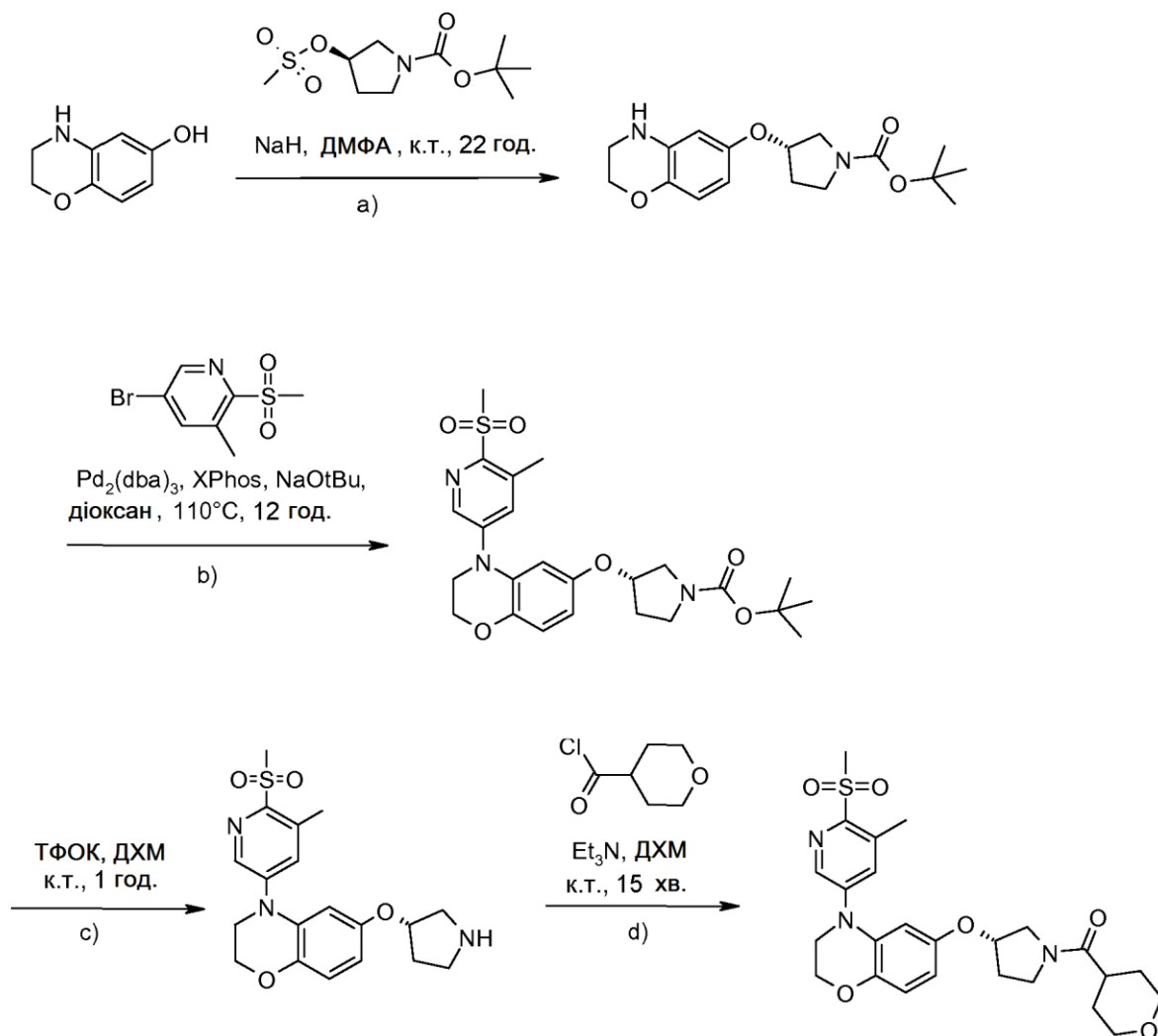
A39	 <p>5-[6-((S)-1-Пропіонілпіролідін-3-ілокси)-2,3-дигідро-бензо[1,4]оксазин-4-іл]-піридин-3-сульфонова кислота диметиламід Використовуваний шлях синтезу: a1, b1, c1, d3 (проміжна сполука IA13)</p>	1,13 (M6)	461
A40	 <p>2-Метил-5-[6-((S)-1-пропіоніл-піролідін-3-ілокси)-2,3-дигідро-бензо[1,4]оксазин-4-іл]-бензонітріл Використовуваний шлях синтезу: a1, b1, c1, d3 (проміжна сполука IA56)</p>	1,33 (M6)	392
A41	 <p>1-((S)-3-[4-(4-Метокси-3-трифторметил-феніл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідін-1-іл)-пропан-1-он Використовуваний шлях синтезу: a1, b1, c1, d3 (проміжна сполука IA57)</p>	1,44 (M6)	451
A42	 <p>(Тетрагідропіран-4-іл)-((S)-3-[4-(6-трифторметилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідін-1-іл)-метанон Використовуваний шлях синтезу: a1, b1, c1, d3 (проміжна сполука IA26)</p>	1,82 (M6)	478

Продовження таблиці 1

A43	 <p> <chem>CC1=CC=C(C=C1N2C3C=CC(=C3)C(=N2)S(=O)(=O)C)O[C@H]4CCN(C4)C(=O)C5CCOCC5</chem> {(S)-3-[4-(6-Метансульфонілпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-(тетрагідропіран-4-іл)-метанон Використовуваний шлях синтезу: a1, b1, c1, d3 (проміжна сполука IA40) </p>	1,44 (M6)	488
-----	---	-----------	-----



- Приклад В1: {(S)-3-[4-(6-Метансульфоніл-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-(тетрагідропіран-4-іл)-метанон (у відповідності зі схемою 2)
- 5



а) трет-Бутиловий ефір (S)-3-(3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси)-піролідин-1-карбонової кислоти

Розчин 3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-олу (CAS реєстр 26021-57-8) (4,0 г, 26,5 ммоль) у ДМФА (150 мл) обробляли NaH (2,117 г, 52,9 ммоль) впродовж 20 хвил. при температурі 20 °С. Додавали трет-бутиловий ефір (R)-3-метансульфонілокси-піролідін-1-карбонової кислоти (CAS реєстр 127423-61-4) (9,13 г, 34,4 ммоль). Після перемішування впродовж 22 годин при кімнатній температурі реакційну суміш концентрували досуха, потім обробляли EtOAc, фільтрували через hyflo, та фільтрат промивали насиченим водним розчином Na₂CO₃. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували та випарювали. Сирий продукт очищали за допомогою флеш хроматографії на силікагелі (циклогексан/ізопропанол від 100:0 до 85:15 впродовж 40 хвил.) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді масла жовтого кольору.

ВЕРХ $Rt_{M8}=1,84$ хвил.; ESIMS: 321 $[(M+H)^+]$.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО): 6,52 (д, 1H), 6,12 (д, 1H), 6,02 (м, 1H), 5,76 (м, 1H), 4,75 (ушир.с, 1H), 4,01-4,05 (м, 2H), 3,27-3,50 (м, 4H), 3,22-3,26 (м, 2H), 1,95-2,08 (м, 2H), 1,39 (м, 9H).

б) трет-Бутиловий ефір (S)-3-[4-(6-метансульфоніл-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-карбонової кислоти

Суміш трет-бутилового ефіру (S)-3-(3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси)-піролідін-1-карбонової кислоти (2,12 г, 6,62 ммоль), 5-бром-2-метансульфоніл-3-метилпіридину (проміжна сполука 1A1) (2,091 г, 7,94 ммоль), NaOtBu (1,272 г, 13,23 ммоль), ліганду XPhos (0,158 г, 0,331 ммоль) та Pd₂(dba)₃ (0,303 г, 0,331 ммоль) у діоксані (3,5 мл) дегазували та перемішували впродовж 12 годин при температурі 110 °С. Додавали насичений водний розчин NaHCO₃, та реакційну суміш екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували та випарювали. Сирий продукт очищали за

допомогою флеш хроматографії на силікагелі (циклогексан/EtOAc від 100:0 до 50:50) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки.

ВЕРХ $R_{tM14}=1,25$ хвил.; ESIMS: 490 $[(M+H)^+]$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,33 (д, 1H), 7,43 (д, 1H), 6,86 (д, 1H), 6,59 (д, 1H), 6,47 (м, 1H), 4,69-4,73 (м, 12H), 4,23-4,28 (м, 2H), 3,73-3,78 (м, 2H), 3,41-3,58 (м, 4H), 3,34 (с, 3H), 2,69 (с, 3H), 1,96-2,17 (м, 2H), 1,46 (с, 9H).

с) 4-(6-Метансульфоніл-5-метилпіридин-3-іл)-6-((S)-піролідин-3-ілокси)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин

Розчин трет-бутилового ефіру (S)-3-[4-(6-метансульфоніл-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-карбонової кислоти (1,5 г, 3,06 ммоль) та ТФОК (0,236 мл, 3,06 ммоль) у ДХМ (15 мл) перемішували впродовж 1 години при кімнатній температурі. Реакційну суміш охолоджували до температури 0 °С, додавали насич. водний розчин Na_2CO_3 , та реакційну суміш екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та випарювали з одержанням зазначеної у заголовку сполуки.

ВЕРХ $R_{tM2}=0,66$ хвил.; ESIMS: 390 $[(M+H)^+]$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,33 (д, 1H), 7,43 (д, 1H), 6,86 (д, 1H), 6,58 (д, 1H), 6,47 (м, 1H), 4,68 (м, 1H), 4,22-4,27 (м, 2H), 3,73-3,78 (м, 2H), 3,33 (с, 3H), 3,12-3,22 (м, 2H), 2,86-3,04 (м, 2H), 2,68 (с, 3H), 1,88-2,08 (м, 2H).

д) {(S)-3-[4-(6-Метансульфоніл-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-(тетрагідропіран-4-іл)-метанон

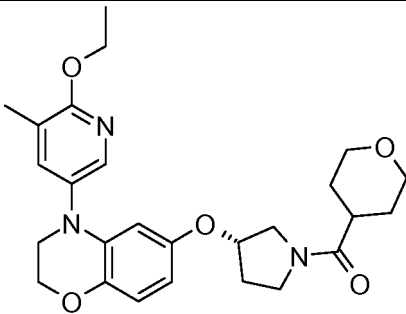
Суміш 4-(6-метансульфоніл-5-метилпіридин-3-іл)-6-((S)-піролідин-3-ілокси)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазину (0,085 г, 0,218 ммоль), тетрагідро-2H-піран-4-карбоніл хлориду (CAS реєстр 40191-32-0) (0,049 мг, 0,327 ммоль) та Et_3N (0,046 мл, 0,327 ммоль) у ДХМ (4 мл) перемішували при кімнатній температурі впродовж 15 хвил. Реакційну суміш концентрували досуха. Сирий продукт очищали за допомогою преп. ОФ-ВЕРХ (колонка SunFire C18, $H_2O+0,1\%$ ТФОК/ACN+0,1 % ТФОК від 90:10 до 30:70 у 12 хвил.) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору.

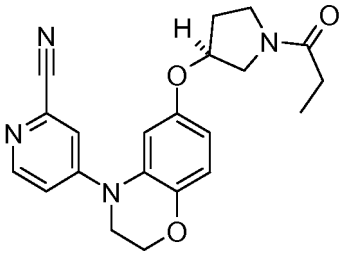
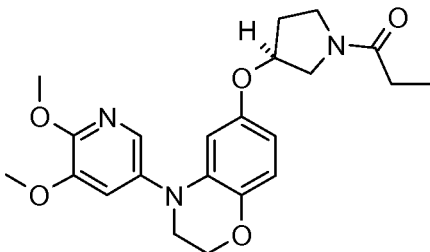
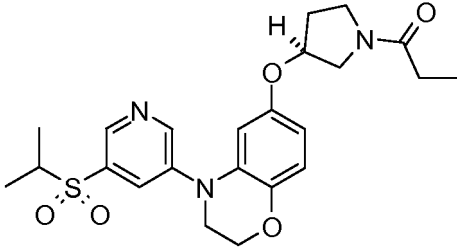
ВЕРХ $R_{tM7}=1,62$ хвил.; ESIMS: 502 $[(M+H)^+]$.

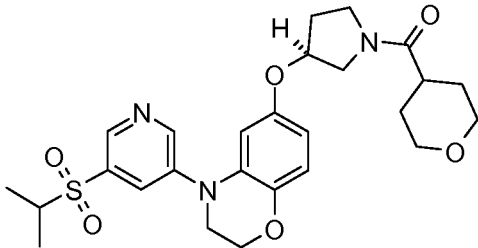
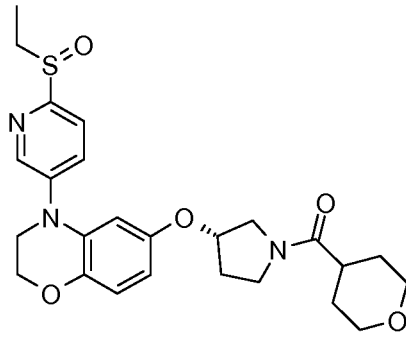
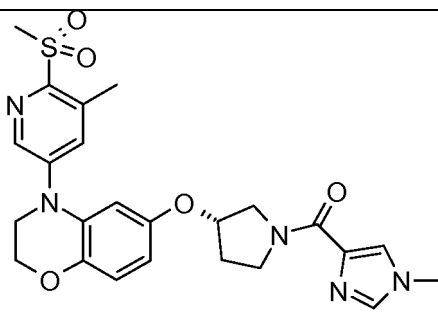
1H ЯМР (400 МГц, $DMCO$): δ 8,38-8,42 (м, 1H), 7,72 (м, 1H), 6,84 (д, 1H), 6,67 (м, 1H), 6,50-6,57 (м, 1H), 4,82-4,94 (м, 1H), 4,20 (м, 2H), 3,31 (с, 3H), 3,28-3,88 (м, 10H), 2,59-2,73 (м, 1H), 2,56 (с, 3H), 1,95-2,13 (м, 2H), 1,44-1,62 (м, 4H).

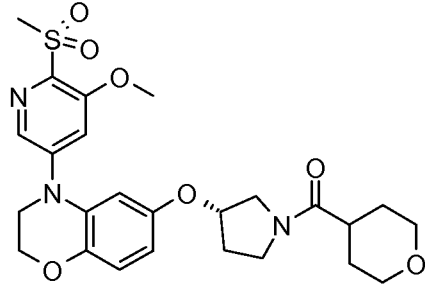
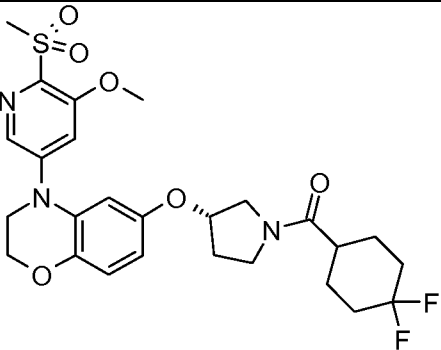
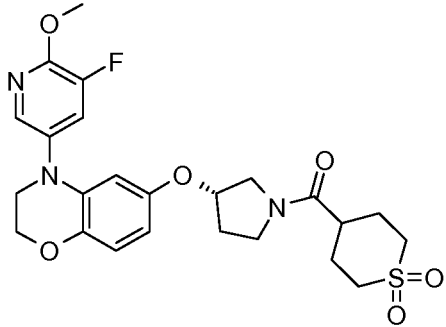
Приклади від В2 до В122: Сполуки, представлені у таблиці 2, були отримані за способом, аналогічним тому, який використовувався у прикладі В1.

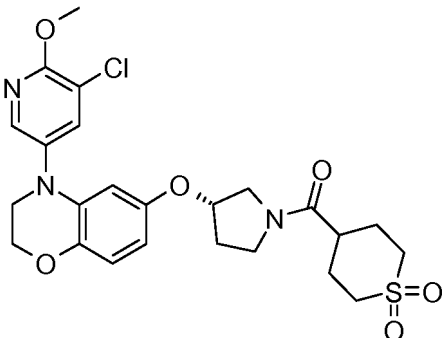
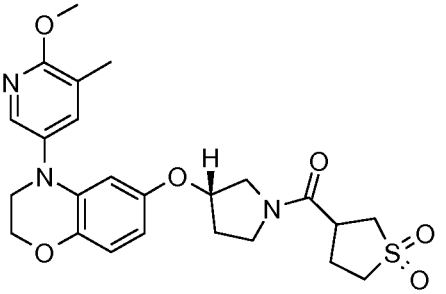
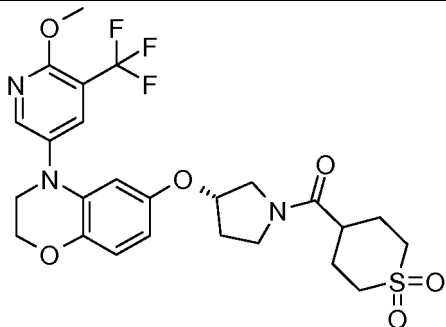
Таблиця 2

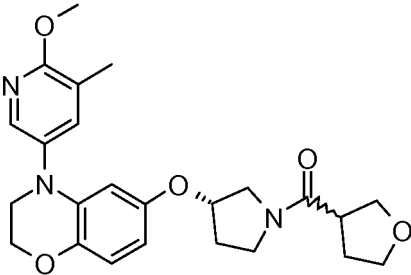
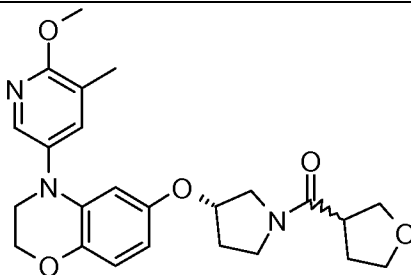
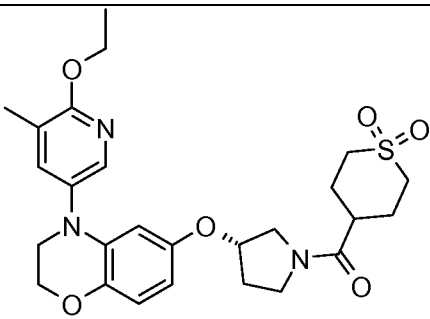
Приклад	Сполука/Умови реакції	ВЕРХ R_t [хвил.] (спосіб)	МС $[m/z; (M+1)^+]$
В2	 <p>{(S)-3-[4-(6-Етоксн-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-(тетрагідропіран-4-іл)-метанон</p> <p>Умови амінування за Бухвальдом: СА6 Умови амідного зв'язування: СВ6 Умова введення бічного ланцюгу: СС2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8, 127423-61-4, 1A19, 40191-32-0</p>	2,00 (M8)	468

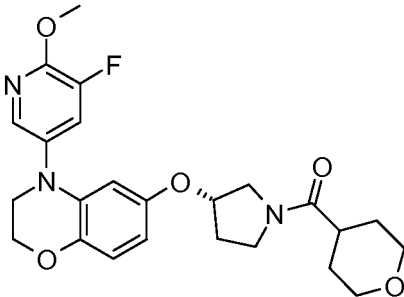
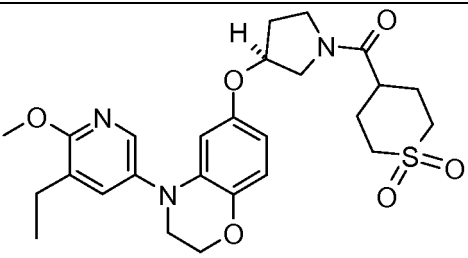
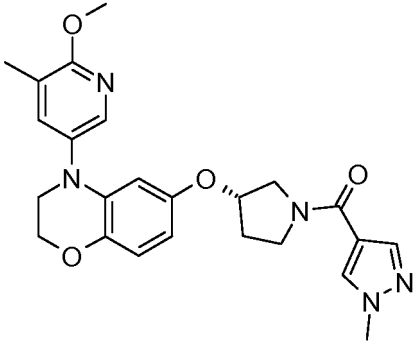
B3	 <p>4-[6-((S)-1-Пропіонілпіролідин-3-ілокси)-2,3-дигідро-бензо[1,4]оксазин-4-іл]-піридин-2-карбонітрил Умови амінування за Бухвальдом: CA12 Умови амідного зв'язування: CB6 Умова введення бічного ланцюгу: Використовувані попередники: CAS 26021-57-8, 127423-61-4, IA30, 79-03-8</p>	1,53 (M8)	379
B4	 <p>1-((S)-3-[4-(5,6-Диметокси-піридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл)-пропан-1-он Умови амінування за Бухвальдом: CA8 Умови амідного зв'язування: CB6 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8, 127423-61-4, IA31, 79-03-8</p>	1,58 (M9)	414
B5	 <p>1-((S)-3-[4-[5-(Пропан-2-сульфоніл)-піридин-3-іл]-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл)-пропан-1-он Умови амінування за Бухвальдом: CA8 Умови амідного зв'язування: CB6 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8, 127423-61-4, IA30, 79-03-8</p>	2,61 (M10)	460

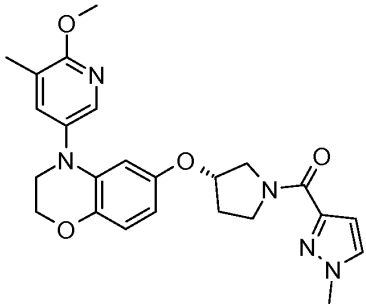
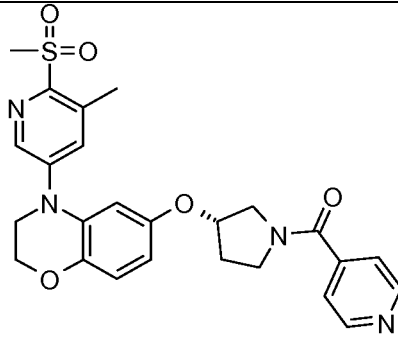
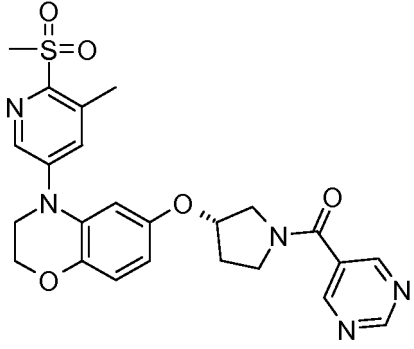
B6	 <p>((S)-3-{4-[5-(пропан-2-сульфоніл)-піридин-3-іл]-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси}-піролідин-1-іл)-(тетрагідропіран-4-іл)-метанон Умови амінування за Бухвальдом: CA8 Умови амідного зв'язування: CB6 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8, 127423-61-4, IA30, 40191-32-0</p>	1,50 (M9)	560
B7	 <p>{{(S)-3-[4-(6-етансульфінілпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-(тетрагідропіран-4-іл)-метанон Умови амінування за Бухвальдом: CA13 Умови амідного зв'язування: CB6 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8, 127423-61-4, IA58, 40191-32-0</p>	1,37 (M8)	486
B8	 <p>{{(S)-3-[4-(6-метансульфоніл-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)-метанон Умови амінування за Бухвальдом: CA14 Умови амідного зв'язування: CB1 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8, 127423-61-4, IA1, 41716-18-1</p>	1,27 (M8)	498

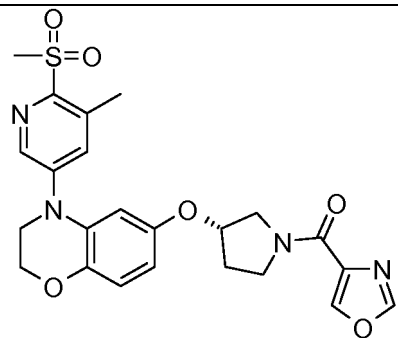
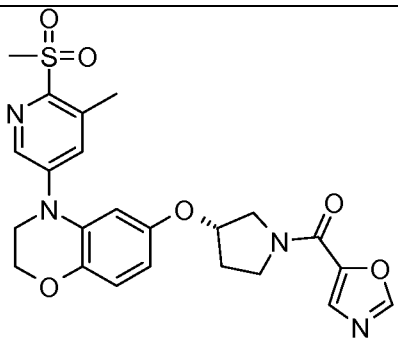
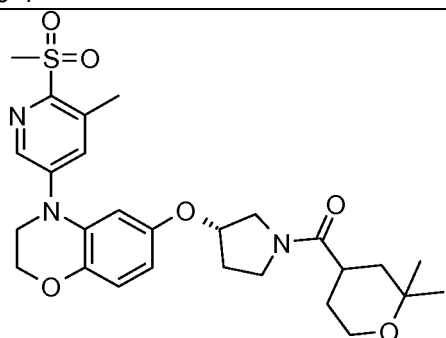
B9	 <p>{(S)-3-[4-(6-Метансульфоніл-5-метокси-піридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-(тетрагідропіран-4-іл)-метанон</p> <p>Умови амінування за Бухвальдом: CA14 Умови амідного зв'язування: CB6 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8, 127423-61-4, IA45, 40191-32-0</p>	1,34 (M8)	518
B10	 <p>(4,4-Дифторциклогексил)-{(S)-3-[4-(6-Метансульфоніл-5-метокси-піридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-метанон</p> <p>Умови амінування за Бухвальдом: CA14 Умови амідного зв'язування: CB6 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8, 127423-61-4, IA45, 122665-97-8</p>	1,68 (M8)	522
B11	 <p>(1,1-Діоксо-гексагідро-1лямбда*6*-тіопіран-4-іл)-{(S)-3-[4-(5-фтор-6-метокси-піридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-метанон</p> <p>Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB1 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA10/64096-87-3</p>	1,67 (M8)	506

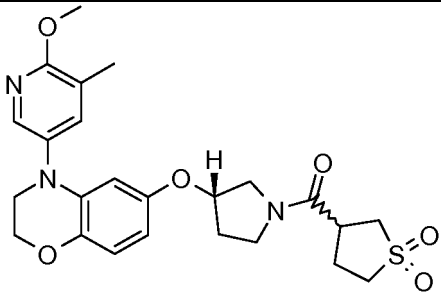
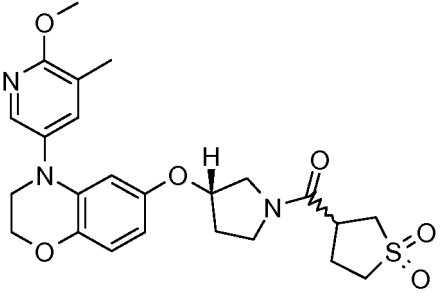
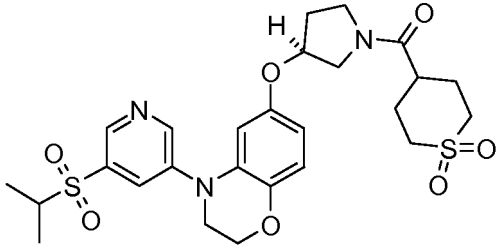
B12	 <p> <chem>COc1cc(Cl)nc(c1)N2CCOc3ccc(O[C@@H]4CCN(C4)C(=O)C5CCSS(=O)(=O)C5)cc32</chem> {(S)-3-[4-(5-Хлор-6-метокси-піридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-(1,1-діоксо-гексагідро-1лямбда*6*-тіопіран-4-іл)-метанон Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB1 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA11/64096-87-3 </p>	1,80 (M8)	522, 524
B13	 <p> <chem>COc1cc(C)nc(c1)N2CCOc3ccc(O[C@H]4CCN(C4)C(=O)C5CCSS(=O)(=O)C5)cc32</chem> (1,1-Діоксо-тетрагідро-1лямбда*6*-тіофен-3-іл)-{(S)-3-[4-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-метанон Умови амінування за Бухвальдом: CA16 Умови амідного зв'язування: CB1 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA9/4785-67-5 </p>	1,74 (M8)	488
B14	 <p> <chem>COc1cc(C(F)(F)F)nc(c1)N2CCOc3ccc(O[C@@H]4CCN(C4)C(=O)C5CCSS(=O)(=O)C5)cc32</chem> (1,1-Діоксо-гексагідро-1лямбда*6*-тіопіран-4-іл)-{(S)-3-[4-(6-метокси-5-трифторметил-піридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-метанон Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB1 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA21/64096-87-3 </p>	1,95 (M8)	556

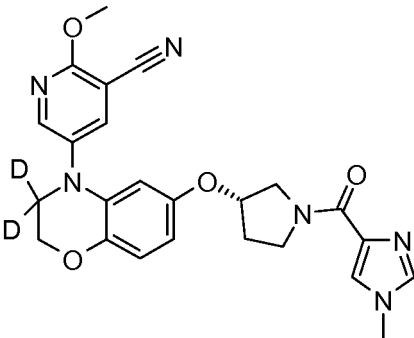
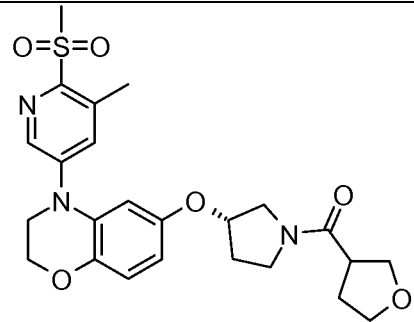
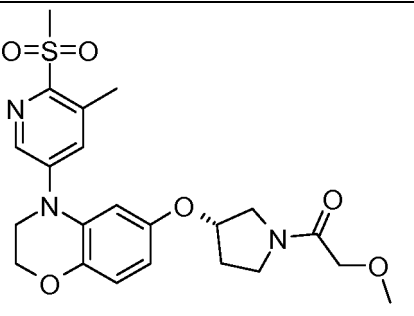
B15	 <p> {{(S)-3-[4-(6-Метокси-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-(тетрагідрофуран-3-іл)-метанон Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB1 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA9/89364-31-8 Хіральне розділення: CD9 </p>	1,89 (M7)	440
B16	 <p> {{(S)-3-[4-(6-Метокси-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-(тетрагідрофуран-3-іл)-метанон Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB1 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/127423-614/IA9/89364-31-8 Хіральне розділення: CD9 </p>	1,89 (M7)	440
B17	 <p> (1,1-Діоксо-гексагідро-1лямбда*6*-тіопіран-4-іл)-{{(S)-3-[4-(6-етокси-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-метанон Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB7 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA19/64096-87-3 </p>	1,88 (M8)	516

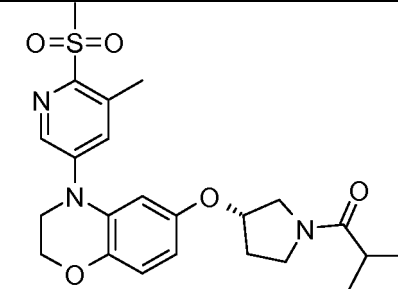
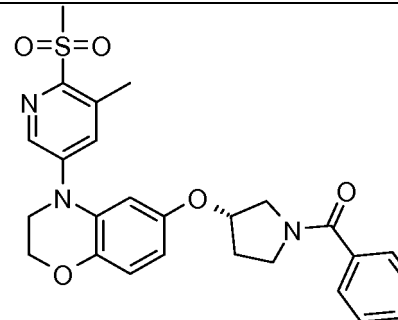
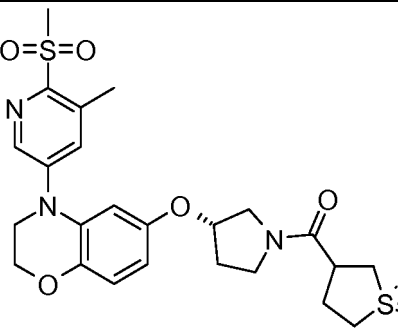
B18	 <p>((S)-3-[4-(5-Фтор-6-метокси-піридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл)-(тетрагідро-піран-4-іл)-метанон</p> <p>Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB6 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA10/40191-32-0</p>	1,86 (M7)	458
B19	 <p>(1,1-Діоксо-гексагідро-1лямбда*6*-тіопіран-4-іл)-{(S)-3-[4-(5-етил-6-метокси-піридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-метанон</p> <p>Умови амінування за Бухвальдом: CA8 Умови амідного зв'язування: CB1 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA48/64096-87-3</p>	1,04 (M2)	516
B20	 <p>{(S)-3-[4-(6-Метокси-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-метанон</p> <p>Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB4 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA9/5952-92-1</p>	1,70 (M8)	450

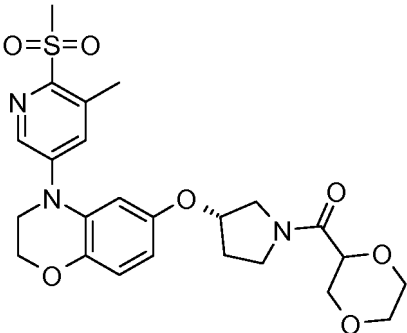
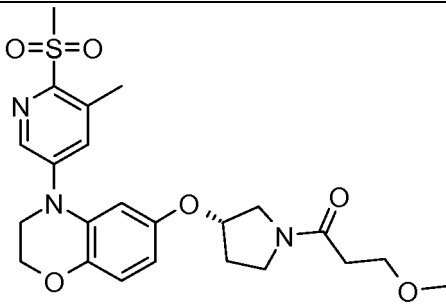
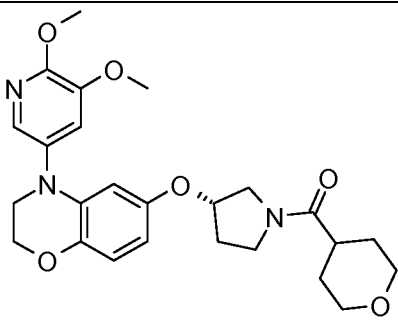
B21	 <p>{{(S)-3-[4-(6-Метокси-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)-метанон</p> <p>Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB4 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA9/25016-20-0</p>	1,87 (M8)	450
B22	 <p>{{(S)-3-[4-(6-Метансульфоніл-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-піридин-4-іл-метанон</p> <p>Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB4 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA1/55-22-1</p>	0,85 (M6)	495
B23	 <p>{{(S)-3-[4-(6-Метансульфоніл-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-піримідин-5-іл-метанон</p> <p>Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB4 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA1/4595-61-3</p>	0,92 (M6)	496

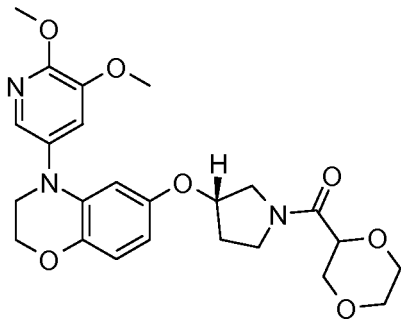
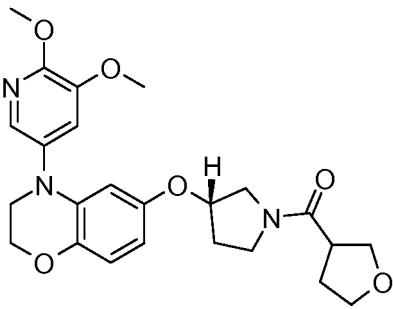
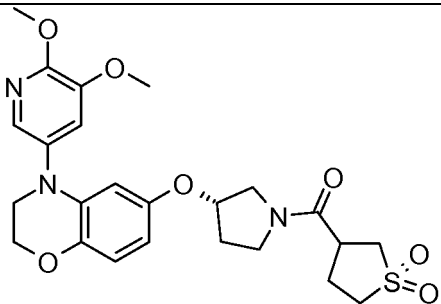
B24	 <p>{{(S)-3-[4-(6-Метансульфоніл-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-оксазол-4-іл-метанон Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB4 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA1/23012-13-7</p>	0,95 (M6)	485
B25	 <p>{{(S)-3-[4-(6-Метансульфоніл-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-оксазол-5-іл-метанон Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB4 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA1/118994-90-4</p>	0,94 (M6)	485
B26	 <p>(2,2-Диметил-тетрагідропіран-4-іл)-{(S)-3-[4-(6-Метансульфоніл-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-метанон Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB4 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA1/52916-16-2</p>	1,01 (M6)	530

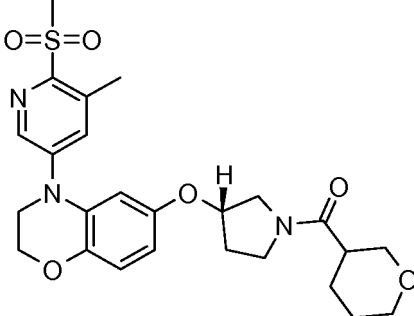
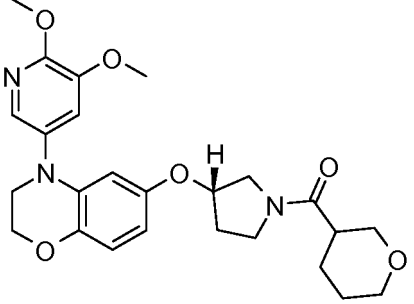
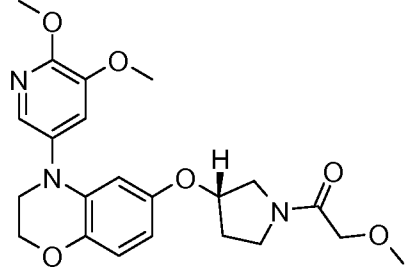
B27	 <p>(1,1-Діоксо-тетрагідро-1лямбда*6*-тіофен-3-іл)-{(S)-3-[4-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-метанон Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB1 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA9/4785-67-5 Хіральне розділення: CD8</p>	1,62 (M2)	488
B28	 <p>(1,1-Діоксо-тетрагідро-1лямбда*6*-тіофен-3-іл)-{(S)-3-[4-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-метанон Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB1 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA9/4785-67-5 Хіральне розділення: CD8</p>	1,62 (M2)	488
B29	 <p>(1,1-Діоксо-гексагідро-1лямбда*6*-тіопіран-4-іл)-((S)-3-[4-[5-(пропан-2-сульфоніл)-піридин-3-іл]-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл)-метанон Умови амінування за Бухвальдом: CA8 Умови амідного зв'язування: CB5 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA30/64096-87-3</p>	1,53 (M6)	564

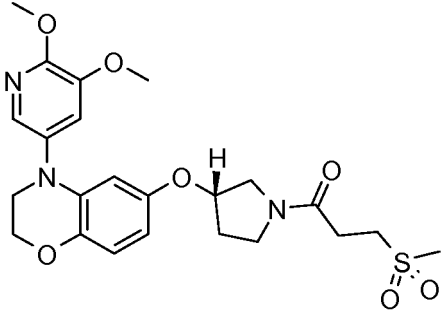
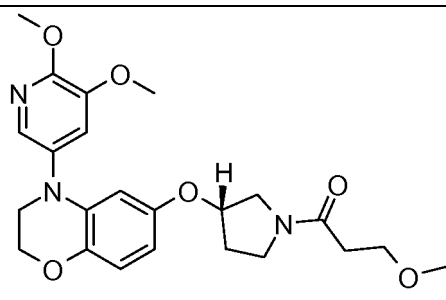
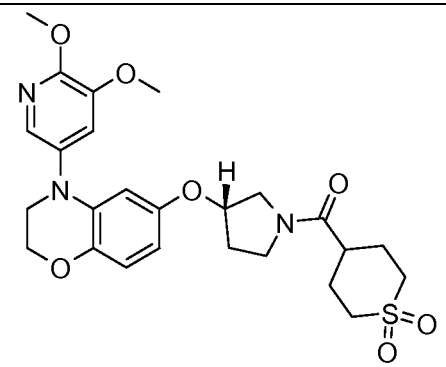
B30	 <p>2-Метокси-5-{6-[(S)-1-(1-метил-1H-імідазол-4-карбоніл)-піролідін-3-ілокси]-3,3-дидейтеро-2,3-дигідро-бензо[1,4]оксазин-4-іл}-нікотинонітрил Умови амінування за Бухвальдом: CA15 Умови амідного зв'язування: CB5 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: ID1, CAS 127423-61-4, IA12, CAS 41716-18-1</p>	1,50 (M9)	464
B31	 <p>{{(S)-3-[4-(6-Метансульфоніл-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідін-1-іл}-(тетрагідрофуран-3-іл)-метанон Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB4 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8, CAS 127423-61-4, IA1, CAS 89364-31-8</p>	0,94 (M6)	488
B32	 <p>1-{{(S)-3-[4-(6-Метансульфоніл-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідін-1-іл}-2-метокси-етанон Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB4 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8, CAS 127423-61-4, IA1, CAS 625-45-6</p>	0,92 (M6)	462

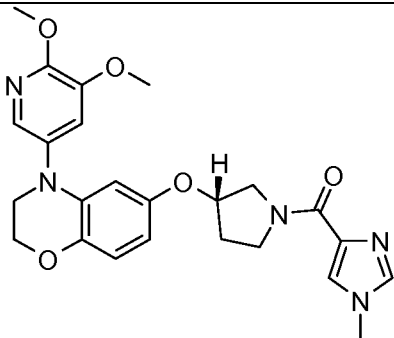
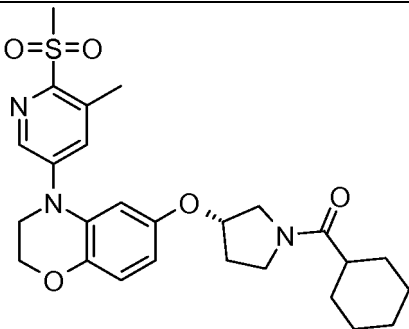
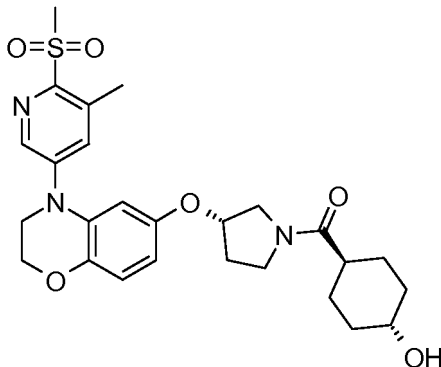
B33	 <p>1-((S)-3-[4-(6-Метансульфоніл-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл)-2-метил-пропан-1-он Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB4 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8, CAS 127423-61-4, IA1, CAS 79-31-2</p>	1,01 (M6)	460
B34	 <p>((S)-3-[4-(6-Метансульфоніл-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл)-феніл-метанон Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB4 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8, CAS 127423-61-4, IA1, CAS 65-85-0</p>	1,05 (M6)	494
B35	 <p>(1,1-Діоксо-тетрагідро-1лямбда*6*-тіофен-3-іл)-((S)-3-[4-(6-Метансульфоніл-5-метил-піридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл)-метанон Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB4 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8, CAS 127423-61-4, IA1, CAS 4785-67-5</p>	0,87 (M2)	536

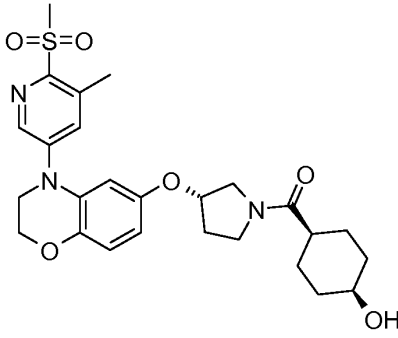
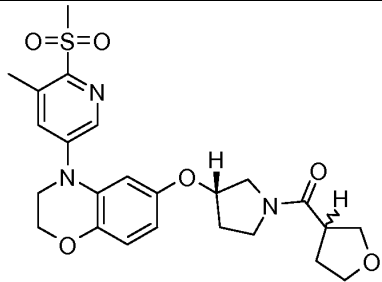
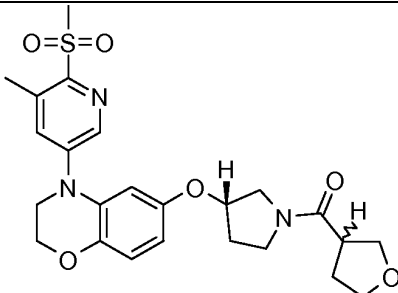
B36	 <p>[1,4]Діоксан-2-іл-((S)-3-[4-(6-Метан-сульфоніл-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідін-1-іл)-метанон</p> <p>Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB4 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8, CAS 127423-61-4, IA1, CAS 89364-41-0</p>	0,88 (M2)	504
B37	 <p>1-((S)-3-[4-(6-Метансульфоніл-5-метил-піридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідін-1-іл)-3-метокси-пропан-1-он</p> <p>Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB4 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8, CAS 127423-61-4, IA1, CAS 2544-06-1</p>	0,88 (M2)	476
B38	 <p>((S)-3-[4-(5,6-Диметокси-піридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідін-1-іл)-(тетрагідропіран-4-іл)-метанон</p> <p>Умови амінування за Бухвальдом: CA8 Умови амідного зв'язування: CB6 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8, CAS 127423-61-4, IA29, ацилхлорид 40191-32-0</p>	0,93 (M2)	470

B39	 <p>{{(S)-3-[4-(5,6-Диметокси-піридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-[1,4]діоксан-2-іл-метанон</p> <p>Умови амінування за Бухвальдом: CA8 Умови амідного зв'язування: CB4 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA29/89364-41-0</p>	0,91 (M2)	472
B40	 <p>{{(S)-3-[4-(5,6-Диметокси-піридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-(тетрагідрофуран-3-іл)-метанон</p> <p>Умови амінування за Бухвальдом: CA8 Умови амідного зв'язування: CB4 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA29/89364-31-8</p>	0,92 (M2)	456
B41	 <p>{{(S)-3-[4-(5,6-Диметокси-піридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-(1,1-діоксо-тетрагідро-1лямбда*6*-тіофен-3-іл)-метанон</p> <p>Умови амінування за Бухвальдом: CA8 Умови амідного зв'язування: CB4 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA29/4785-67-5</p>	0,91 (M2)	504

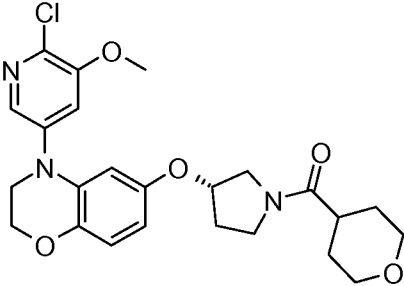
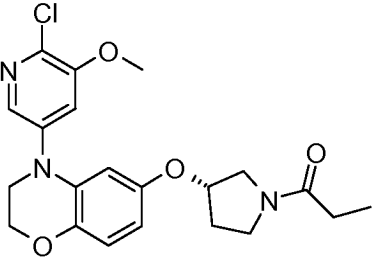
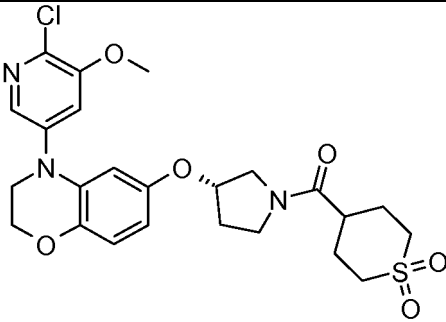
B42	 <p>{{(S)-3-[4-(6-Метансульфоніл-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-(тетрагідропіран-3-іл)-метанон</p> <p>Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB4 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA1/873397-34-3</p>	0,91 (M2)	502
B43	 <p>{{(S)-3-[4-(5,6-Диметокси-піридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-(тетрагідропіран-3-іл)-метанон</p> <p>Умови амінування за Бухвальдом: CA8 Умови амідного зв'язування: CB4 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA29/873397-34-3</p>	0,96 (M2)	470
B44	 <p>1-{{(S)-3-[4-(5,6-Диметокси-піридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-2-метокси-етанон</p> <p>Умови амінування за Бухвальдом: CA8 Умови амідного зв'язування: CB4 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA29/625-45-6</p>	0,90 (M2)	430

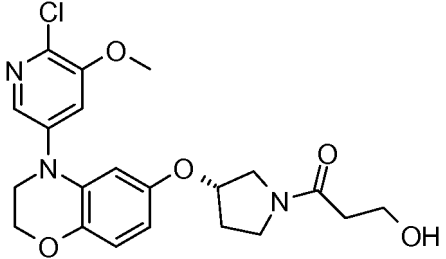
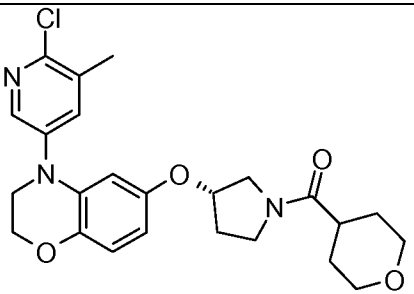
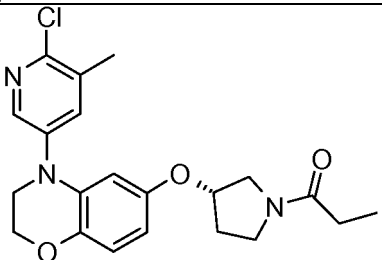
B45	 <p>1-((S)-3-[4-(5,6-Диметокси-піридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідін-1-іл)-3-метансульфоніл-пропан-1-он Умови амінування за Бухвальдом: CA8 Умови амідного зв'язування: CB4 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA29/645-83-0</p>	0,89 (M2)	492
B46	 <p>1-((S)-3-[4-(5,6-Диметокси-піридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідін-1-іл)-3-метокси-пропан-1-он Умови амінування за Бухвальдом: CA8 Умови амідного зв'язування: CB4 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA29/2544-06-1</p>	0,92 (M2)	444
B47	 <p>{{(S)-3-[4-(5,6-Диметокси-піридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідін-1-іл}-(1,1-діоксо-гексагідро-1лямбда*6*-тіопіран-4-іл)-метанон Умови амінування за Бухвальдом: CA8 Умови амідного зв'язування: CB4 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA29/64096-87-3</p>	0,90 (M2)	518

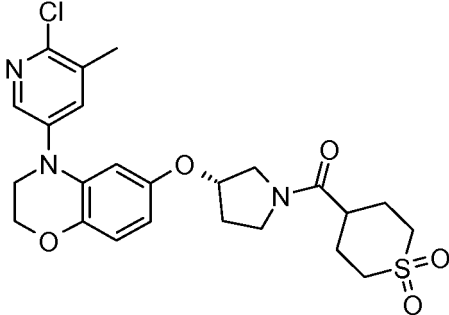
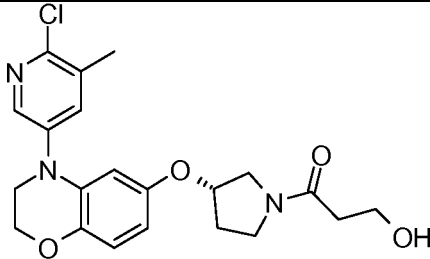
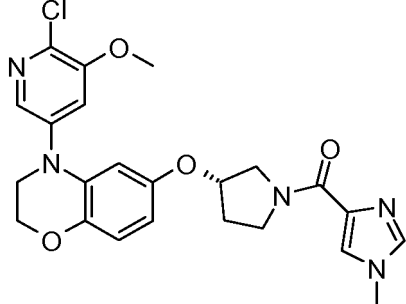
B48	 <p>{{(S)-3-[4-(5,6-Диметокси-піридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-(1-метил-1Н-імідазол-4-іл)-метанон</p> <p>Умови амінування за Бухвальдом: CA8 Умови амідного зв'язування: CB4 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA29/41716-18-1</p>	0,85 (M2)	466
B49	 <p>Циклогексил-{{(S)-3-[4-(6-метансульфоніл-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-метанон</p> <p>Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB4 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA1/98-89-5</p>	1,06 (M2)	500
B50	 <p>(4-Гідрокси-циклогексил)-{{(S)-3-[4-(6-метансульфоніл-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-метанон</p> <p>Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB1 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA1/3685-26-5</p>	0,86 (M2)	516

B51	 <p>(4-Гідрокси-циклогексил)-{(S)-3-[4-(6-метансульфоніл-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідін-1-іл}-метанон</p> <p>Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB1 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA1/3685-22-1</p>	0,89 (M2)	516
B52	 <p>{{(S)-3-[4-(6-Метансульфоніл-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідін-1-іл}-(тетрагідрофуран-3-іл)-метанон</p> <p>Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB4 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA1/89364-31-8 Хіральне розділення: CD4</p>	0,88 (M2) 15,13 (CD10)	488
B53	 <p>{{(S)-3-[4-(6-Метансульфоніл-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідін-1-іл}-(тетрагідрофуран-3-іл)-метанон</p> <p>Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB4 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA1/89364-31-8 Хіральне розділення: CD4</p>	0,88 (M2) 18,70 (CD10)	488

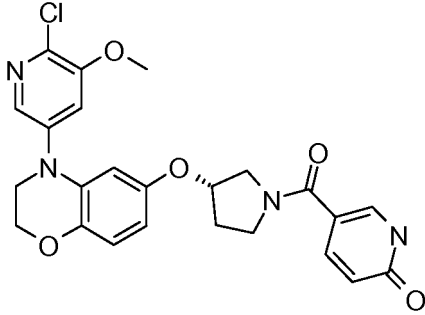
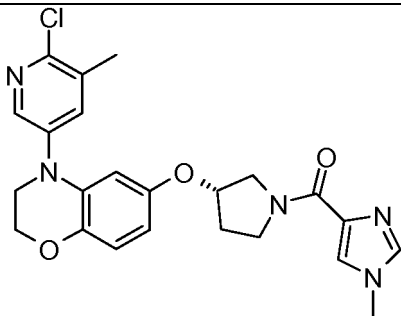
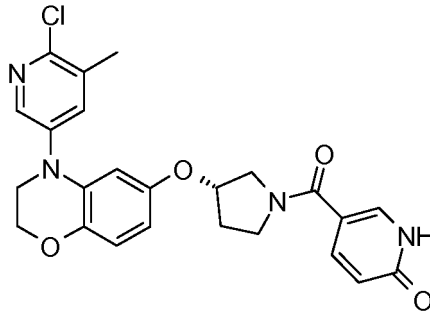
Продовження таблиці 2

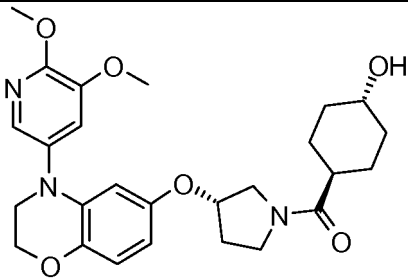
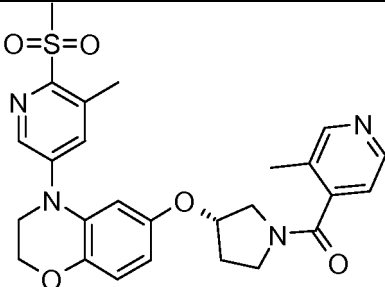
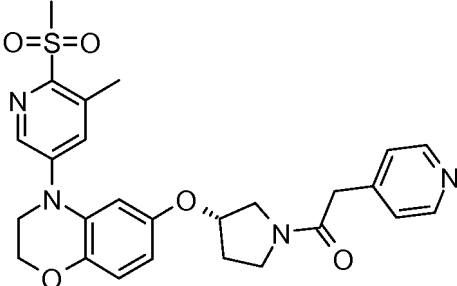
B54	 <p> {{(S)-3-[4-(6-Хлор-5-метокси-піридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-(тетрагідропіран-4-іл)-метанон Умови амінування за Бухвальдом: CA9 Умови амідного зв'язування: CB6 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA49/Ацилхлорид: 40191-32-0 </p>	3,21 (M3)	474, 476
B55	 <p> 1-{{(S)-3-[4-(6-Хлор-5-метокси-піридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-пропан-1-он Умови амінування за Бухвальдом: CA9 Умови амідного зв'язування: CB6 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA49/Ацилхлорид: 79-03-8 </p>	3,30 (M3)	418, 420
B56	 <p> {{(S)-3-[4-(6-Хлор-5-метокси-піридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-(1,1-діоксо-гексагідро-1лямбда*6*-тіопіран-4-іл)-метанон Умови амінування за Бухвальдом: CA9 Умови амідного зв'язування: CB5 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA49/64096-87-3 </p>	3,02 (M3)	522, 524

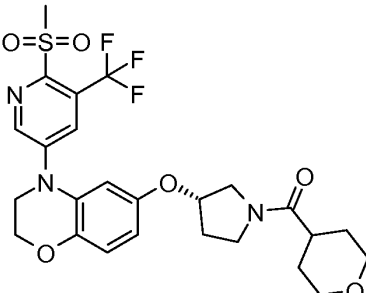
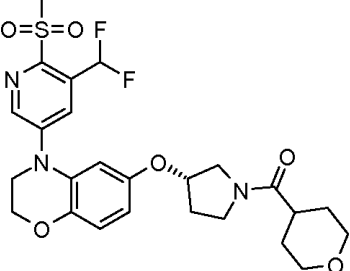
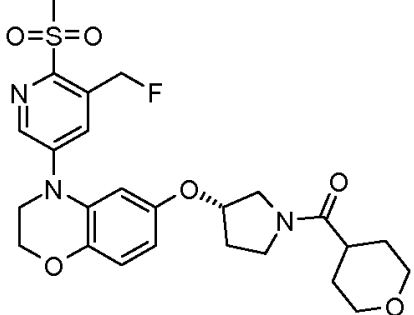
B57	 <p>1-((S)-3-[4-(6-Хлор-5-метокси-піридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл)-3-гідрокси-пропан-1-он Умови амінування за Бухвальдом: CA9 Умови амідного зв'язування: CB5 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA49/503-66-2</p>	0,88 (M2)	434, 436
B58	 <p>{(S)-3-[4-(6-Хлор-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-(тетрагідропіран-4-іл)-метанон Умови амінування за Бухвальдом: CA9 Умови амідного зв'язування: CB6 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA50/Ацилхлорид: 40191-32-0</p>	3,36 (M3)	458, 460
B59	 <p>1-((S)-3-[4-(6-Хлор-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл)-пропан-1-он Умови амінування за Бухвальдом: CA9 Умови амідного зв'язування: CB6 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA50/Ацилхлорид: 79-03-8</p>	3,47 (M3)	402, 404

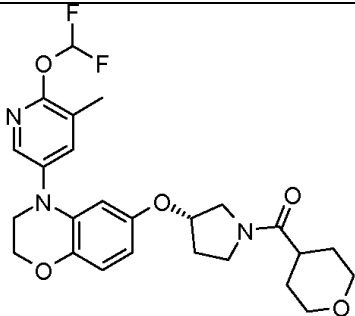
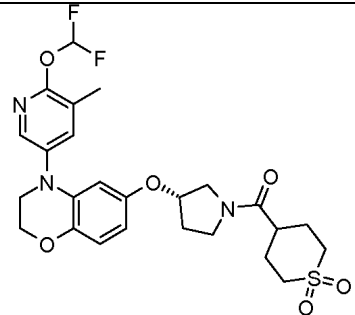
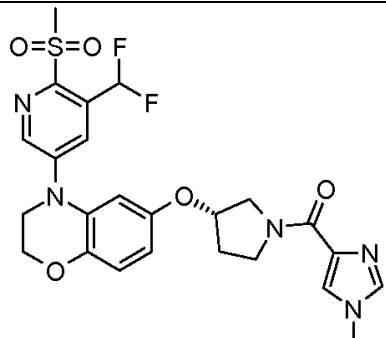
B60	 <p> {{(S)-3-[4-(6-Хлор-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-(1,1-діоксо-гексагідро-1лямбда*6*-тіопіран-4-іл)-метанон Умови амінування за Бухвальдом: CA9 Умови амідного зв'язування: CB5 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA50/64096-87-3 </p>	3,17 (M3)	506, 508
B61	 <p> 1-{{(S)-3-[4-(6-Хлор-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-3-гідрокси-пропан-1-он Умови амінування за Бухвальдом: CA9 Умови амідного зв'язування: CB5 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA50/503-66-2 </p>	0,91 (M2)	418, 420
B62	 <p> {{(S)-3-[4-(6-Хлор-5-метокси-піридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-(1-метил-1Н-імідазол-4-іл)-метанон Умови амінування за Бухвальдом: CA9 Умови амідного зв'язування: CB1 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA49/41716-18-1 </p>	2,59 (M3)	469

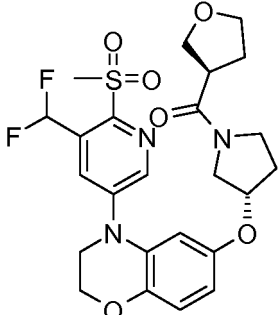
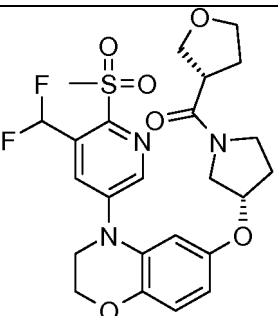
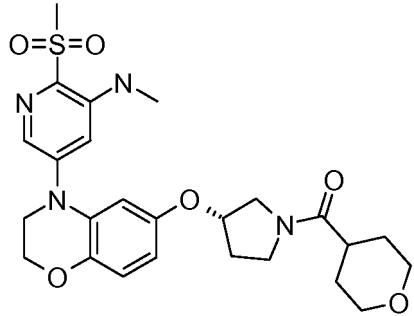
Продовження таблиці 2

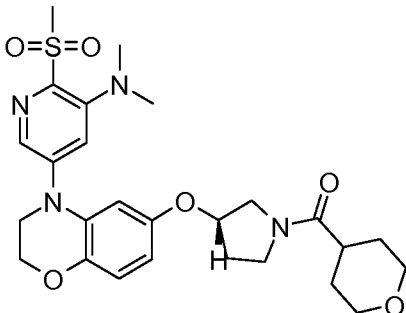
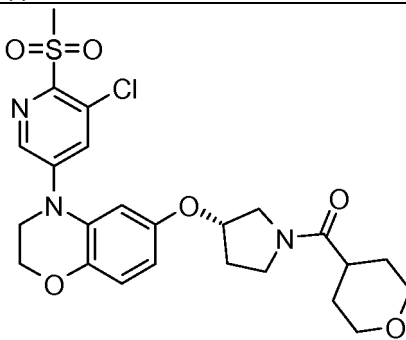
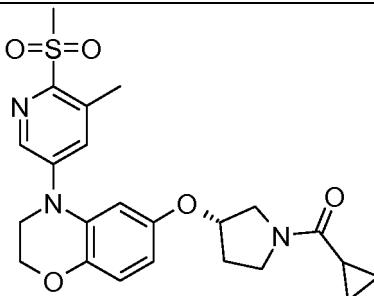
B63	 <p>5-((S)-3-[4-(6-Хлор-5-метокси-піридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідін-1-карбоніл)-1Н-піридин-2-он Умови амінування за Бухвальдом: CA9 Умови амідного зв'язування: CB1 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA49/5006-66-6</p>	2,85 (M3)	482, 483
B64	 <p>{{(S)-3-[4-(6-Хлор-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідін-1-іл}-(1-метил-1Н-імідазол-4-іл)-метанон Умови амінування за Бухвальдом: CA9 Умови амідного зв'язування: CB1 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA50/41716-18-1</p>	2,71 (M3)	453
B65	 <p>5-((S)-3-[4-(6-Хлор-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідін-1-карбоніл)-1Н-піридин-2-он Умови амінування за Бухвальдом: CA9 Умови амідного зв'язування: CB1 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA50/5006-66-6</p>	2,97 (M3)	466, 468

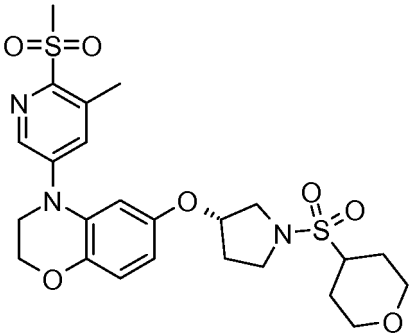
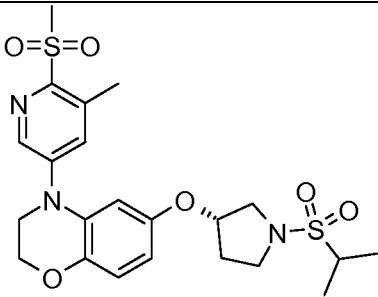
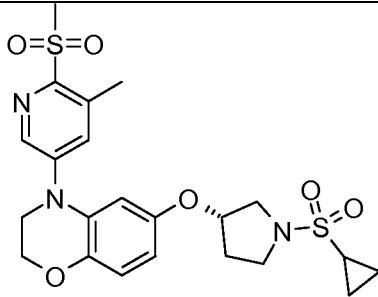
B66	 <p>{{(S)-3-[4-(5,6-Диметокси-піридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-(4-гідрокси-циклогексил)-метанон</p> <p>Умови амінування за Бухвальдом: CA8 Умови амідного зв'язування: CB4 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA29/3685-26-5</p>	0,88 (M2)	484
B67	 <p>{{(S)-3-[4-(6-Метансульфоніл-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-(3-метилпіридин-4-іл)-метанон</p> <p>Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB5 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA1/4021-12-9</p>	0,86 (M2)	509
B68	 <p>1-{{(S)-3-[4-(6-Метансульфоніл-5-метил-піридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-2-піридин-4-іл-етанон</p> <p>Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB5 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA1/6622-91-9</p>	0,77 (M2)	509

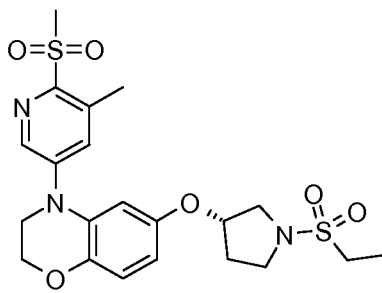
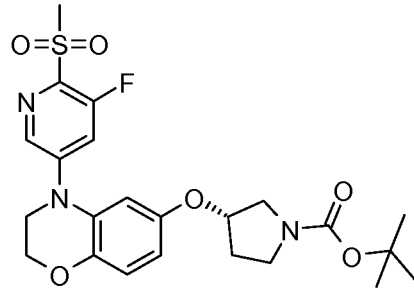
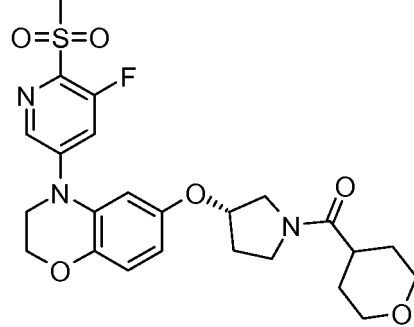
B69	 <p>{{(S)-3-[4-(6-Метансульфоніл-5-трифторметилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-(тетрагідропіран-4-іл)-метанон</p> <p>Умови амінування за Бухвальдом: CA10 Умови амідного зв'язування: скорочено: CB1 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA3/Ацилхлорид: 40191-32-0</p>	0,93 (M1)	556
B70	 <p>{{(S)-3-[4-(5-Дифторметил-6-метансульфонілпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-(тетрагідропіран-4-іл)-метанон</p> <p>Умови амінування за Бухвальдом: CA10 Умови амідного зв'язування: CB1 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA4/Ацилхлорид: 40191-32-0</p>	0,91 (M1)	538
B71	 <p>{{(S)-3-[4-(5-Фторметил-6-метансульфонілпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-(тетрагідропіран-4-іл)-метанон</p> <p>Умови амінування за Бухвальдом: CA10 Умови амідного зв'язування: CB1 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA5/Ацилхлорид: 40191-32-0</p>	0,88 (M1)	520

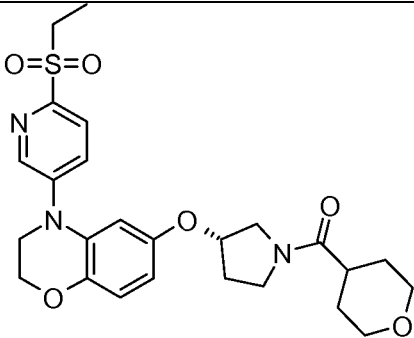
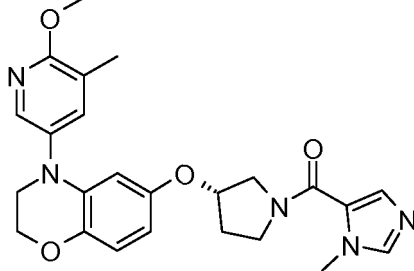
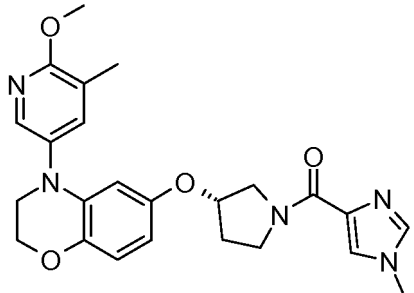
B72	 <p>{{(S)-3-[4-(6-Дифторметокси-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-(тетрагідропіран-4-іл)-метанон</p> <p>Умови амінування за Бухвальдом: CA2 Умови амідного зв'язування: CB6 Умова введення бічного ланцюгу: CC4 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/109431-87-0/IA8/Ацилхлорид: 40191-32-0</p>	1,07 (M1)	490
B73	 <p>{{(S)-3-[4-(6-Дифторметокси-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-(1,1-діоксо-гексагідро-6-тіопіран-4-іл)-метанон</p> <p>Умови амінування за Бухвальдом: CA2 Умови амідного зв'язування: CB3 Умова введення бічного ланцюгу: CC4 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/109431-87-0/IA8/64096-87-3</p>	1,01 (M1)	538
B74	 <p>{{(S)-3-[4-(6-Метансульфоніл-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)-метанон</p> <p>Умови амінування за Бухвальдом: CA10 Умови амідного зв'язування: CB3 Умова введення бічного ланцюгу: CC4 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/109431-87-0/IA4/41716-18-1</p>	0,81 (M1)	534

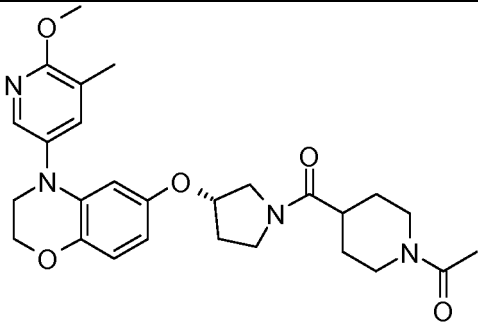
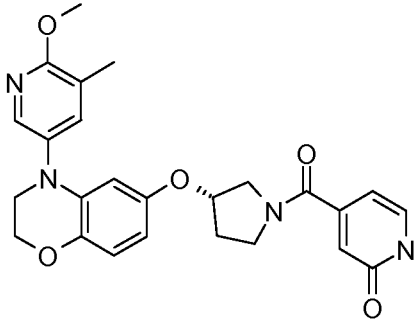
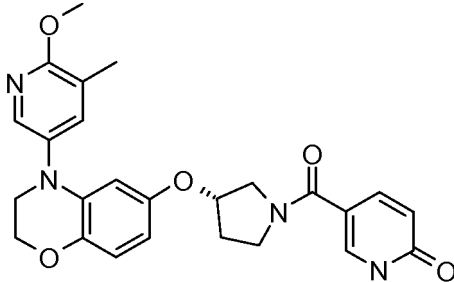
B75	 <p> <chem>O=C1O[C@H](C2=CC(=C(C=C2)N3CCOCC3N4C=CC(=C(C=C4)C(F)F)S(=O)(=O)N5C=CC=CC=C5)O1)C5CCNCC5</chem> </p> <p> {(S)-3-[4-(5-Дифторметил-6-метансульфоніл-піридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-(R)-тетрагідрофуран-3-іл-метанон Умови амінування за Бухвальдом: CA10 Умови амідного зв'язування: CB4 Умова введення бічного ланцюгу: CC4 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/109431-87-0/IA4/IB1 </p>	0,88 (M1)	524
B76	 <p> <chem>O=C1O[C@H](C2=CC(=C(C=C2)N3CCOCC3N4C=CC(=C(C=C4)C(F)F)S(=O)(=O)N5C=CC=CC=C5)O1)C5CCNCC5</chem> </p> <p> {(S)-3-[4-(5-Дифторметил-6-метансульфоніл-піридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-(S)-тетрагідрофуран-3-іл-метанон Умови амінування за Бухвальдом: CA10 Умови амідного зв'язування: CB4 Умова введення бічного ланцюгу: CC4 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/109431-87-0/IA4/IB2 </p>	0,88 (M1)	524
B77	 <p> <chem>O=C1OCC[C@H](C1)N2CC[C@H](C2)OC3=CC(=C(C=C3)N4CCOCC4N5C=CC(=C(C=C5)N(C)C)S(=O)(=O)N6C=CC=CC=C6)O1</chem> </p> <p> {(S)-3-[4-(6-Метансульфоніл-5-метиламіно-піридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-(тетрагідропіран-4-іл)-метанон Умови амінування за Бухвальдом: CA10 Умови амідного зв'язування: CB6 Умова введення бічного ланцюгу: CC4 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/109431-87-0/IA51/Ацилхлорид: 40191-32-0 </p>	0,85 (M1)	517

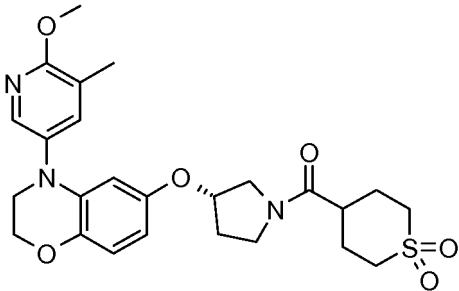
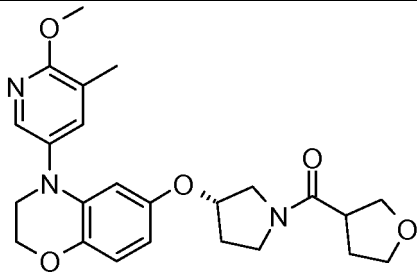
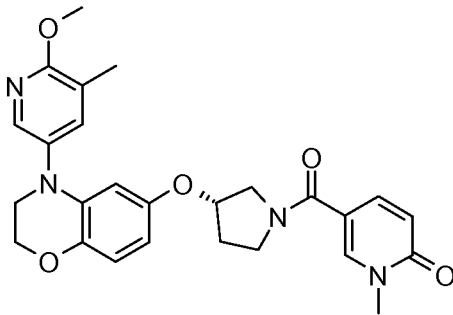
B78	 <p>{{(S)-3-[4-(5-Диметиламіно-6-метансульфоніл-піридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-(тетрагідропіран-4-іл)-метанон</p> <p>Умови амінування за Бухвальдом: CA10 Умови амідного зв'язування: CB6 Умова введення бічного ланцюгу: CC4 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/109431-87-0/IA52/Ацилхлорид: 40191-32-0</p>	0,86 (M1)	531
B79	 <p>{{(S)-3-[4-(5-Хлор-6-метансульфонілпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-(тетрагідропіран-4-іл)-метанон</p> <p>Умови амінування за Бухвальдом: CA10 Умови амідного зв'язування: CB6 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8, 127423-61-4, IA53, ацилхлорид 40191-32-0</p>	0,98 (M1)	522
B80	 <p>Циклопропіл-{{(S)-3-[4-(6-метансульфоніл-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-метанон</p> <p>Умови амінування за Бухвальдом: CA4 Умови амідного зв'язування: CB6 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8, 127423-61-4, IA1, ацилхлорид 4023-34-1</p>	0,94 (M1)	458

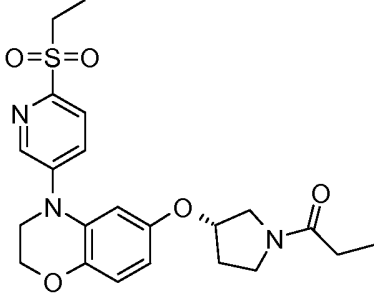
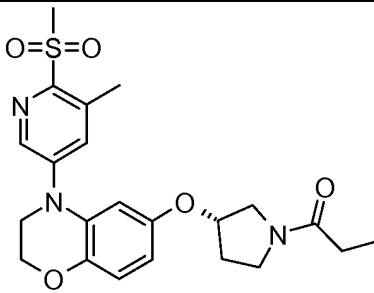
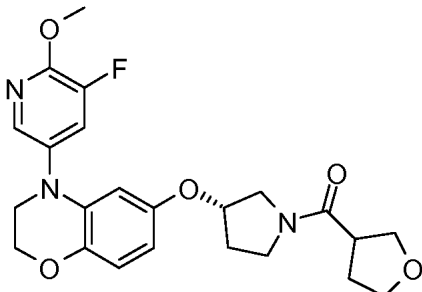
B81	 <p>4-(6-Метансульфоніл-5-метилпіридин-3-іл)-6-[(S)-1-(тетрагідропіран-4-сульфоніл)-піролідин-3-ілокси]-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин Умови амінування за Бухвальдом: CA4 Умови амідного зв'язування: CB6 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8, 127423-61-4, IA1, сульфоніл хлорид 338453-21-7</p>	0,95 (M1)	538
B82	 <p>4-(6-Метансульфоніл-5-метилпіридин-3-іл)-6-[(S)-1-(пропан-2-сульфоніл)-піролідин-3-ілокси]-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин Умови амінування за Бухвальдом: CA4 Умови амідного зв'язування: CB6 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8, 127423-61-4, IA1, сульфоніл хлорид 10147-37-2</p>	0,99 (M1)	496
B83	 <p>6-((S)-1-Циклопропансульфонілпіролідин-3-ілокси)-4-(6-метансульфоніл-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин Умови амінування за Бухвальдом: CA4 Умови амідного зв'язування: CB6 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8, 127423-61-4, IA1, сульфоніл хлорид 139631-62-2</p>	0,96 (M1)	494

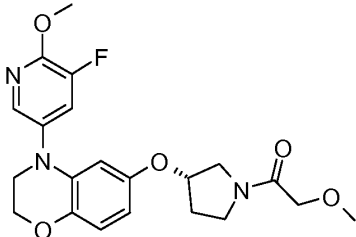
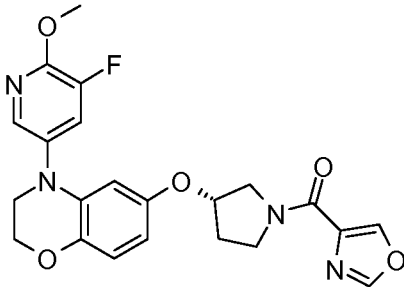
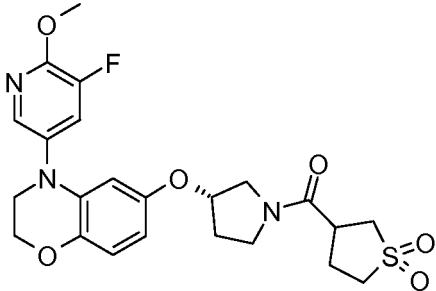
B84	 <p>6-((S)-1-Етансульфонілпіролідін-3-ілокси)-4-(6-метансульфоніл-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин Умови амінування за Бухвальдом: CA4 Умови амідного зв'язування: CB6 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8, 127423-61-4, IA1, сульфоніл хлорид 594-44-5</p>	0,94 (M1)	482
B85	 <p>(S)-3-[4-(5-Фтор-6-метансульфонілпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідін-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір Умови амінування за Бухвальдом: CA10 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8, 127423-61-4, IA2</p>	1,08 (M1)	494
B86	 <p>{{(S)-3-[4-(5-Фтор-6-метансульфонілпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідін-1-іл}-(тетрагідропіран-4-іл)-метанон Умови амінування за Бухвальдом: CA10 Умови амідного зв'язування: CB6 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8, 127423-61-4, IA2, ацилхлорид 40191-32-0 Відщеплення ВОС з використанням HCl у діоксані замість ТФОК</p>	0,80 (M1)	506

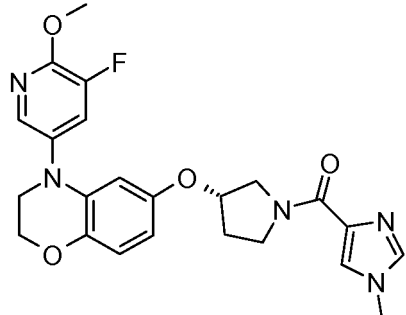
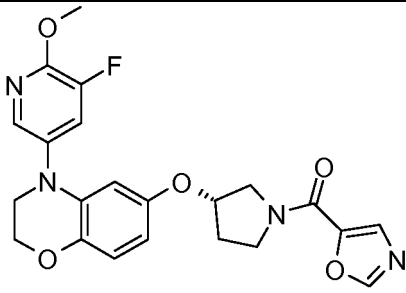
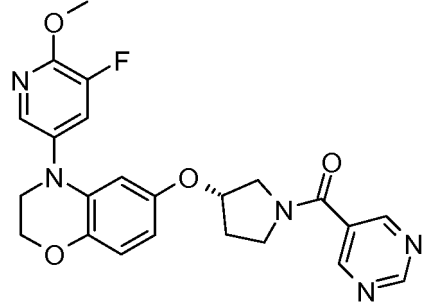
B87	 <p> <chem>CCS(=O)(=O)c1ccncc1N2CCOCc3ccc(O[C@H]4CCN(C4)C(=O)C5CCOCC5)cc32</chem> </p> <p> {{(S)-3-[4-(6-Етансульфонілпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-(тетрагідропіран-4-іл)-метанон Умови амінування за Бухвальдом: CA13 Умови амідного зв'язування: CB6 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8, 127423-61-4, IA58, ацилхлорид 40191-32-0 </p>	1,57 (M7)	502
B88	 <p> <chem>COc1cc(C)nc(C1=CC2CCN(C2)C(=O)C3=CN=C(C)N3)C1=CC2CCOCc3ccc(O[C@H]4CCN(C4)C(=O)C5=CN=C(C)N5)cc32</chem> </p> <p> {{(S)-3-[4-(6-Метокси-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-(3-метил-3Н-імідазол-4-іл)-метанон Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB1 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8, 127423-61-4, IA9, 41806-40-0 </p>	1,45 (M8)	450
B89	 <p> <chem>COc1cc(C)nc(C1=CC2CCN(C2)C(=O)C3=CN=C(C)N3)C1=CC2CCOCc3ccc(O[C@H]4CCN(C4)C(=O)C5=CN=C(C)N5)cc32</chem> </p> <p> {{(S)-3-[4-(6-Метокси-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-(1-метил-1Н-імідазол-4-іл)-метанон Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB1 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8, 127423-61-4, IA9, 41716-18-1 </p>	1,52 (M8)	450

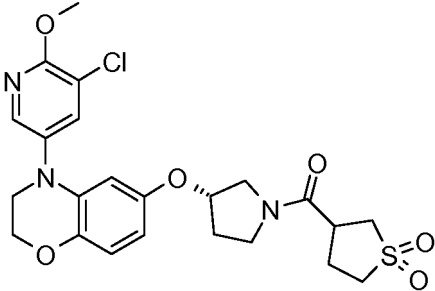
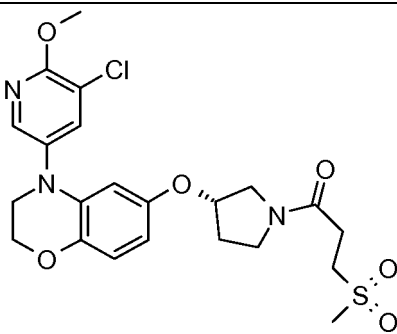
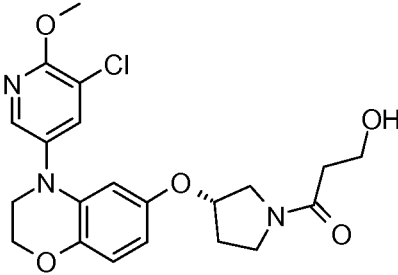
B90	 <p>1-(4-((S)-3-[4-(6-Метокси-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідін-1-карбоніл)-піперидин-1-іл)-етанон</p> <p>Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB1 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8, 127423-61-4, IA9, 25503-90-6</p>	1,69 (M8)	495
B91	 <p>4-((S)-3-[4-(6-Метокси-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідін-1-карбоніл)-1Н-піридин-2-он</p> <p>Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB1 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8, 127423-61-4, IA9, 22282-72-0</p>	1,53 (M8)	463
B92	 <p>5-((S)-3-[4-(6-Метокси-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідін-1-карбоніл)-1Н-піридин-2-он</p> <p>Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB1 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8, 127423-61-4, IA9, 5006-66-6</p>	1,54 (M8)	463

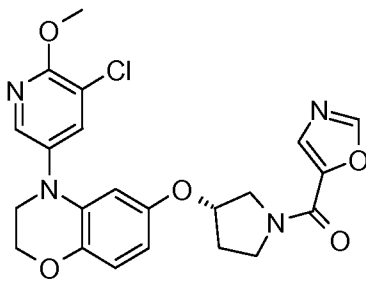
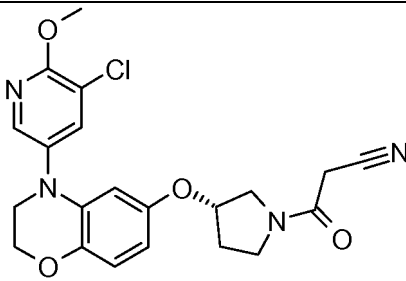
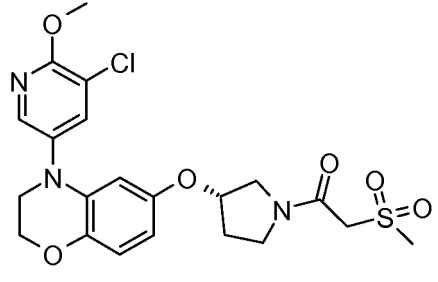
B93	 <p>(1,1-Діоксо-гексагідро-1лямбда*6*-тіопіран-4-іл)-{(S)-3-[4-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-метанон Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB1 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8, 127423-61-4, IA9, 64096-87-3</p>	1,71 (M8)	502
B94	 <p>{{(S)-3-[4-(6-Метокси-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-(тетрагідрофуран-3-іл)-метанон Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB1 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8, 127423-61-4, IA9, 89364-31-8</p>	1,88 (M8)	440
B95	 <p>5-{{(S)-3-[4-(6-Метокси-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-карбоніл}-1-метил-1Н-піридин-2-он Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB1 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8, 127423-61-4, IA9, 3719-45-7</p>	1,59 (M8)	477

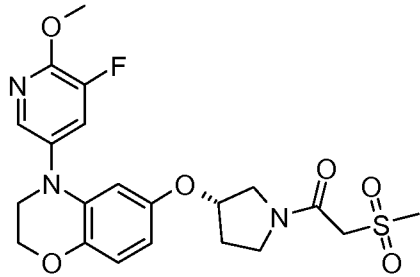
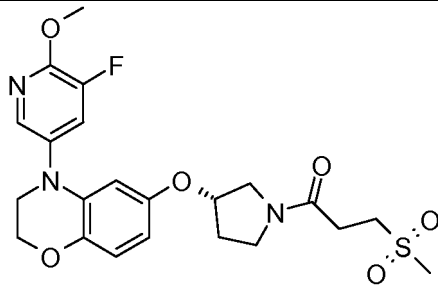
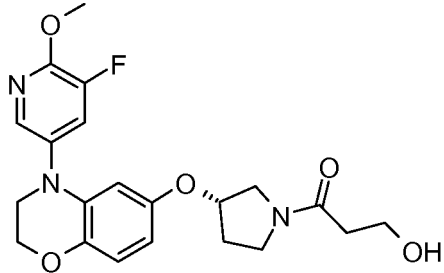
B96	 <p>1-((S)-3-[4-(6-Етансульфонілпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідін-1-іл)-пропан-1-он Умови амінування за Бухвальдом: CA13 Умови амідного зв'язування: CB6 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8, 127423-61-4, IA58, ацилхлорид 79-03-8</p>	1,50 (M7)	446
B97	 <p>1-((S)-3-[4-(6-Метансульфоніл-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідін-1-іл)-пропан-1-он Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB6 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8, 127423-61-4, IA1, ацилхлорид 79-03-8</p>	1,53 (M8)	446
B98	 <p>((S)-3-[4-(5-Фтор-6-метокси-піридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідін-1-іл)-(тетрагідрофуран-3-іл)-метанон Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB5 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA10/89364-31-8</p>	1,83 (M7)	444

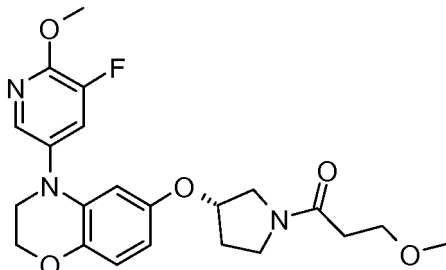
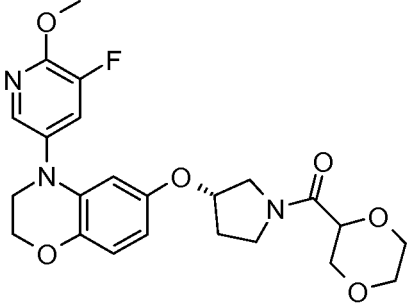
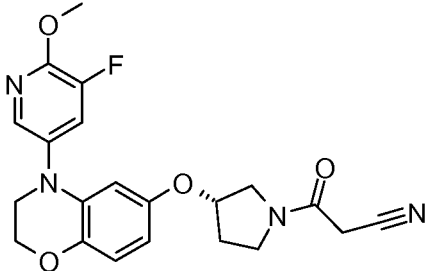
B99	 <p>1-((S)-3-[4-(5-Фтор-6-метокси-піридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл)-2-метокси-етанон Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB5 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA10/625-45-6</p>	1,77 (M7)	418
B100	 <p>{{(S)-3-[4-(5-Фтор-6-метокси-піридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-оксазол-4-іл-метанон Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB5 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA10/23012-13-7</p>	1,87 (M7)	441
B101	 <p>(1,1-Діоксо-тетрагідро-1лямбда*6*-тіофен-3-іл)-{{(S)-3-[4-(5-фтор-6-метокси-піридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-метанон Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB5 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA10/4785-67-5</p>	1,81 (M7)	492

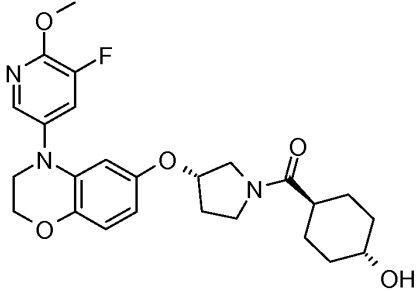
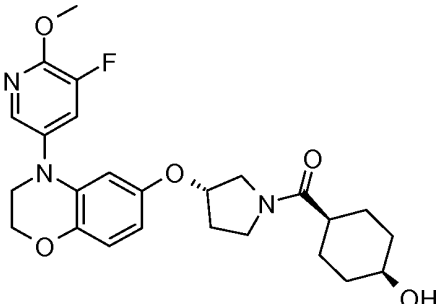
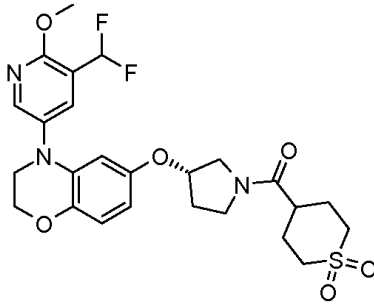
B102	 <p>{{(S)-3-[4-(5-Фтор-6-метокси-піридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)-метанон</p> <p>Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB5 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA10/41716-18-1</p>	1,48 (M7)	453
B103	 <p>{{(S)-3-[4-(5-Фтор-6-метокси-піридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-оксазол-5-іл-метанон</p> <p>Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB5 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA10/118994-90-4</p>	1,80 (M7)	441
B104	 <p>{{(S)-3-[4-(5-Фтор-6-метокси-піридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-піримідин-5-іл-метанон</p> <p>Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB5 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA10/4595-61-3</p>	1,75 (M7)	452

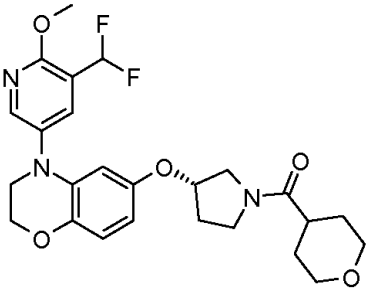
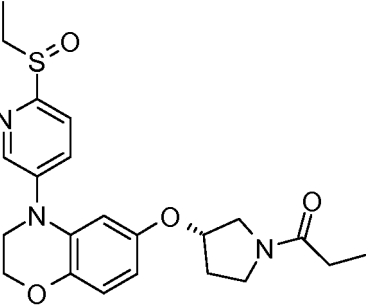
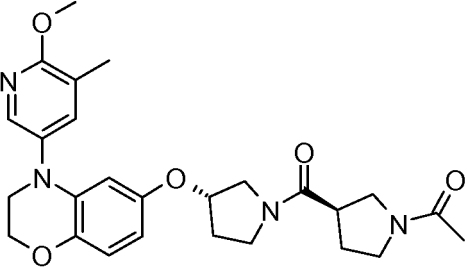
B105	 <p> {{(S)-3-[4-(5-Хлор-6-метокси-піридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-(1,1-діоксо-тетрагідро-1лямбда*6*-тіофен-3-іл)-метанон Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB5 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA11/4785-67-5 </p>	1,84 (M8)	508, 510
B106	 <p> 1-{{(S)-3-[4-(5-Хлор-6-метокси-піридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-3-метансульфоніл-пропан-1-он Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB5 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA11/645-83-0 </p>	1,78 (M8)	496, 498
B107	 <p> 1-{{(S)-3-[4-(5-Хлор-6-метокси-піридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-3-гідрокси-пропан-1-он Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB5 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA11/503-66-2 </p>	1,67 (M8)	434, 436

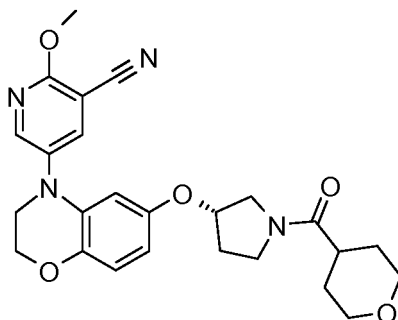
B108	 <p> {{(S)-3-[4-(5-Хлор-6-метокси-піридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-оксазол-5-іл-метанон Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB5 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA11/118994-90-4 </p>	1,84 (M8)	457, 459
B109	 <p> 3-{{(S)-3-[4-(5-Хлор-6-метокси-піридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-3-оксо-пропіонітрил Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB5 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA11/372-09-8 </p>	1,88 (M8)	429, 431
B110	 <p> 1-{{(S)-3-[4-(5-Хлор-6-метокси-піридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-2-метансульфоніл-етанон Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB5 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA11/2516-97-4 </p>	1,90 (M8)	482

B111	 <p>1-((S)-3-[4-(5-Фтор-6-метокси-піридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл)-2-метансульфоніл-етанон</p> <p>Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB1 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA10/2516-97-4</p>	1,70 (M8)	466
B112	 <p>1-((S)-3-[4-(5-Фтор-6-метокси-піридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл)-3-метансульфоніл-пропан-1-он</p> <p>Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB1 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA10/645-83-0</p>	1,77 (M8)	480
B113	 <p>1-((S)-3-[4-(5-Фтор-6-метокси-піридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл)-3-гідрокси-пропан-1-он</p> <p>Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB1 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA10/503-66-2</p>	1,57(M8)	418

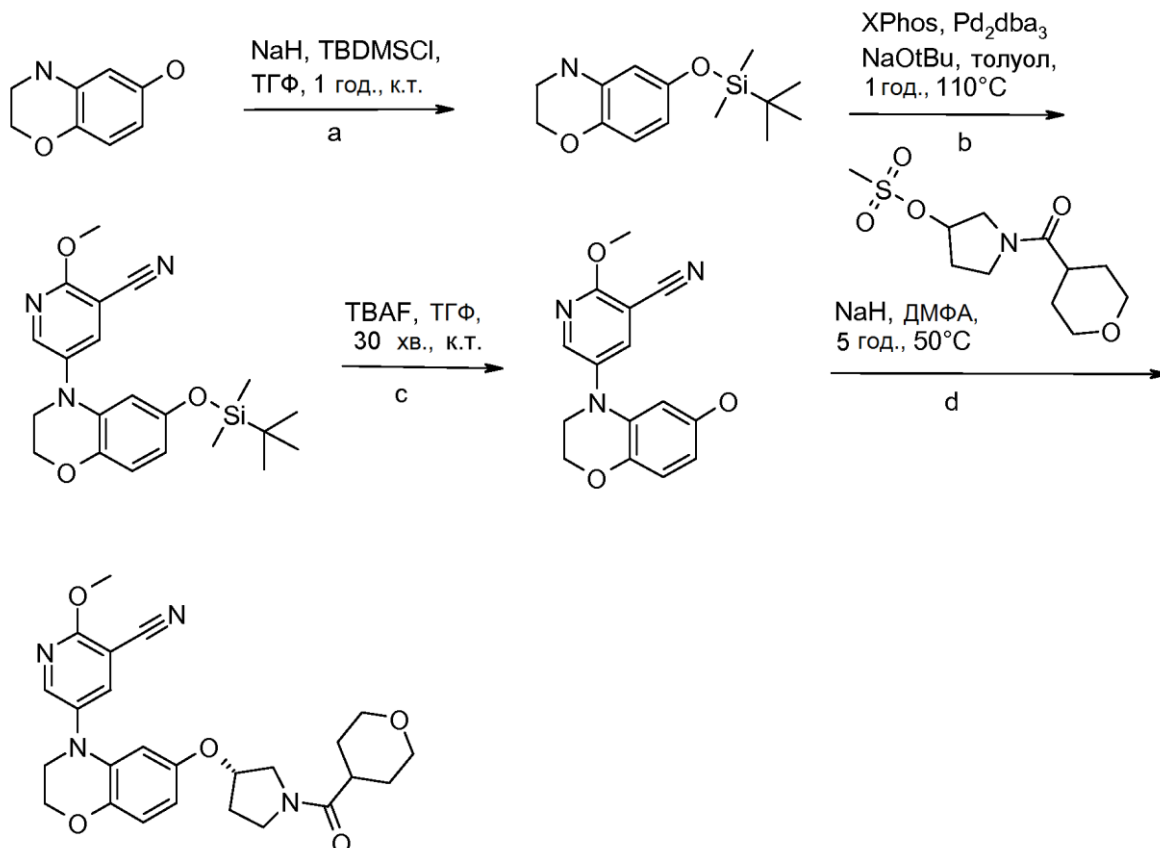
B114	 <p>1-((S)-3-[4-(5-Фтор-6-метокси-піридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл)-3-метокси-пропан-1-он Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB1 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA10/2544-06-1</p>	1,84 (M8)	432
B115	 <p>[1,4]Діоксан-2-іл-((S)-3-[4-(5-фтор-6-метокси-піридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл)-метанон Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB1 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA10/89364-41-0</p>	1,83 (M8)	459
B116	 <p>3-((S)-3-[4-(5-Фтор-6-метокси-піридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл)-3-оксо-пропіонітрил Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB1 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA10/372-09-8</p>	1,85 (M8)	413

B117	 <p> {{(S)-3-[4-(5-Фтор-6-метокси-піридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідін-1-іл}-(4-гідрокси-циклогексил)-метанон Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB1 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA10/3685-26-5 </p>	3,13 (M3)	472
B118	 <p> {{(S)-3-[4-(5-Фтор-6-метокси-піридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідін-1-іл}-(4-гідрокси-циклогексил)-метанон Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB1 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA10/3685-22-1 </p>	3,40 (M3)	472
B119	 <p> {{(S)-3-[4-(5-Дифторметил-6-метокси-піридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідін-1-іл}-(1,1-діоксо-гексагідро-6-тіопіран-4-іл)-метанон Умови амінування за Бухвальдом: CA2 Умови амідного зв'язування: CB3 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 928118-43-8/127423-61-4/IA6/64096-87-3 </p>	0,97 (M1)	538

B120	 <p>{{(S)-3-[4-(5-Дифторметил-6-метокси-піридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-(тетрагідропіран-4-іл)-метанон</p> <p>Умови амінування за Бухвальдом: CA2 Умови амідного зв'язування: CB6 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 928118-43-8/127423-61-4/IA6/Ацилхлорид 40191-32-0</p>	1,03 (M1)	490
B121	 <p>1-{{(S)-3-[4-(6-Етансульфінілпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-пропан-1-он</p> <p>Умови амінування за Бухвальдом: CA14 Умови амідного зв'язування: CB6 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/127423-61-4, IA44, ацилхлорид CAS 79-03-8</p>	1,42 (M8)	430
B122	 <p>1-((R)-3-{{(S)-3-[4-(6-Метокси-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-карбоніл}-піролідин-1-іл)-етанон</p> <p>Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB1 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/127423-61-4, IA9, CAS 72925-16-7, Продукт, отриманий після реакції Debos з використанням ТФОК у CH₂Cl₂ піддавали обробці звичайним чином та на закінчення ацилювали по аналогії з прикладом J</p>	1,66 (M8)	481



Приклад С1: 2-Метокси-5-{6-[(S)-1-(тетрагідропіран-4-карбоніл)-піролідін-3-ілокси]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}-нікотинонітрил (у відповідності зі схемою 3)



5 а) 6-(трет-Бутил-диметил-силанілокси)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин

До розчину 3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-олу (CAS реєстр 26021-57-8) (5,60 г, 37,0 ммоль) у ТГФ (200 мл) у атмосфері аргону по частинам додавали NaH (2,96 г, 74,1 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 20 хвил. повільно додавали TBDMSCl (CAS реєстр 18162-48-6) (7,26 г, 48,2 ммоль) та перемішування продовжували протягом 1 години. Реакційну суміш розводили Et₂O, промивали насиченим водним розчином NaHCO₃ та насиченим сольовим розчином. Органічну фазу сушили над MgSO₄, концентрували, та зазначену у заголовку сполуку отримували після проведення флеш хроматографії на силікагелі (циклогексан/EtOAc від 100:0 до 60:40 впродовж 15 хвил.) у вигляді масла жовтого кольору (9,20 г, 94 %-ий вихід).

15 ВЕРХ Rt_{M10}=3,65 хвил.; ESIMS: 266 [(M+H)⁺].

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 6,46 (д, 1H), 6,08 (д, 1H), 5,91 (м, 1H), 5,71 (ушир.с, 1H), 3,91-4,12 (м, 2H), 3,12-3,28 (м, 2H), 0,87-1,01 (с, 9H), 0,03-0,21 (с, 3H).

б) 5-[6-(трет-Бутил-диметил-силанілокси)-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл]-2-метокси нікотинонітрил

20 До суспензії 6-(трет-бутил-диметил-силанілокси)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазину (9,00 г, 33,2 ммоль), 5-бром-2-метокси-нікотинонітрилу (CAS реєстр 941294-54-8) (7,79 г, 36,6 ммоль), NaOtBu (4,79 г, 49,8 ммоль) у толуолі (270 мл) у атмосфері аргону додавали XPhos (CAS реєстр 564483-18-7) (0,79 г, 1,7 ммоль) та Pd₂(dba)₃ (CAS реєстр 51364-51-3) (1,52 г, 1,7 ммоль).

Реакційну суміш перемішували при температурі 110 °С впродовж 1 години та концентрували з одержанням твердої речовини коричневого кольору, яку промивали сумішшю ДХМ/МеОН (8:2) та фільтрували. Фільтрат концентрували, отриманий залишок розчиняли у ДХМ/МеОН (8:2), фільтрували через *hyflo*, фільтрат концентрували та розтирали у МеОН з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді твердої речовини жовтого кольору (10,14 г, 77 %-ий вихід).

ВЕРХ $R_{t_{M11}}=3,89$ хвил.; ESIMS: 398 [(M+H)⁺].

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,35-8,51 (м, 1H), 8,16-8,31 (м, 1H), 6,60-6,79 (м, 1H), 6,15-6,32 (м, 1H), 5,92-6,09 (м, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,51-3,74 (м, 2H), 0,87 (с, 9H), 0,07 (с, 6H).

с) 5-(6-гідрокси-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл)-2-метокси-нікотинонітрил

До розчину 5-[6-(трет-бутил-диметил-силанілокси)-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл]-2-метокси-нікотинонітрилу (10 г, 25,2 ммоль), розчиненого у ТГФ (200 мл), додавали ТВАФ (1М у ТГФ) (37,7 мл, 37,7 ммоль). Розчин перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хвил., розводили EtOAc, промивали насиченим водним розчином NaHCO₃ та насиченим сольовим розчином. Водні шари знову екстрагували EtOAc, концентрування органічних фаз після висушування над MgSO₄ давало залишок коричневого кольору, який розчиняли у ДХМ/МеОН (1:1) та фільтрували через *hyflo*. Концентрування та розтирання у Et₂O фільтрату приводили до одержання зазначеної у заголовку сполуки у вигляді твердої речовини коричневого кольору (6,63 г, 93 %-ий вихід).

ВЕРХ $R_{t_{M10}}=2,56$ хвил.; ESIMS: 284 [(M+H)⁺].

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,70 (ушир.с, 1H), 8,44 (д, 1H), 8,28 (д, 1H), 6,62 (д, 1H), 6,12 (м, 1H), 6,01 (д, 1H), 4,11-4,32 (м, 2H), 4,01 (с, 3H), 3,54-3,68 (м, 2H).

д) 2-Метокси-5-(6-[(S)-1-(тетрагідропіран-4-карбоніл)-піролідін-3-ілокси]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл)-нікотинонітрил

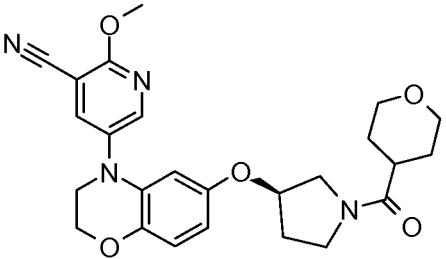
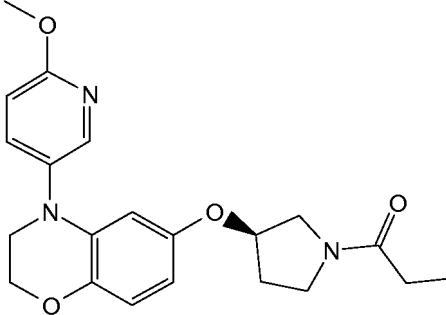
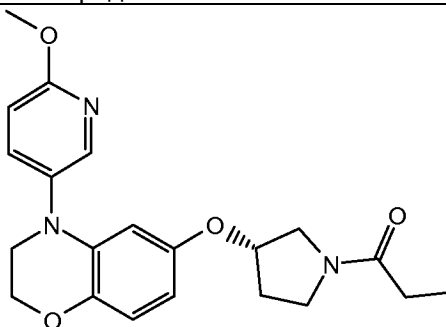
У атмосфері аргону до розчину 5-(6-гідрокси-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл)-2-метокси-нікотинонітрилу (100 мг, 0,35 ммоль) у ДМФА (2 мл) додавали NaN (31 мг, 0,78 ммоль) та перемішували при кімнатній температурі впродовж 5 хвил. Додавали (R)-1-(тетрагідропіран-4-карбоніл)-піролідін-3-іловий ефір метансульфонової кислоти (проміжна сполука IC1) (98,0 мг, 0,35 ммоль), та реакційну суміш перемішували при температурі 50 °С впродовж 4 годин. Після охолодження додавали NaN (0,5 екв., 8,47 мг, 0,21 ммоль), реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 5 хвил. та додавали (R)-1-(тетрагідропіран-4-карбоніл)-піролідін-3-іловий ефір метансульфонової кислоти (проміжна сполука IC1) (49,0 мг, 0,18 ммоль). Реакційну суміш перемішували при температурі 50 °С впродовж 1 години. Концентрування та очистка за допомогою преп. ОФ-ВЕРХ (Sunfire PrepC18 OBD 30×100 мм, 5 мкм; розчинник А: Н₂О+0,1 об.-% ТФОК; розчинник В: СН₃CN+0,1 об.-% ТФОК) приводили, після підлучування об'єднаних фракцій та екстракції EtOAc, до одержання зазначеної у заголовку сполуки у вигляді твердої речовини жовтого кольору (72 мг, 43 %-ий вихід).

ВЕРХ $R_{t_{M10}}=2,72$ хвил.; ESIMS: 465 [(M+H)⁺].

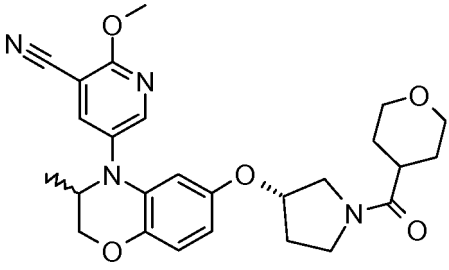
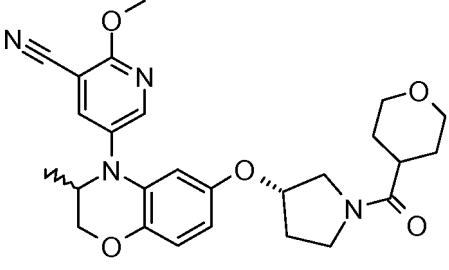
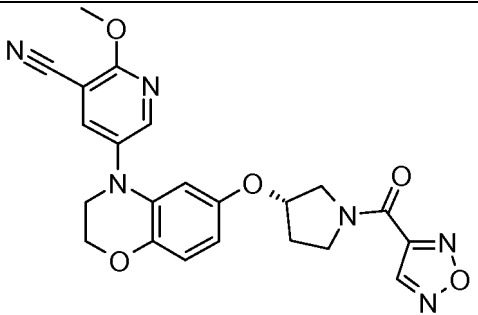
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,36 (д, 1H), 8,06 (т, 1H), 6,78 (м, 1H), 6,37 (м, 1H), 6,17 (м, 1H), 4,81 (ушир. с, 1H), 4,17-4,37 (м, 2H), 4,08 (с, 3H), 3,90-4,03 (м, 2H), 3,56-3,81 (м, 5H), 3,39-3,54 (м, 3H), 2,59-2,89 (м, 1H), 1,87-2,29 (м, 2H), 1,48-1,87 (м, 4H).

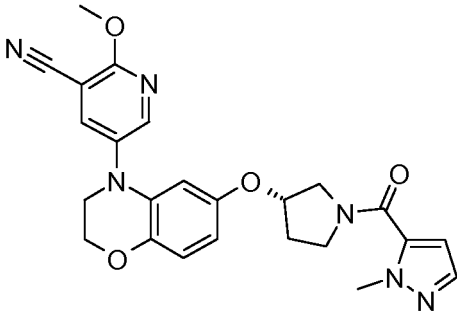
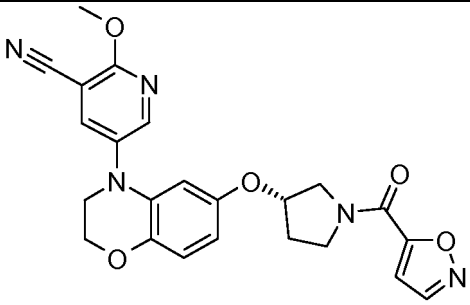
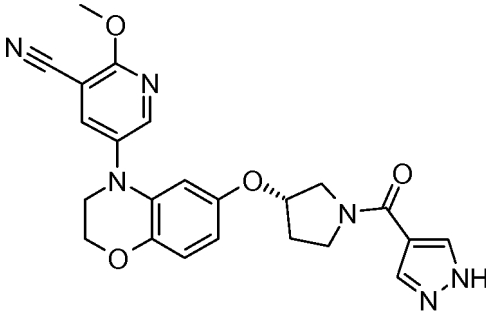
Приклади від C2 до C26: Сполуки, представлені у таблиці 3, були отримані за способом, аналогічним тому, який використовувався у прикладі C1.

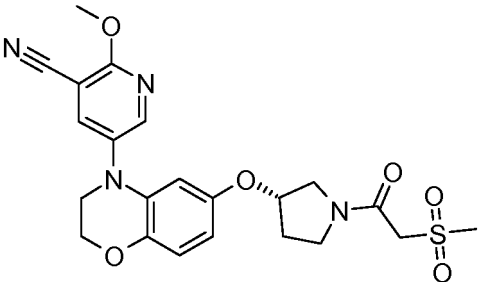
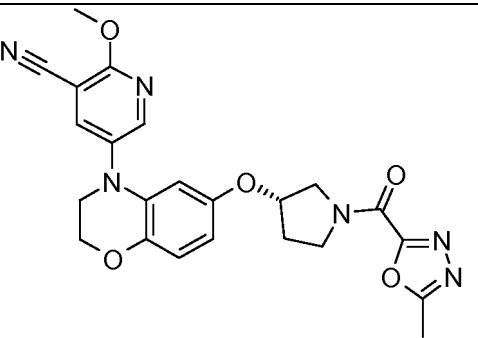
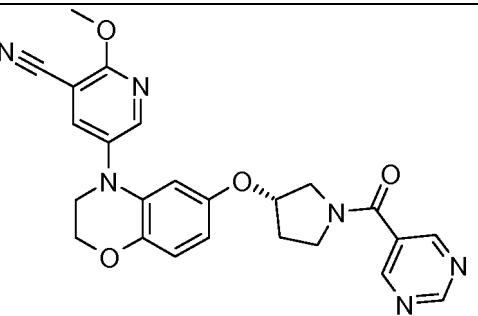
Таблиця 3

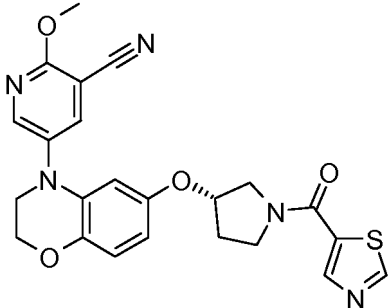
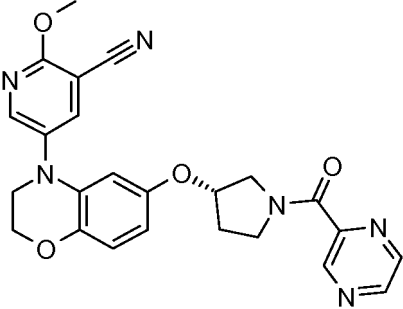
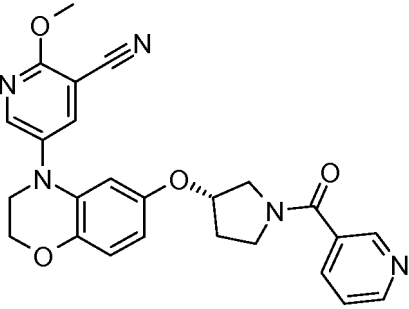
Приклад	Сполука/Умови реакції	ВЕРХ Rt [хвил.] (спосіб)	МС [m/z; (M+1) ⁺]
C2	 <p>2-Метокси-5-{6-[(R)-1-(тетрагідропіран-4-карбоніл)-піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідро-бензо[1,4]оксазин-4-іл}-нікотинонітрил Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: IC2</p>	2,71 (M10)	465
C3	 <p>1-[(R)-3-[4-(6-Метокси-піридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл]-пропан-1-он Умови амінування за Бухвальдом: CA7 Умова введення бічного ланцюгу: CC3 Використовувані попередники: IC3</p>	2,71 (M10)	384
C4	 <p>1-[(S)-3-[4-(6-Метокси-піридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл]-пропан-1-он Умови амінування за Бухвальдом: CA7 Умова введення бічного ланцюгу: CC3 Використовувані попередники: IC4</p>	2,71 (M10)	384

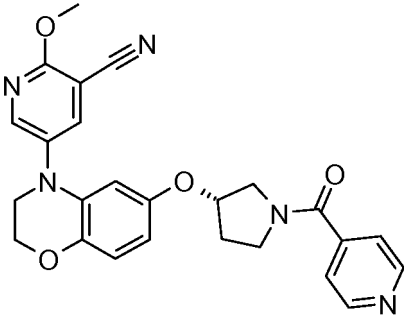
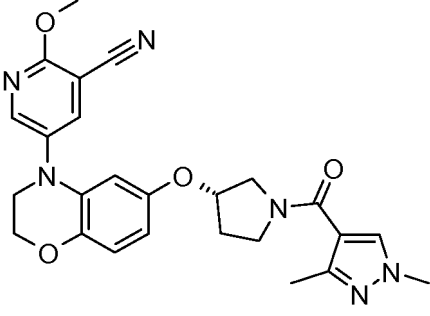
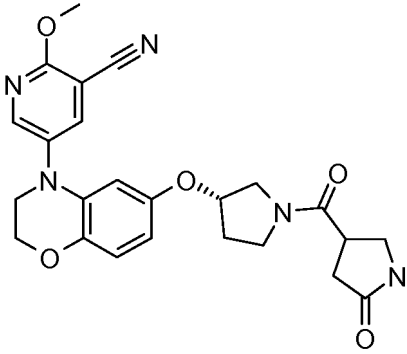
Продовження таблиці 3

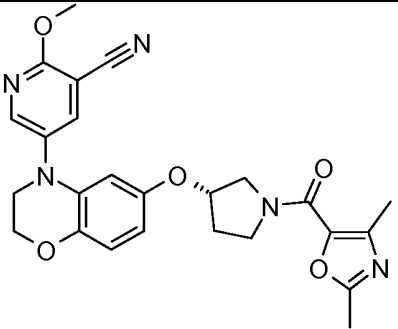
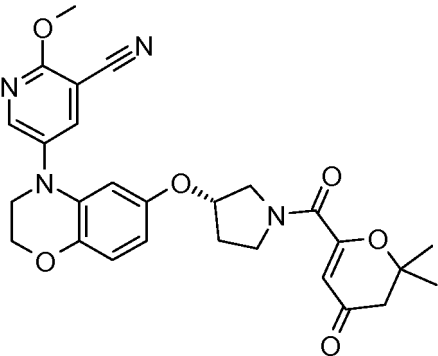
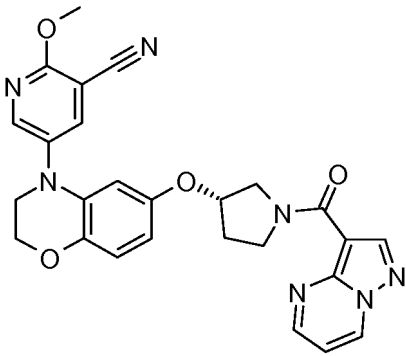
C5	 <p>2-Метокси-5-{3-метил-6-[(S)-1-(тетрагідропіран-4-карбоніл)-піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідро-бензо[1,4]оксазин-4-іл}-нікотинонітрил Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 704879-75-4, IC1 Хіральне розділення: CD3</p>	2,83 (M10) 16,981 (M5)	479
C6	 <p>2-Метокси-5-{3-метил-6-[(S)-1-(тетрагідропіран-4-карбоніл)-піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідро-бензо[1,4]оксазин-4-іл}-нікотинонітрил Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 704879-75-4, IC1 Хіральне розділення: CD3</p>	2,83 (M10) 19,957 (M5)	479
C7	 <p>5-{6-[(S)-1-(Фуразан-3-карбоніл)-піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідро-бензо[1,4]оксазин-4-іл}-2-метокси-нікотинонітрил Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB1 Умова введення бічного ланцюгу: CC1 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA12/88598-08-7</p>	4,13 (M4)	449

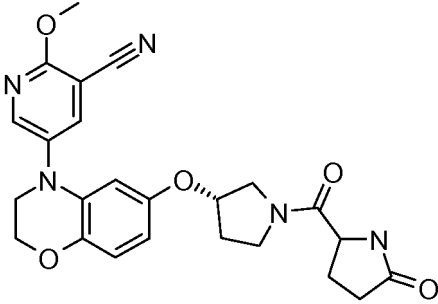
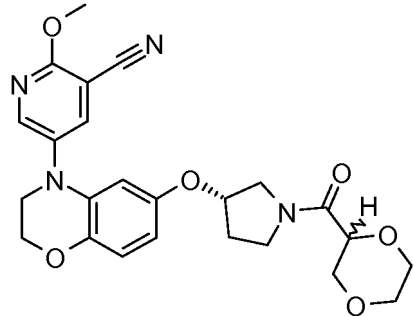
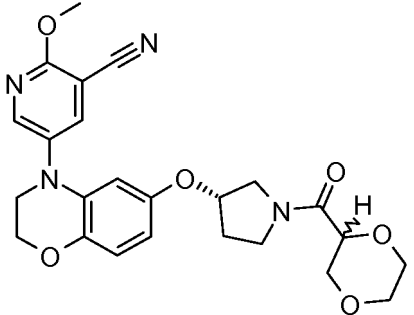
C8	 <p>2-Метокси-5-{6-[(S)-1-(2-метил-2H-піразол-3-карбоніл)-піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідро-бензо[1,4]оксазин-4-іл}-нікотинонітрил Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB1 Умова введення бічного ланцюгу: CC1 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA12/16034-46-1</p>	4,11 (M4)	461
C9	 <p>5-{6-[(S)-1-(Ізоксазол-5-карбоніл)-піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідро-бензо[1,4]оксазин-4-іл}-2-метокси-нікотинонітрил Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB1 Умова введення бічного ланцюгу: CC1 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA12/21169-71-1</p>	4,17 (M4)	448
C10	 <p>2-Метокси-5-{6-[(S)-1-(1H-піразол-4-карбоніл)-піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідро-бензо[1,4]оксазин-4-іл}-нікотинонітрил Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB1 Умова введення бічного ланцюгу: CC1 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA12/37718-11-9</p>	3,60 (M4)	447

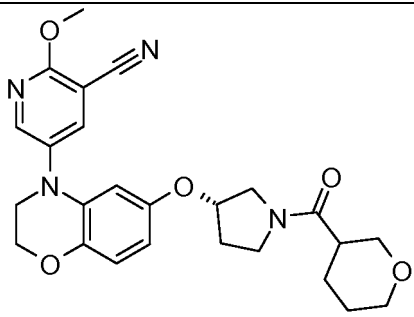
C11	 <p>5-{6-[(S)-1-(2-Метансульфоніл-ацетил)-піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідро-бензо[1,4]оксазин-4-іл}-2-метокси-нікотинонітріл Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB1 Умова введення бічного ланцюгу: CC1 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA12/2516-97-4</p>	3,73 (M4)	473
C12	 <p>2-Метокси-5-{6-[(S)-1-(5-метил-[1,3,4]оксадіазол-2-карбоніл)-піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідро-бензо[1,4]оксазин-4-іл}-нікотинонітріл Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB1 Умова введення бічного ланцюгу: CC1 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA12/518048-06-1</p>	4,02 (M4)	463
C13	 <p>2-Метокси-5-{6-[(S)-1-(піримідин-5-карбоніл)-піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідро-бензо[1,4]оксазин-4-іл}-нікотинонітріл Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB1 Умова введення бічного ланцюгу: CC1 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8/127423-61-4/IA12/4595-61-3</p>	3,72 (M4)	459

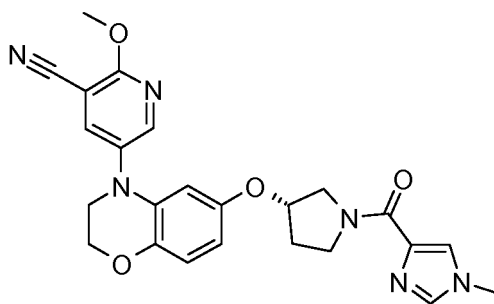
C14	 <p>2-Метокси-5-{6-[(S)-1-(тіазол-5-карбоніл)-піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідро-бензо[1,4]оксазин-4-іл}-нікотинонітрил Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB1 Умова введення бічного ланцюгу: CC1 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8, IA12, 127423-61-4, 14527-41-4</p>	4,02 (M4)	464
C15	 <p>2-Метокси-5-{6-[(S)-1-(піразин-2-карбоніл)-піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідро-бензо[1,4]оксазин-4-іл}-нікотинонітрил Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB1 Умова введення бічного ланцюгу: CC1 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8, IA12, 127423-61-4, 1339899-95-4</p>	4,03 (M3)	459
C16	 <p>2-Метокси-5-{6-[(S)-1-(піридин-3-карбоніл)-піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідро-бензо[1,4]оксазин-4-іл}-нікотинонітрил Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB1 Умова введення бічного ланцюгу: CC1 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8, IA12, 127423-61-4, 59-67-6</p>	3,27 (M3)	458

C17	 <p>2-Метокси-5-{6-[(S)-1-(піридин-4-карбоніл)-піролідін-3-ілокси]-2,3-дигідро-бензо[1,4]оксазин-4-іл}-нікотинонітрил Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB1 Умова введення бічного ланцюгу: CC1 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8, IA12, 127423-61-4, 5-22-1</p>	3,20 (M3)	458
C18	 <p>5-{6-[(S)-1-(1,3-Диметил-1Н-піразол-4-карбоніл)-піролідін-3-ілокси]-2,3-дигідро-бензо[1,4]оксазин-4-іл}-2-метокси-нікотинонітрил Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB1 Умова введення бічного ланцюгу: CC1 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8, IA12, 127423-61-4, 78703-53-4</p>	3,91 (M3)	475
C19	 <p>2-Метокси-5-{6-[(S)-1-(5-оксо-піролідін-3-карбоніл)-піролідін-3-ілокси]-2,3-дигідро-бензо[1,4]оксазин-4-іл}-нікотинонітрил Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB1 Умова введення бічного ланцюгу: CC1 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8, IA12, 127423-61-4, 7268-43-1</p>	3,44 (M3)	464

C20	 <p>5-{6-[(S)-1-(2,4-Диметилкоксазол-5-карбоніл)-піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідро-бензо[1,4]оксазин-4-іл}-2-метокси-нікотинонітрил Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB1 Умова введення бічного ланцюгу: CC1 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8, IA12, 127423-61-4, 2510-37-4</p>	4,27 (M3)	476
C21	 <p>5-{6-[(S)-1-(6,6-Диметил-4-оксо-5,6-дигідро-4H-піран-2-карбоніл)-піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідро-бензо[1,4]оксазин-4-іл}-2-метокси-нікотинонітрил Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB1 Умова введення бічного ланцюгу: CC1 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8, IA12, 127423-61-4, 80866-93-9</p>	4,33 (M3)	505
C22	 <p>2-Метокси-5-{6-[(S)-1-(піразоло[1,5-a]піримідин-3-карбоніл)-піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}-нікотинонітрил Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB1 Умова введення бічного ланцюгу: CC1 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8, IA12, 127423-61-4, 25940-35-6</p>	3,87 (M3)	498

C23	 <p>2-Метокси-5-{6-[(S)-1-(5-оксо-піролідин-2-карбоніл)-піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідро-бензо[1,4]оксазин-4-іл}-нікотинонітрил Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB1 Умова введення бічного ланцюгу: CC1 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8, IA12, 127423-61-4, 149-87-1</p>	3,47 (M3)	464
C24	 <p>5-{6-[(S)-1-([1,4]Діоксан-2-карбоніл)-піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідро-бензо[1,4]оксазин-4-іл}-2-метоксинікотинонітрил Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB1 Умова введення бічного ланцюгу: CC1 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8, IA12, 127423-61-4, 89364-41-0 Хіральне розділення: CD7</p>	2,68 (M10) 22,58 (CD7)	467
C25	 <p>5-{6-[(S)-1-([1,4]Діоксан-2-карбоніл)-піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідро-бензо[1,4]оксазин-4-іл}-2-метокси-нікотинонітрил Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB1 Умова введення бічного ланцюгу: CC1 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8, IA12, 127423-61-4, 89364-41-0 Хіральне розділення: CD7</p>	2,68 (M10) 33,80 (CD7)	467

C26	 <p>2-Метокси-5-{6-[(S)-1-(тетрагідропіран-3-карбоніл)-піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідро-бензо[1,4]оксазин-4-іл}-нікотинонітрил Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB4 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: CAS 26021-57-8, 1A12, 127423-61-4, 873397-34-3</p>	1,57 (M9)	465
-----	--	-----------	-----



Приклад D1: (S)-2-метокси-5-(6-((1-(1-метил-1H-імідазол-4-карбоніл)-піролідин-3-іл)окси)-2H-бензо[b][1,4]оксазин-4(3H)-іл)нікотинонітрил (у відповідності зі схемою 4)

5 а1) 6-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин

Перемішуваний розчин 3,4-дигідро-2H-1,4-бензоксазин-6-олу (CAS реєстр 226021-57-8) (6,00 г, 39,70 ммоль) у ТГФ (200 мл) при кімнатній температурі обробляли гідридом натрію (60 %-ий у мінеральному маслі, 3,18 г, 79,00 ммоль). Після витримання 20 хвил. при кімнатній температурі додавали TBDMSCl (7,78 г, 51,6 ммоль), та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1,5 годин. Після зазначеного часу додавали діетиловий ефір (500 мл) та насичений водний розчин NaHCO₃ (100 мл). Водний шар екстрагували діетиловим ефіром, та об'єднані органічні екстракти сушили за допомогою MgSO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт очищали за допомогою флеш хроматографії на силікагелі (градієнт циклогексан/EtOAc) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді масла жовтого кольору.

15 BEPX Rt_{M11}=3,37 хвил.; ESIMS: 266 [(M+H)⁺].

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 6,48-6,44 (м, 1H), 6,09-6,05 (м, 1H), 5,94-5,89 (м, 1H), 5,76-5,70 (м, 1H), 4,06-4,00 (м, 2H), 3,25-3,19 (м, 2H), 0,92 (с, 9H), 0,12 (с, 6H).

20 б1) 5-(6-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-2H-бензо[b][1,4]оксазин-4(3H)-іл)-2-метоксинікотинонітрил

Перемішуваний розчин 6-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазину (8,88 г, 32,80 ммоль) у толуолі (270 мл) обробляли 5-бром-2-метоксинікотинонітрилом (CAS реєстр 941294-54-8) (7,68 г, 36,10 ммоль), NaOtBu (4,87 г, 49,2 ммоль), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропілбіфенілом (CAS реєстр 564483-18-7) (0,806 г, 1,64 ммоль) та Pd₂dba₃ (1,501 г, 1,64 ммоль) при кімнатній температурі у атмосфері аргону. Реакційну суміш нагрівали при температурі 110 °C впродовж 1,5 годин. Після зазначеного часу реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли у ДХМ (200 мл), фільтрували через шар з целіту та концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли у MeOH та піддавали впливу ультразвуком деякий час з одержанням залишку жовтого/помаранчевого кольору. Залишок фільтрували, промивали метанолом та сушили у

вакуумі з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

ВЕРХ $R_{tM11}=3,90$ хвил.; ESIMS: 398 $[(M+H)^+]$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 8,45-8,42 (м, 1H), 8,28-8,24 (м, 1H), 6,72-6,68 (м, 1H), 6,24-6,19 (м, 1H), 6,06-6,03 (м, 1H), 4,24-4,18 (м, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,66-3,61 (м, 2H), 0,87 (с, 9H), 0,07 (с, 6H).

альтернативний спосіб b2: дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропілбіфеніл (CAS реєстр 564483-18-7) та $Pd_2(dba)_3$ був замінений на біс(три-трет-бутилфосфін)паладій (CAS реєстр 53199-31-8)

c1) 5-(6-гідрокси-2H-бензо[b][1,4]оксазин-4(3H)-іл)-2-метоксинікотинонітрил

Перемішуваний розчин 5-(6-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-2H-бензо[b][1,4]оксазин-4(3H)-іл)-2-метоксинікотинонітрилу (10,85 г, 27,30 ммоль) у ТГФ (220 мл) при кімнатній температурі обробляли TBAF (1,0 М у ТГФ, 40,9 мл, 40,90 ммоль). Після витримування впродовж 40 хвил. при кімнатній температурі додавали EtOAc (300 мл) та насичений водний розчин $NaHCO_3$ (200 мл). Органічні екстракти сушили за допомогою $MgSO_4$, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт очищали шляхом розтирання у діетиловому ефірі з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді твердої речовини блідо-коричневого кольору.

ВЕРХ $R_{tM11}=2,00$ хвил.; ESIMS: 284 $[(M+H)^+]$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 8,71 (с, 1H), 8,44 (д, 1H), 8,29 (д, 1H), 6,61 (д, 1H), 6,12 (дд, 1H), 6,01 (д, 1H), 4,21-4,16 (м, 2H), 4,01 (с, 3H), 3,64-3,59 (м, 2H).

d1) (S)-трет-бутил 3-((4-(5-ціано-6-метоксипіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-іл)окси)піролідін-1-карбоксилат

Перемішуваний розчин 5-(6-гідрокси-2H-бензо[b][1,4]оксазин-4(3H)-іл)-2-метоксинікотинонітрилу (3,70 г, 13,06 ммоль) у ДМФА (60 мл) при кімнатній температурі обробляли гібридом натрію (60 %-ий у мінеральному маслі, 1,31 г, 32,70 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 15 хвил. Після зазначеного часу додавали (R)-1-Вос-3-метансульфонілоксипіролідін (CAS реєстр 141699-57-2) (5,36 г, 19,59 ммоль), та реакційну суміш перемішували при температурі 50 °C впродовж 3 годин. Після зазначеного часу реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт очищали за допомогою флеш хроматографії на силікагелі (градієнт циклогексан/ацетон) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

ВЕРХ $R_{tM11}=3,13$ хвил.; ESIMS: 453 $[(M+H)^+]$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,31 (д, 1H), 7,81 (д, 1H), 6,82 (д, 1H), 6,32 (дд, 1H), 6,14 (д, 1H), 4,74-4,68 (м, 1H), 4,32-4,28 (м, 2H), 4,09 (с, 3H), 3,67-3,62 (м, 2H), 3,59-3,39 (м, 4H), 2,17-1,92 (м, 2H), 1,47 (с, 9H).

альтернативний спосіб d2: мезилітований спирт, гібрид натрію та ДМФА були замінені на відповідний гідрокси-ізоксазолідін, DEAD та ТГФ в умовах реакції Міцунобу, описаної у способі CC4

e1) (S)-2-метокси-5-(6-(піролідін-3-ілокси)-2H-бензо[b][1,4]оксазин-4(3H)-іл)нікотинонітрил

Перемішуваний розчин (S)-трет-бутил 3-((4-(5-ціано-6-метоксипіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-іл)окси)піролідін-1-карбоксилату (4,35 г, 9,32 ммоль) у ДХМ (160 мл) при кімнатній температурі обробляли ТФОК (35,9 мл, 466 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Після зазначеного часу реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли у ДХМ (500 мл), та додавали насичений водний розчин $NaHCO_3$ (500 мл). Органічні екстракти промивали насиченим водним розчином NaCl (50 мл), сушили за допомогою $MgSO_4$, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт (зазначена у заголовку сполука, тверда речовина жовтого кольору) використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

ВЕРХ $R_{tM10}=2,06$ хвил.; ESIMS: 353 $[(M+H)^+]$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,31 (д, 1H), 7,82 (д, 1H), 6,82 (д, 1H), 6,32 (дд, 1H), 6,12 (д, 1H), 4,71-4,65 (м, 1H), 4,32-4,27 (м, 2H), 4,09 (с, 3H), 3,67-3,62 (м, 2H), 3,22-2,90 (м, 4H), 2,08-1,88 (м, 2H).

f1) (S)-2-метокси-5-(6-((1-(1-метил-1H-імідазол-4-карбоніл)піролідін-3-іл)окси)-2H-бензо[b][1,4]оксазин-4(3H)-іл)нікотинонітрил

Перемішуваний розчин 1-метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (CAS реєстр 41716-18-1) (0,578 г, 4,45 ммоль) у ДМФА (40 мл) при кімнатній температурі обробляли НОВТ (0,695 г, 4,45 ммоль), EDC (0,870 г, 4,45 ммоль) та Et_3N (1,24 мл, 8,90 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 15 хвил. Після зазначеного часу додавали (S)-2-метокси-5-(6-(піролідін-3-ілокси)-2H-бензо[b][1,4]оксазин-4(3H)-іл)нікотинонітрил (1,10 г, 2,97 ммоль), та

реакційну суміш перемішували впродовж 3 годин 15 хвил. при кімнатній температурі. Після зазначеного часу реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли у ДХМ (200 мл) та додавали насичений водний розчин NaHCO_3 (200 мл). Органічні екстракти сушили за допомогою MgSO_4 , фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт очищали за допомогою флеш хроматографії на силікагелі (градієнт ДХМ/метанол) та препаративної ВЕРХ (колонка SunFire C18, градієнт $\text{CH}_3\text{CN}/1\% \text{TFOK}$ у H_2O , чисті фракції обробляли ДХМ та насиченим водним розчином NaHCO_3 ; об'єднані органічні екстракти сушили за допомогою MgSO_4 , фільтрували та концентрували при зниженому тиску) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

ВЕРХ $\text{Rt}_{\text{M10}}=2,27$ хвил.; ESIMS: 461 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 8,46-8,41 (м, 1H), 8,30-8,26 (м, 1H), 7,66-7,59 (м, 2H), 6,77-6,72 (м, 1H), 6,37-6,29 (м, 1H), 6,14-6,07 (м, 1H), 4,90-4,79 (м, 1H), 4,25-4,11 (м, 3H), 3,99 (с, 3H), 3,98-3,78 (м, 1H), 3,70-3,41 (м, 7H), 2,10-1,93 (м, 2H).

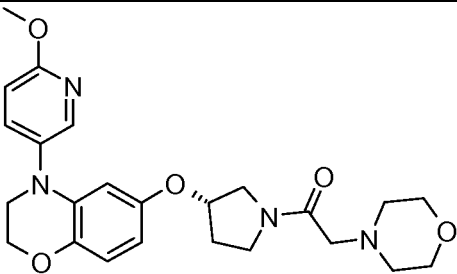
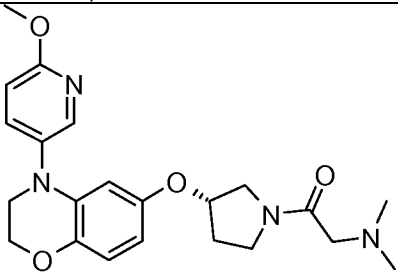
альтернативний спосіб f2: карбонова кислота, НОВТ, EDC та ДМФА були замінені на хлорангідрид карбонової кислоти та ДХМ

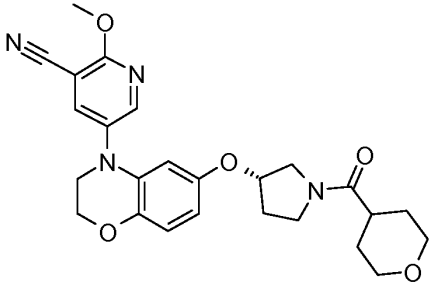
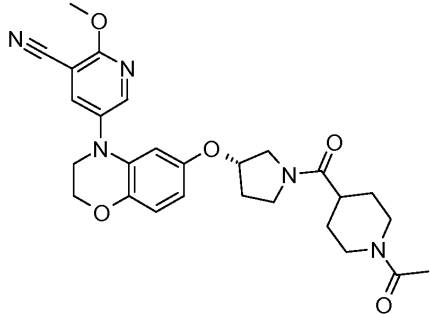
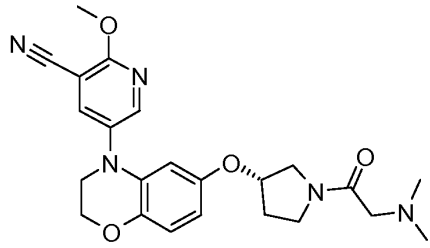
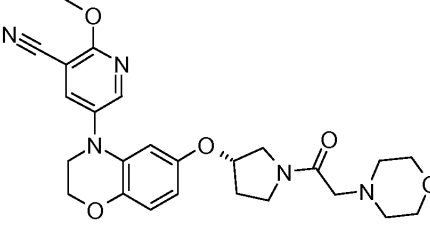
альтернативний спосіб f3: карбонова кислота, НОВТ, EDC та ДМФА були замінені на хлорформіат та ДХМ

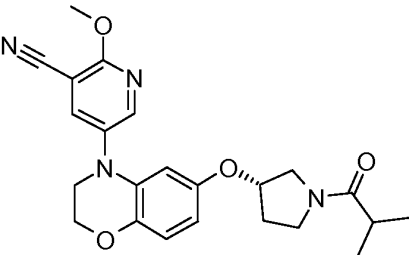
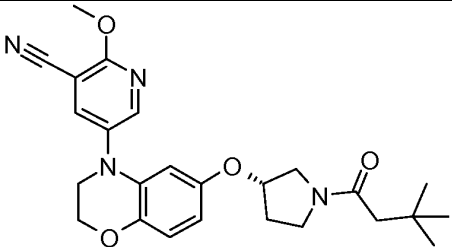
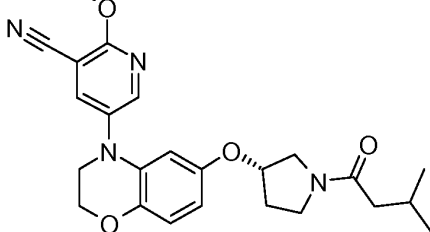
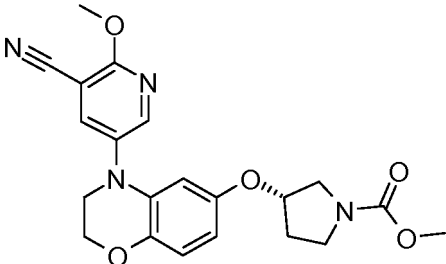
альтернативний спосіб f4: карбонова кислота, НОВТ та EDC були замінені на хлорангідрид карбамінової кислоти.

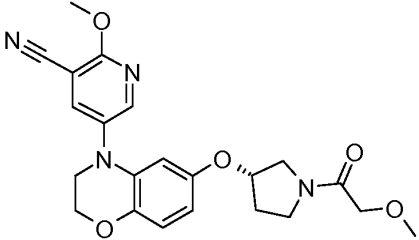
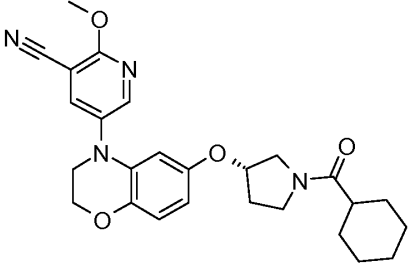
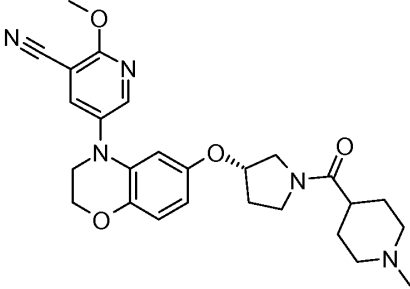
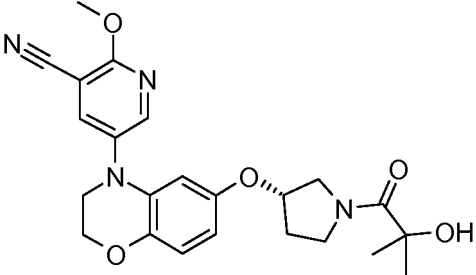
Приклади від D2 до D40: Сполуки, представлені у таблиці 4, були отримані за способом, аналогічним тому, який використовувався у прикладі D1.

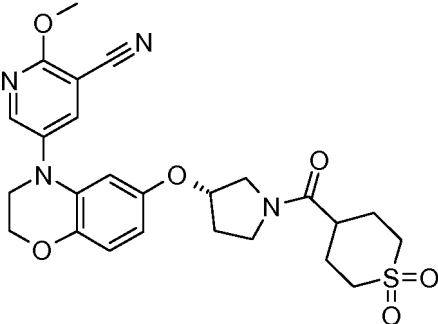
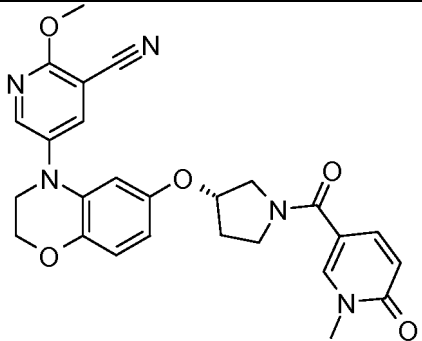
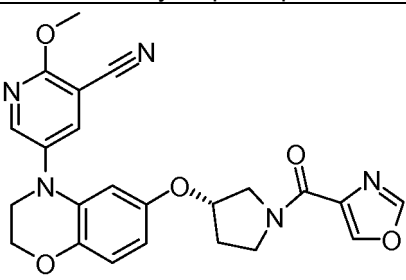
Таблиця 4

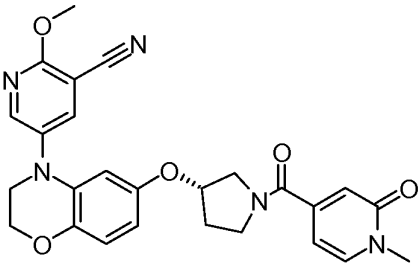
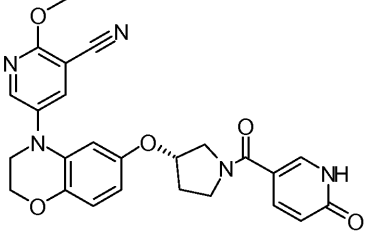
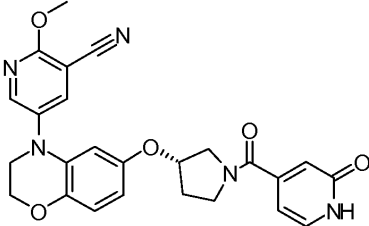
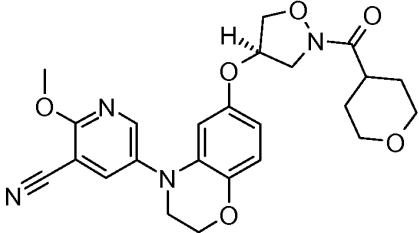
Приклад	Сполука	ВЕРХ Rt [хвил.] (спосіб)	МС $[\text{m/z}; (\text{M}+1)^+]$
D2	 <p>1-((S)-3-(4-(6-Метоксипіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси)-піролідин-1-іл)-2-морфолін-4-іл-етанон Використовуваний шлях синтезу: a1, b2 (проміжна сполука: реєстр CAS 163129-79-1), c1, d1, e1, f1 (проміжна сполука: реєстр CAS 89531-58-8)</p>	2,07 (M10)	455
D3	 <p>2-Диметиламіно-1-((S)-3-(4-(6-метокси-піридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси)-піролідин-1-іл)-етанон Використовуваний шлях синтезу: a1, b2 (проміжна сполука: реєстр CAS 163129-79-1), c1, d1, e1, f1 (проміжна сполука: реєстр CAS 1118-68-9)</p>	2,08 (M10)	413

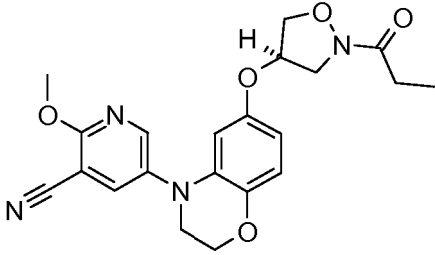
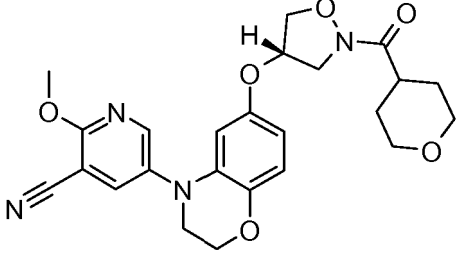
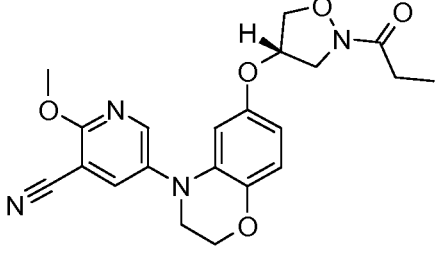
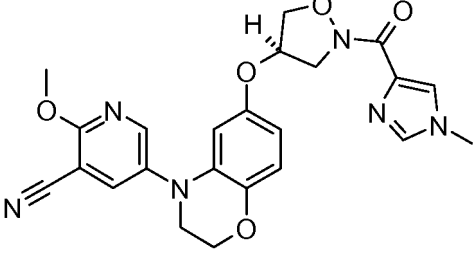
D4	 <p>2-Метокси-5-{6-[(S)-1-(тетрагідропіран-4-карбоніл)-піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}-нікотинонітрил Використовуваний шлях синтезу: а1, b2 (проміжна сполука IA12), c1, d1, e1, f2 (проміжна сполука: реєстр CAS 40191-32-0)</p>	2,72 (M10)	465
D5	 <p>5-{6-[(S)-1-(1-Ацетилпіперидин-4-карбоніл)-піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}-2-метокси-нікотинонітрил Використовуваний шлях синтезу: а1, b1 (проміжна сполука реєстр CAS 941294-54-8), c1, d1, e1, f1 (проміжна сполука: реєстр CAS 25503-90-6)</p>	2,61 (M10)	506
D6	 <p>5-{6-[(S)-1-(2-Диметиламіно-ацетил)-піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}-2-метокси-нікотинонітрил Використовуваний шлях синтезу: а1, b1 (проміжна сполука реєстр CAS 941294-54-8), c1, d1, e1, f1 (проміжна сполука: реєстр CAS 1118-68-9)</p>	2,22 (M10)	438
D7	 <p>2-Метокси-5-{6-[(S)-1-(2-морфолін-4-іл-ацетил)-піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідро-бензо[1,4]оксазин-4-іл}-нікотинонітрил Використовуваний шлях синтезу: а1, b1 (проміжна сполука реєстр CAS 941294-54-8), c1, d1, e1, f1 (проміжна сполука: реєстр CAS 89531-58-8)</p>	2,14 (M10)	480

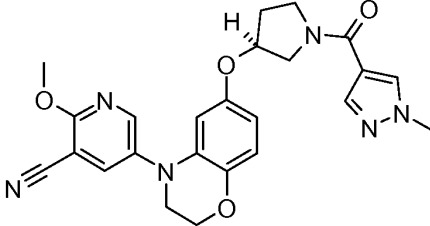
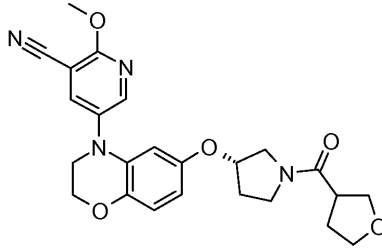
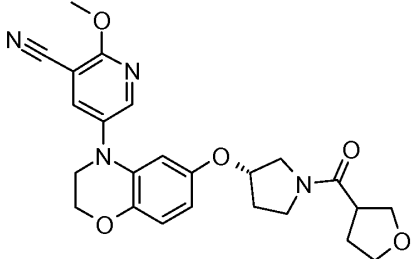
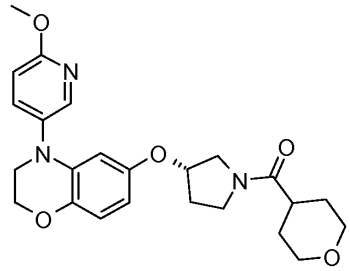
D8	 <p>5-[6-((S)-1-Ізобутирил-піролідин-3-ілокси)-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл]-2-метокси-нікотинонітрил Використовуваний шлях синтезу: a1, b1 (проміжна сполука реєстр CAS 941294-54-8), c1, d1, e1, f2 (проміжна сполука: реєстр CAS 89531-58-8)</p>	2,14 (M10)	480
D9	 <p>5-{6-[(S)-1-(3,3-Диметилбутирил)-піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}-2-метокси-нікотинонітрил Використовуваний шлях синтезу: a1, b1 (проміжна сполука реєстр CAS 941294-54-8), c1, d1, e1, f2 (проміжна сполука: реєстр CAS 7065-46-5)</p>	3,19 (M10)	451
D10	 <p>2-Метокси-5-{6-[(S)-1-(3-метил-бутирил)-піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідро-бензо[1,4]оксазин-4-іл}-нікотинонітрил Використовуваний шлях синтезу: a1, b1 (проміжна сполука реєстр CAS 941294-54-8), c1, d1, e1, f2 (проміжна сполука: реєстр CAS 108-12-3)</p>	3,06 (M10)	437
D11	 <p>Метилевий ефір (S)-3-[4-(5-ціано-6-метокси-піридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-карбонової кислоти Використовуваний шлях синтезу: a1, b1 (проміжна сполука реєстр CAS 941294-54-8), c1, d1, e1, f3 (проміжна сполука: реєстр CAS 79-22-1)</p>	2,96 (M10)	411

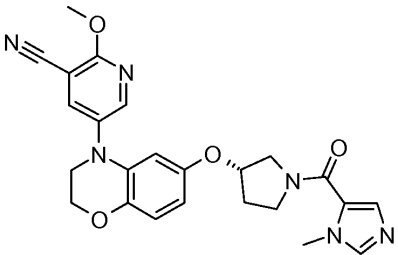
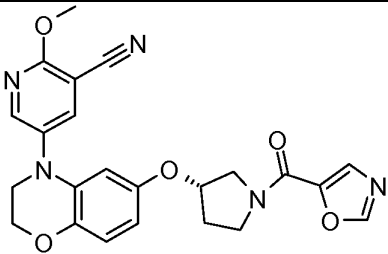
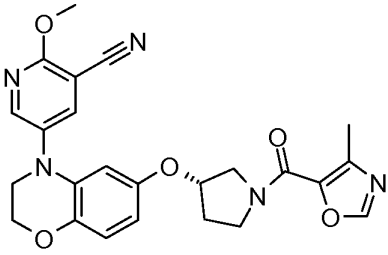
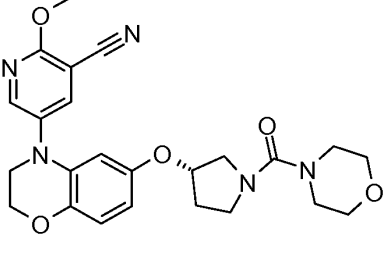
D12	 <p>2-Метокси-5-{6-[(S)-1-(2-метокси-ацетил)-піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}-нікотинонітрил Використовуваний шлях синтезу: а1, b1 (проміжна сполука реєстр CAS 941294-54-8), с1, d1, е1, f2 (проміжна сполука: реєстр CAS 38870-89-2)</p>	2,63 (M10)	425
D13	 <p>5-{6-[(S)-1-Циклогексанкарбонілпіролідин-3-ілокси]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}-2-метокси-нікотинонітрил Використовуваний шлях синтезу: а1, b1 (проміжна сполука реєстр CAS 941294-54-8), с1, d1, е1, f2 (проміжна сполука: реєстр CAS 2719-27-9)</p>	3,22 (M10)	463
D14	 <p>2-Метокси-5-{6-[(S)-1-(1-метил-піперидин-4-карбоніл)-піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідро-бензо[1,4]оксазин-4-іл}-нікотинонітрил Використовуваний шлях синтезу: а1, b1 (проміжна сполука реєстр CAS 941294-54-8), с1, d1, е1, f1 (проміжна сполука: реєстр CAS 68947-43-3)</p>	2,23 (M10)	478
D15	 <p>5-{6-[(S)-1-(2-Гідрокси-2-метил-пропіоніл)-піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідро-бензо[1,4]оксазин-4-іл}-2-метоксинікотинонітрил Використовуваний шлях синтезу: а1, b1 (проміжна сполука реєстр CAS 941294-54-8), с1, d1, е1, f1 (проміжна сполука: реєстр CAS 594-61-6)</p>	2,67 (M10)	439

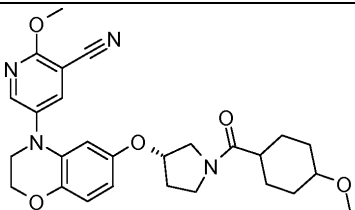
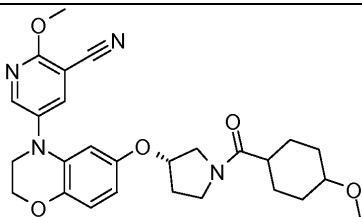
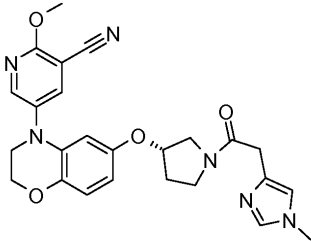
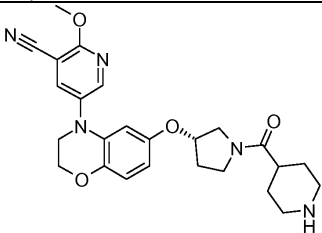
D16	 <p>5-{6-[(S)-1-(1,1-Діоксо-гексагідро-1лямбда*6*-тіопіран-4-карбоніл)-піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}-2-метокси-нікотинонітрил Використовуваний шлях синтезу: а1, b1 (проміжна сполука реєстр CAS 941294-54-8), с1, d1, е1, f1 (проміжна сполука: реєстр CAS 64096-87-3)</p>	1,62 (M8)	513
D17	 <p>2-Метокси-5-{6-[(S)-1-(1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-карбоніл)-піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}-нікотинонітрил Використовуваний шлях синтезу: а1, b1 (проміжна сполука реєстр CAS 941294-54-8), с1, d1, е1, f1 (проміжна сполука: реєстр CAS 3719-45-7)</p>	1,55 (M13)	488
D18	 <p>2-Метокси-5-{6-[(S)-1-(оксазол-4-карбоніл)-піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідро-бензо[1,4]оксазин-4-іл}-нікотинонітрил Використовуваний шлях синтезу: а1, b1 (проміжна сполука реєстр CAS 941294-54-8), с1, d1, е1, f1 (проміжна сполука: реєстр CAS 23012-13-7)</p>	1,75 (M13)	448

D19	 <p>2-Метокси-5-{6-[(S)-1-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-карбоніл)-піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}-нікотинонітрил Використовуваний шлях синтезу: a1, b1 (проміжна сполука реєстр CAS 941294-54-8), c1, d1, e1, f1 (проміжна сполука: реєстр CAS 33972-97-3)</p>	1,56 (M13)	488
D20	 <p>2-Метокси-5-{6-[(S)-1-(6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-карбоніл)-піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}-нікотинонітрил Використовуваний шлях синтезу: a1, b1 (проміжна сполука реєстр CAS 941294-54-8), c1, d1, e1, f1 (проміжна сполука: реєстр CAS 5006-66-6)</p>	1,60 (M8)	474
D21	 <p>2-Метокси-5-{6-[(S)-1-(2-оксо-1,2-дигідро-піридин-4-карбоніл)-піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}-нікотинонітрил Використовуваний шлях синтезу: a1, b1 (проміжна сполука реєстр CAS 941294-54-8), c1, d1, e1, f1 (проміжна сполука: реєстр CAS 22282-72-0)</p>	1,50 (M13)	474
D22	 <p>2-Метокси-5-{6-[(R)-2-(тетрагідропіран-4-карбоніл)-ізоксазолідин-4-ілокси]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}-нікотинонітрил Використовуваний шлях синтезу: a1, b1 (проміжна сполука реєстр CAS 941294-54-8), c1, d2 (проміжна сполука реєстр CAS 878385-72-9), e1, f2 (проміжна сполука: реєстр CAS 40191-32-0)</p>	3,01 (M10)	467

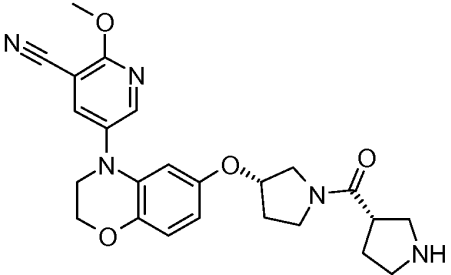
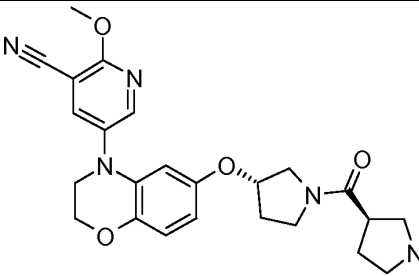
D23	 <p>2-Метокси-5-[6-((R)-2-пропіоніл-ізоксазолідин-4-ілокси)-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл]-нікотинонітрил Використовуваний шлях синтезу: а1, b1 (проміжна сполука реєстр CAS 941294-54-8), с1, d2 (проміжна сполука реєстр CAS 878385-72-9), е1, f2 (проміжна сполука: реєстр CAS 79-03-8)</p>	3,11 (M10)	411
D24	 <p>2-Метокси-5-[6-[(S)-2-(тетрагідропіран-4-карбоніл)-ізоксазолідин-4-ілокси]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл]-нікотинонітрил Використовуваний шлях синтезу: а1, b1 (проміжна сполука реєстр CAS 941294-54-8), с1, d2 (проміжна сполука реєстр CAS 1092454-84-6), е1, f2 (проміжна сполука: реєстр CAS 40191-32-0)</p>	1,63 (M9)	467
D25	 <p>2-Метокси-5-[6-((S)-2-пропіоніл-ізоксазолідин-4-ілокси)-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл]-нікотинонітрил Використовуваний шлях синтезу: а1, b1 (проміжна сполука реєстр CAS 941294-54-8), с1, d2 (проміжна сполука реєстр CAS 1092454-84-6), е1, f2 (проміжна сполука: реєстр CAS 79-03-8)</p>	1,66 (M9)	411
D26	 <p>2-Метокси-5-[6-[(R)-2-(1-метил-1H-імідазол-4-карбоніл)-ізоксазолідин-4-ілокси]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл]-нікотинонітрил Використовуваний шлях синтезу: а1, b1 (проміжна сполука реєстр CAS 941294-54-8), с1, d1, е1, f1 (проміжна сполука: реєстр CAS 41716-18-1)</p>	2,31 (M10)	463

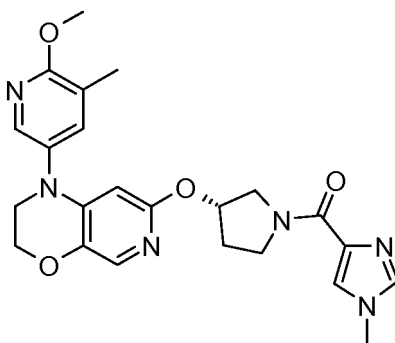
D27	 <p>2-Метокси-5-{6-[(S)-1-(1-метил-1H-піразол-4-карбоніл)-піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}-нікотинонітрил Використовуваний шлях синтезу: а1, b1 (проміжна сполука реєстр CAS 941294-54-8), с1, d1, е1, f1 (проміжна сполука: реєстр CAS 5952-92-1)</p>	2,62 (M10)	461
D28	 <p>2-Метокси-5-{6-[(S)-1-(тетрагідрофуран-3-карбоніл)-піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}-нікотинонітрил Використовуваний шлях синтезу: а1, b1 (проміжна сполука реєстр CAS 941294-54-8), с1, d1, е1, f1 (проміжна сполука: реєстр CAS 89364-31-8). Ізомер 1</p>	2,68 (M10)	451
D29	 <p>2-Метокси-5-{6-[(S)-1-(тетрагідрофуран-3-карбоніл)-піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}-нікотинонітрил Використовуваний шлях синтезу: а1, b1 (проміжна сполука реєстр CAS 941294-54-8), с1, d1, е1, f1 (проміжна сполука: реєстр CAS 89364-31-8). Ізомер 2</p>	2,68 (M10)	451
D30	 <p>{(S)-3-[4-(6-Метоксипіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-(тетрагідропіран-4-іл)-метанон Використовуваний шлях синтезу: а1, b2 (проміжна сполука реєстр CAS 163129-79-1), с1, d1, е1, f2 (проміжна сполука: реєстр CAS 40191-32-0)</p>	2,63 (M10)	440

D31	 <p>2-Метокси-5-{6-[(S)-1-(3-метил-3H-імідазол-4-карбоніл)-піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідро-бензо[1,4]оксазин-4-іл}-нікотинонітрил Використовуваний шлях синтезу: а1, b1 (проміжна сполука реєстр CAS 941294-54-8), с1, d1, е1, f1 (проміжна сполука: реєстр CAS 41806-40-0)</p>	2,24 (M10)	461
D32	 <p>2-Метокси-5-{6-[(S)-1-(оксазол-5-карбоніл)-піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідро-бензо[1,4]оксазин-4-іл}-нікотинонітрил Використовуваний шлях синтезу: а1, b1 (проміжна сполука реєстр CAS 941294-54-8), с1, d1, е1, f1 (проміжна сполука: реєстр CAS 118994-90-4)</p>	1,69 (M13)	448
D33	 <p>2-Метокси-5-{6-[(S)-1-(4-метил-оксазол-5-карбоніл)-піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідро-бензо[1,4]оксазин-4-іл}-нікотинонітрил Використовуваний шлях синтезу: а1, b1 (проміжна сполука реєстр CAS 941294-54-8), с1, d1, е1, f1 (проміжна сполука: реєстр CAS 2510-32-9)</p>	1,80 (M13)	462
D34	 <p>2-Метокси-5-{6-[(S)-1-(морфолін-4-карбоніл)-піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідро-бензо[1,4]оксазин-4-іл}-нікотинонітрил Використовуваний шлях синтезу: а1, b1 (проміжна сполука реєстр CAS 941294-54-8), с1, d1, е1, f4 (проміжна сполука: реєстр CAS 15159-40-7)</p>	1,77 (M13)	466

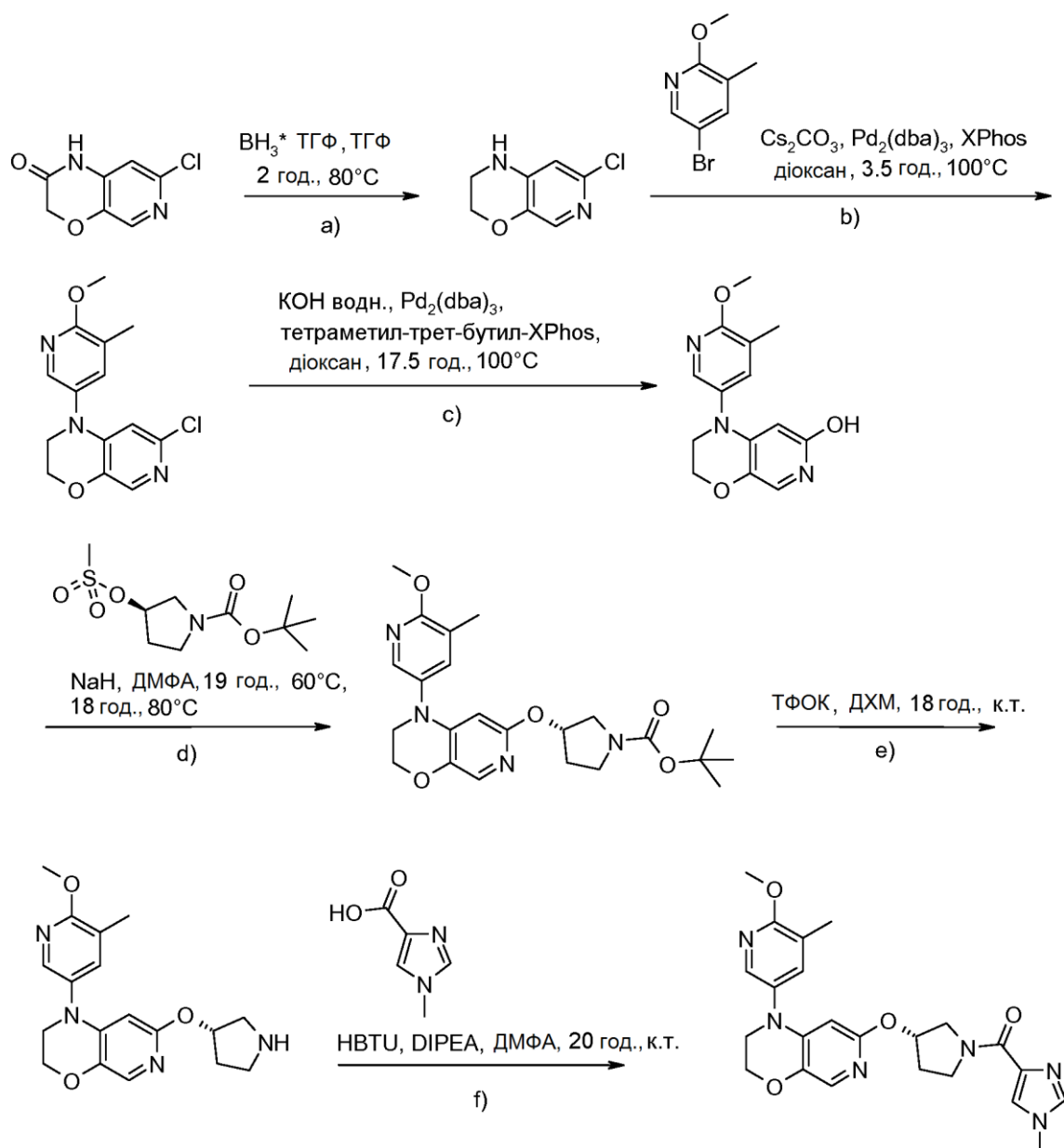
D35	 <p>2-Метокси-5-{6-[(S)-1-(4-метокси-циклогексанкарбоніл)-піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}-нікотинонітрил Використовуваний шлях синтезу: а1, b1 (проміжна сполука реєстр CAS 941294-54-8), с1, d1, е1, f1 (проміжна сполука: реєстр CAS 95233-12-8) Ізомер 1</p>	1,90 (M13)	493
D36	 <p>2-Метокси-5-{6-[(S)-1-(4-метокси-циклогексанкарбоніл)-піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}-нікотинонітрил Використовуваний шлях синтезу: а1, b1 (проміжна сполука реєстр CAS 941294-54-8), с1, d1, е1, f1 (проміжна сполука: реєстр CAS 95233-12-8) Ізомер 2</p>	2,01 (M13)	493
D37	 <p>2-Метокси-5-{6-[(S)-1-[2-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)-ацетил]-піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}-нікотинонітрил Використовуваний шлях синтезу: а1, b1 (проміжна сполука реєстр CAS 941294-54-8), с1, d1, е1, f1 (проміжна сполука: реєстр CAS 2625-49-2)</p>	1,28 (M13)	475
D38	 <p>2-Метокси-5-{6-[(S)-1-(піперидин-4-карбоніл)-піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}-нікотинонітрил Використовуваний шлях синтезу: а1, b1 проміжна сполука ІА12, с1, d1 реєстр CAS 127423-61-4, f1 реєстр CAS 84358-13-4 остання стадія: видалення захисної Вос групи з використанням ТФОК звичайним шляхом.</p>	2,19 (M10)	464

Продовження таблиці 4

D39	 <p>2-Метокси-5-{6-[(S)-1-((S)-піролідин-3-карбоніл)-піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}-нікотинонітрил Використовуваний шлях синтезу: а1, b1 проміжна сполука реєстр CAS 1A12, c1, d1 реєстр CAS 127423-61-4, f1 реєстр CAS 140148-70-5 остання стадія: видалення захисної Вос групи з використанням ТФОК звичайним шляхом.</p>	2,24 (M10)	450
D40	 <p>2-Метокси-5-{6-[(S)-1-((R)-піролідин-3-карбоніл)-піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідро-бензо[1,4]оксазин-4-іл}-нікотинонітрил Використовуваний шлях синтезу: а1, b1 проміжна сполука 1A12, c1, d1 реєстр CAS 127423-61-4, f1 реєстр CAS 72925-16-7, Остання стадія: видалення захисної групи Вос з використанням ТФОК загальновідомим способом.</p>	2,24 (M10)	450



Приклад Е1: {(S)-3-[1-(6-Метокси-5-метилпіридин-3-іл)-2,3-дигідро-1H-піrido[3,4-b][1,4]оксазин-7-ілокси]-піролідин-1-іл}-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)-метанон (у відповідності зі схемою 5)



а) 7-Хлор-2,3-дигідро-1Н-піrido[3,4-*b*][1,4]оксазин

Суміш 7-хлор-1Н-піrido[3,4-*b*][1,4]оксазин-2-ону (CAS реєстр 928118-43-8) (630 мг, 3,41 ммоль) та $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (1 М у ТГФ) (10,2 мл, 10,2 ммоль) у ТГФ (20 мл) перемішували впродовж 2 годин при температурі 80 °С. Реакційну суміш гасили за допомогою MeOH, додавали 1 М водний розчин NaOH, та суміш екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та випарювали. Сирий продукт очищали за допомогою флеш хроматографії на силікагелі (гептан/EtOAc від 100:0 до 50:50 впродовж 12 хвил.) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (432 мг, 74 %-ий вихід).

ВЕРХ $R_{\text{тм}}=0,47$ хвил.; ESIMS: 171 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,74 (с, 1H), 6,46 (с, 1H), 4,43 (ушир.с, 1H) 4,21-4,25 (м, 2H), 3,48-3,51 (м, 2H).

б) 7-Хлор-1-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-2,3-дигідро-1Н-піrido[3,4-*b*][1,4]-оксазин

Суміш 7-хлор-2,3-дигідро-1Н-піrido[3,4-*b*][1,4]оксазину (127 мг, 0,74 ммоль), 5-бром-2-метокси-3-метилпіридину (CAS реєстр 760207-87-2) (0,196 г, 0,986 ммоль), Cs_2CO_3 (534 мг, 1,64 ммоль) та XPhos (28 мг, 0,06 ммоль) у діоксані (3,5 мл) дегазували за допомогою аргону та додавали $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (27 мг, 0,03 ммоль). Після перемішування впродовж 3,5 годин при температурі 100 °С реакційну суміш фільтрували через *hyflo*, додавали насичений водний розчин NaHCO_3 , та суміш екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали насиченим

сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та випарювали. Сирий продукт очищали за допомогою флеш хроматографії на силікагелі (гептан/ EtOAc від 95:5 до 40:60 впродовж 14 хвил.) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді злегка забарвленої твердої речовини (190 мг, 87 %-ий вихід).

5 $\text{BERX Rt}_{\text{M1}}=1,04$ хвил.; ESIMS: 292 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,94 (д, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,31 (д, 1H), 6,31 (с, 1H), 4,34-4,37 (м, 2H), 4,01 (с, 3H), 3,68-3,72 (м, 2H), 2,24 (с, 3H).

с) 1-(6-Метокси-5-метилпіридин-3-іл)-2,3-дигідро-1H-піrido[3,4-b][1,4]оксазин-7-ол

10 Суміш 7-хлор-1-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-2,3-дигідро-1H-піrido[3,4-b][1,4]оксазину (190 мг, 0,65 ммоль), тетраметил-трет-бутил-XPhos (13 мг, 0,03 ммоль) у діоксані (3 мл) та 5M водному розчині KOH (0,04 мл, 1,95 ммоль) дегазували за допомогою аргону та додавали $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (6 мг, 0,01 ммоль). Після перемішування впродовж 17,5 годин при температурі 100°C реакційну суміш фільтрували через hyflo , фільтрат сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та випарювали. Сирий продукт очищали за допомогою флеш хроматографії на силікагелі (15 EtOAc/MeOH від 100:0 до 85:15 впродовж 17 хвил.) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (111 мг, 62 %-ий вихід).

$\text{BERX Rt}_{\text{M1}}=0,67$ хвил.; ESIMS: 274 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 10,32 (ушир.с, 1H), 8,02 (д, 1H), 7,62 (м, 1H), 6,89 (с, 1H), 4,84 (с, 1H), 4,17-4,21 (м, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,61-3,66 (м, 2H), 2,17 (с, 3H).

20 d) трет-Бутиловий ефір (S)-3-[1-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-2,3-дигідро-1H-піrido[3,4-b][1,4]оксазин-7-ілокси]-піролідін-1-карбонової кислоти

Розчин 1-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-2,3-дигідро-1H-піrido[3,4-b][1,4]оксазин-7-олу (111 мг, 0,41 ммоль) у ДМФА (3 мл) обробляли NaN (33 мг, 0,81 ммоль) впродовж 10 хвил. при температурі 20°C . Додавали трет-бутиловий ефір (R)-3-метансульфонілокси-піролідін-1-карбонової кислоти (CAS реєстр 127423-61-4) (162 мг, 0,61 ммоль). Після перемішування впродовж 19 годин при температурі 60°C та 18 годин при температурі 80°C додавали насичений водний розчин NaHCO_3 , та реакційну суміш екстрагували TBME. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та випарювали. Сирий продукт очищали за допомогою флеш хроматографії на силікагелі (гептан/ EtOAc від 93:7 до 40:60 впродовж 13,5 хвил.) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді масла жовтого кольору (107 мг, 59 %-ий вихід).

$\text{BERX Rt}_{\text{M1}}=1,21$ хвил.; ESIMS: 443 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

35 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,93 (д, 1H), 7,61 (ушир.с, 1H), 7,32 (ушир. с 1H), 5,71 (с, 1H), 5,41 (ушир.с, 1H), 4,32 (ушир.с, 2H), 3,99 (с, 3H), 3,65-3,70 (м, 2H), 3,37-3,61 (м, 4H), 2,23 (с, 3H), 1,58 (с, 9H), 0,82-0,97 (м, 2H).

е) 1-(6-Метокси-5-метилпіридин-3-іл)-7-((S)-піролідін-3-ілокси)-2,3-дигідро-1H-піrido[3,4-b][1,4]оксазин

Розчин трет-бутилового ефіру (S)-3-[1-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-2,3-дигідро-1H-піrido[3,4-b][1,4]-оксазин-7-ілокси]-піролідін-1-карбонової кислоти (103 мг, 0,23 ммоль) та ТФОК (0,179 мл, 2,33 ммоль) у ДХМ (1,8 мл) перемішували впродовж 18 годин при кімнатній температурі. Додавали насичений водний розчин Na_2CO_3 , та реакційну суміш екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та випарювали, зазначена у заголовку сполука була у вигляді піни блідо-жовтого кольору (72 мг, 90 %-ий вихід).

45 $\text{BERX Rt}_{\text{M1}}=0,64$ хвил.; ESIMS: 343 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,93 (д, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,32 (м, 1H), 5,70 (с, 1H), 5,29-5,35 (м, 1H), 4,29-4,33 (м, 2H), 3,99 (с, 3H), 3,65-3,69 (м, 2H), 2,82-3,14 (м, 4H), 2,22 (с, 3H), 1,80-2,10 (м, 2H).

50 f) {(S)-3-[1-(6-Метокси-5-метилпіридин-3-іл)-2,3-дигідро-1H-піrido[3,4-b][1,4]оксазин-7-ілокси]-піролідін-1-іл}-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)-метанол

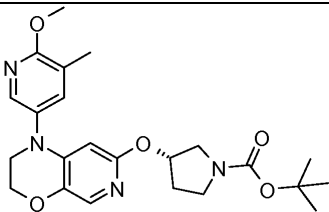
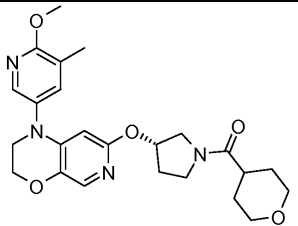
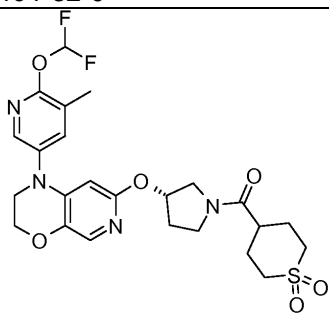
Суміш 1-метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (CAS реєстр 41716-18-1) (15 мг, 0,12 ммоль), HBTU (53 мг, 0,14 ммоль) та DIPEA (0,025 мл, 0,14 ммоль) у ДМФА (0,6 мл) перемішували при кімнатній температурі впродовж 5 хвил. Додавали розчин 1-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-7-((S)-піролідін-3-ілокси)-2,3-дигідро-1H-піrido[3,4-b][1,4]оксазину (0,037 г, 0,11 ммоль) у ДМФА (0,6 мл). Після перемішування впродовж 20 годин при кімнатній температурі додавали воду, та реакційну суміш екстрагували EtOAc . Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та випарювали. Сирий продукт очищали за допомогою преп. ОФ- BERX (колонка SunFire C18, $\text{H}_2\text{O}+0,1\%$ ТФОК/ $\text{ACN}+0,1\%$ ТФОК від 90:10 до 60:40 впродовж 16 хвил.) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді піни блідо-жовтого кольору (24 мг, 49 %-ий вихід).

ВЕРХ $R_{tM1}=0,74$ хвил.; ESIMS: 451 $[(M+H)^+]$.

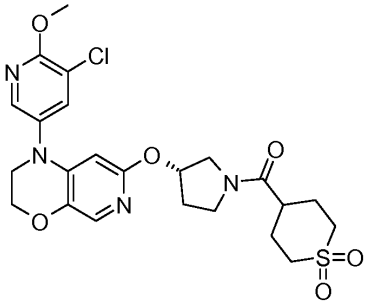
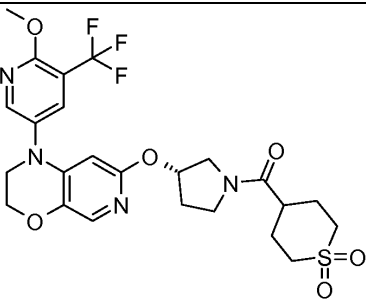
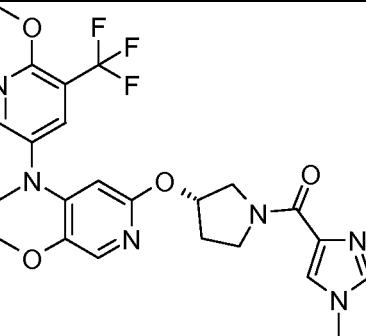
1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,00 (м, 1H), 7,58-7,63 (м, 3H), 7,53 (д, 1H), 5,51 (д, 1H), 5,29-5,40 (м, 1H), 4,23-4,29 (м, 2H), 3,99 (с, 3H), 3,77-4,19 (м, 2H), 3,66 (м, 5H), 3,39-3,63 (м, 2H), 2,15 (с, 3H), 1,89-2,11 (м, 2H).

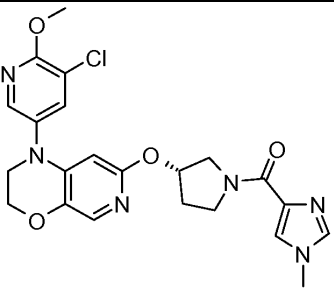
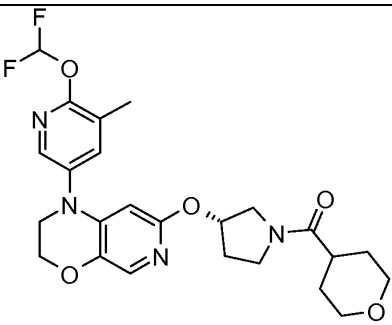
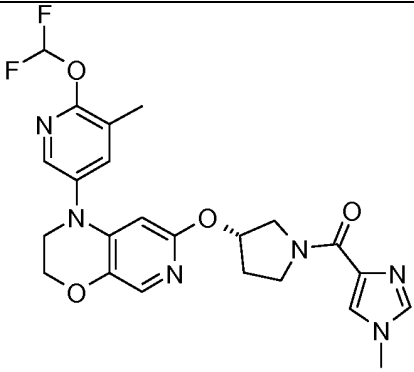
- 5 Приклади від Е2 до Е11: Сполуки, представлені у таблиці 5, були отримані за способом, аналогічним тому, який використовувався у прикладі Е1.

Таблиця 5

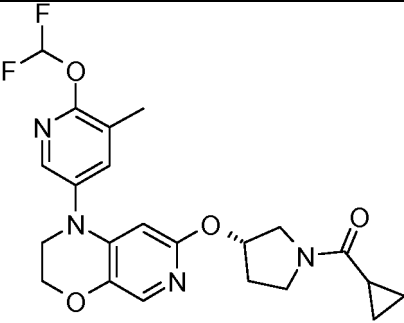
Приклад	Сполука/Умови реакції	ВЕРХ R_t [хвил.] (спосіб)	МС [m/z; (M+1) $^+$]
Е2	 <p>(S)-3-[1-(6-Метокси-5-метилпіридин-3-іл)-2,3-дигідро-1H-піридо[3,4-b][1,4]оксазин-7-ілокси]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір Умови амінування за Бухвальдом: СА4 Умова введення бічного ланцюгу: СС1 Використовувані попередники: CAS 928118-43-8, ІА9, 127423-61-4</p>	1,19 (M1)	443
Е3	 <p>{{(S)-3-[1-(6-Метокси-5-метилпіридин-3-іл)-2,3-дигідро-1H-піридо[3,4-b][1,4]оксазин-7-ілокси]-піролідин-1-іл}-(тетрагідропіран-4-іл)-метанон Умови амінування за Бухвальдом: СА4 Умови амідного зв'язування: СВ6 Умова введення бічного ланцюгу: СС1 Використовувані попередники: CAS 928118-43-8, 127423-61-4, ІА9, ацилхлорид 40191-32-0</p>	0,84 (M1)	455
Е4	 <p>{{(S)-3-[1-(6-Дифторметокси-5-метилпіридин-3-іл)-2,3-дигідро-1H-піридо[3,4-b][1,4]оксазин-7-ілокси]-піролідин-1-іл}-(1,1-діоксогексагідро-1лямбда*6*-тіопіран-4-іл)-метанон Умови амінування за Бухвальдом: СА4 Умови амідного зв'язування: СВ4 Умова введення бічного ланцюгу: СС1 Використовувані попередники: CAS 928118-43-8, ІА8, 127423-61-4, 64096-87-3</p>	1,09 (M1)	328

Продовження таблиці 5

E5	 <p>{{(S)-3-[1-(5-Хлор-6-метоксипіридин-3-іл)-2,3-дигідро-1Н-піридо[3,4- b][1,4]оксазин-7-ілокси]-піролідин-1-іл}-(1,1-діоксо-гексагідро- 1лямбда*6*-тіопіран-4-іл)-метанон Умови амінування за Бухвальдом: CA4 Умови амідного зв'язування: CB1 Умова введення бічного ланцюгу: CC1 Використовувані попередники: CAS 928118-43-8, 127423-61-4, IA11, 64096-87-3</p>	0,79 (M1)	523
E6	 <p>(1,1-Діоксо-гексагідро-1лямбда*6*-тіопіран-4-іл)-{{(S)-3-[1-(6- метокси-5-трифторметил-піридин-3-іл)-2,3-дигідро-1Н-піридо[3,4- b][1,4]оксазин-7-ілокси]-піролідин-1-іл}-метанон Умови амінування за Бухвальдом: CA4 Умови амідного зв'язування: CB1 Умова введення бічного ланцюгу: CC1 Використовувані попередники: CAS 928118-43-8/127423-61- 4/IA21/64096-87-3</p>	0,92 (M1)	557
E7	 <p>{{(S)-3-[1-(6-Метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-2,3-дигідро-1Н- піридо[3,4-b][1,4]оксазин-7-ілокси]-піролідин-1-іл}-(1-метил-1Н- імідазол-4-іл)-метанон Умови амінування за Бухвальдом: CA4 Умови амідного зв'язування: CB1 Умова введення бічного ланцюгу: CC1 Використовувані попередники: CAS 928118-43-8/127423-61- 4/IA21/41716-18-1</p>	0,87 (M1)	505

E8	 <p> <chem>COc1cc(Cl)cc(N2C3=CC=CC=C3OCC2c4cc5cnc6c(OCC5)N(C)C=C6)c4</chem> {(S)-3-[1-(5-Хлор-6-метоксипіридин-3-іл)-2,3-дигідро-1H-піридо[3,4-b][1,4]оксазин-7-ілокси]-піролідін-1-іл}-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)-метанон Умови амінування за Бухвальдом: CA4 Умови амідного зв'язування: CB1 Умова введення бічного ланцюгу: CC1 Використовувані попередники: CAS 928118-43-8, 127423-61-4, IA11, 41716-18-1 </p>	0,75 (M1)	471
E9	 <p> <chem>COc1cc(C)cc(N2C3=CC=CC=C3OCC2c4cc5cnc6c(OCC5)N(C)C=C6)c1OC(F)F</chem> {(S)-3-[1-(6-Дифторметокси-5-метилпіридин-3-іл)-2,3-дигідро-1H-піридо[3,4-b][1,4]оксазин-7-ілокси]-піролідін-1-іл}-(тетрагідропіран-4-іл)-метанон Умови амінування за Бухвальдом: CA4 Умови амідного зв'язування: CB1 Умова введення бічного ланцюгу: CC1 Використовувані попередники: CAS 928118-43-8/127423-61-4/IA8/5337-03-1 </p>	0,95 (M1)	491
E10	 <p> <chem>COc1cc(C)cc(N2C3=CC=CC=C3OCC2c4cc5cnc6c(OCC5)N(C)C=C6)c1OC(F)F</chem> {(S)-3-[1-(6-Дифторметокси-5-метилпіридин-3-іл)-2,3-дигідро-1H-піридо[3,4-b][1,4]оксазин-7-ілокси]-піролідін-1-іл}-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)-метанон Умови амінування за Бухвальдом: CA4 Умови амідного зв'язування: CB1 Умова введення бічного ланцюгу: CC1 Використовувані попередники: CAS 928118-43-8/127423-61-4/IA8/41716-18-1 </p>	0,84 (M1)	487

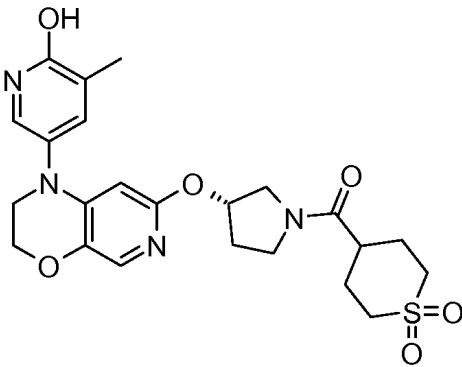
Продовження таблиці 5

E11	 <p>Циклопропіл-((S)-3-[1-(6-дифторметокси-5-метилпіридин-3-іл)-2,3-дигідро-1H-піридо[3,4-b][1,4]оксазин-7-ілокси]-піролідин-1-іл)-метанон</p> <p>Умови амінування за Бухвальдом: CA4 Умови амідного зв'язування: CB6 Умова введення бічного ланцюгу: CC1 Використовувані попередники: CAS 928118-43-8/127423-61-4/IA8/Ацилхлорид: 4023-34-1</p>	1,01 (M1)	447
-----	---	-----------	-----

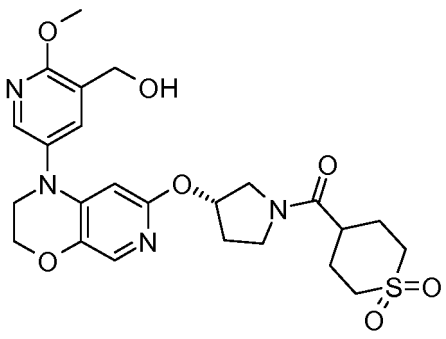
Посилальні приклади від E12 до E13: Сполуки, представлені у таблиці 5а, були отримані за способом, аналогічним тому, який використовувався у прикладі E1, з використанням стратегій адекватних захисних груп.

5

Таблиця 5а

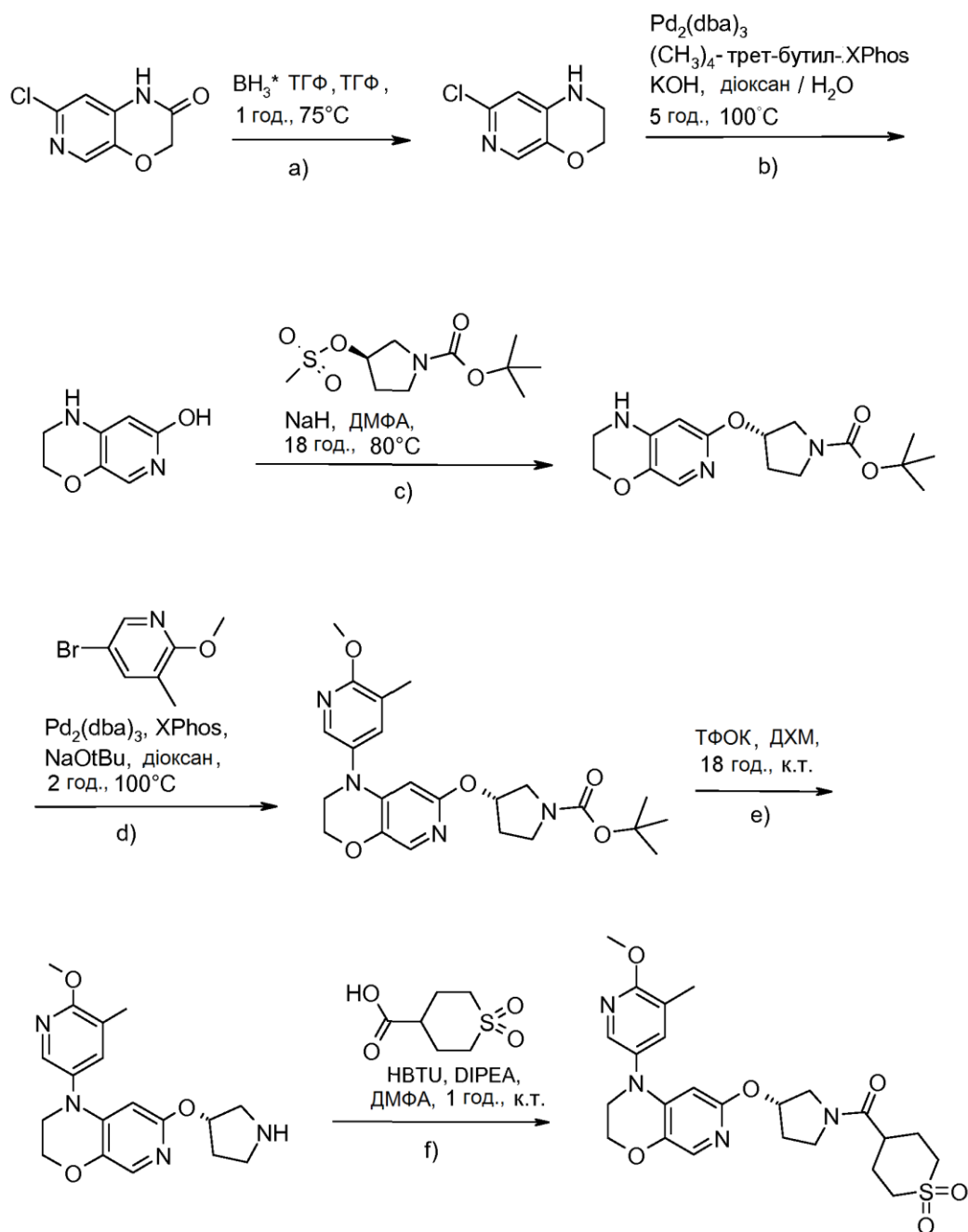
Приклад	Сполука/Умови реакції	ВЕРХ Rt [хвил.] (спосіб)	МС [m/z; (M+1) ⁺]
E12	 <p>(1,1-Діоксо-гексагідро-1лямбда*6*-тіопіран-4-іл)-((S)-3-[1-(6-гідрокси-5-метилпіридин-3-іл)-2,3-дигідро-1H-піридо[3,4-b][1,4]оксазин-7-ілокси]-піролідин-1-іл)-метанон</p> <p>Умови амінування за Бухвальдом: CA2 Умови амідного зв'язування: CB7 Умова введення бічного ланцюгу: CC1 Використовувані попередники: CAS 928118-43-8/127423-61-4/IA69/64096-87-3</p>	0,54 (M16)	489

Продовження таблиці 5а

E13	 <p>(1,1-Діоксо-гексагідро-1лямбда*6*-тіопіран-4-іл)-{(S)-3-[1-(5-гідроксиметил-6-метокси-піридин-3-іл)-2,3-дигідро-1H-піrido[3,4-b][1,4]оксазин-7-ілокси]-піролідін-1-іл}-метанон</p> <p>Умови амінування за Бухвальдом: CA2</p> <p>Умови амідного зв'язування: CB7</p> <p>Умова введення бічного ланцюгу: CC1</p> <p>Використовувані попередники: CAS 928118-43-8/127423-61-4/IA70/64096-87-3</p>	0,63 (M16)	519
-----	--	---------------	-----

Приклад F1: (1,1-Діоксогексагідро-1лямбда*6*-тіопіран-4-іл)-{(S)-3-[1-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-2,3-дигідро-1H-піrido[3,4-b][1,4]оксазин-7-ілокси]-піролідін-1-іл}-метанон (у відповідності зі схемою 6)

5



а) 7-Хлор-2,3-дигідро-1Н-піридо[3,4-*b*][1,4]оксазин

Розчин 7-хлор-1Н-піридо[3,4-*b*][1,4]оксазин-2-ону (CAS реєстр 928118-43-8) (3,70 г, 20 ммоль) у ТГФ (63 мл) обробляли $\text{NH}_3 \cdot \text{TГФ}$ (1М у ТГФ, 47 мл, 47 ммоль). Реакційну суміш перемішували при температурі 75°C впродовж 1 години, потім охолоджували до кімнатної температури та гасили метанолом (24 мл, 600 ммоль). Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, та залишок обробляли EtOAc та промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 . Органічний шар сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували при зниженому тиску з одержанням зазначеного у заголовку продукту у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору (3,3 г, 96 %-ий вихід).

UPLC $\text{Rt}_{\text{M1}}=0,47$ хвил.; ESIMS: 171 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 7,53 (с, 1H), 7,11 (ушир.с, 1H), 6,47 (с, 1H), 4,09 (т, 2H), 3,17-3,38 (м, 2H).

б) 2,3-Дигідро-1Н-піридо[3,4-*b*][1,4]оксазин-7-ол

Суміш 7-хлор-2,3-дигідро-1Н-піридо[3,4-*b*][1,4]оксазину (1,08 г, 6,33 ммоль), водного розчину KOH (1,07 г, 19 ммоль KOH у 5,4 мл води), 2-ди-трет-бутилфосфіно-3,4,5,6-тетраметил-2",4",6-три-ізо-пропілбіфенілу 98 % (0,30 г, 0,63 ммоль) та $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,29 г, 0,32 ммоль) у діоксані (32,5 мл) дегазували три рази за допомогою азоту, пробірку герметично закривали, та реакційну

суміш перемішували при температурі 100 °С впродовж 5 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш фільтрували через *hyflo*, промивали EtOAc та метанолом. Фільтрати концентрували, та зазначену у заголовку сполуку отримували після проведення флеш хроматографії на силікагелі (ДХМ/MeOH, від 98:2 до 75:25) у вигляді залишку

5 помаранчевого кольору (660 мг, 69 %-ий вихід)

UPLC R_{tM1} =0,34 хвил.; ESIMS: 153 [(M+H)⁺].

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,33 (ушир.с, 1H), 7,03 (ушир.с, 1H), 6,71 (с, 1H), 5,15 (с, 1H), 3,95 (т, 2H), 3,25 (м, 2H).

10 с) трет-Бутиловий ефір (S)-3-(2,3-дигідро-1H-піrido[3,4-b][1,4]оксазин-7-ілокси)-піролідін-1-карбонової кислоти

Сухий розчин 2,3-дигідро-1H-піrido[3,4-b][1,4]оксазин-7-олу (0,66 г, 4,34 ммоль) та трет-бутилового ефіру (R)-3-метансульфонілокси-піролідін-1-карбонової кислоти (CAS реєстр 127423-61-4) (1,73 г, 6,51 ммоль) у ДМФА (40 мл) обробляли гідридом натрію (60 %-ий у мінеральному маслі, 0,21 г, 8,68 ммоль), та реакційну суміш перемішували при температурі 80 °С впродовж 18 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розводили TBME та промивали насиченим водним розчином NaHCO₃. Органічний шар сушили над MgSO₄, фільтрували, концентрували, та зазначену у заголовку сполуку отримували після проведення флеш хроматографії на силікагелі (циклогексан/EtOAc, від 95:5 до 30:70) у вигляді масла жовтого кольору (1,035 г, 75 %-ої чистоти, 56 %-ий вихід)

20 UPLC R_{tM1} =0,65 хвил.; ESIMS: 322 [(M+H)⁺].

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,54 (с, 1H), 5,86 (с, 1H), 5,42 (ушир.с, 1H), 4,25-4,41 (м, 1H), 4,19 (т, 2H), 3,38-3,66 (м, 6H), 2,00-2,18 (м, 2H), 1,46 (д, 9H).

d) трет-Бутиловий ефір (S)-3-[1-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-2,3-дигідро-1H-піrido[3,4-b][1,4]оксазин-7-ілокси]-піролідін-1-карбонової кислоти

25 Суміш трет-бутилового ефіру (S)-3-(2,3-дигідро-1H-піrido[3,4-b][1,4]оксазин-7-ілокси)-піролідін-1-карбонової кислоти (254 мг, 0,79 ммоль), 5-бром-2-метокси-3-метилпіридину (CAS реєстр 760207-87-2) (208 мг, 1,03 ммоль), XPhos (30 мг, 0,06 ммоль) та NaOtBu (167 мг, 1,74 ммоль) у діоксані (6 мл) дегазували за допомогою аргону впродовж 5 хвил., потім додавали Pd₂(dba)₃ (29 мг, 0,03 ммоль). Пробірку продували за допомогою аргону, герметично закривали, та реакційну суміш перемішували при температурі 100 °С впродовж 2 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш фільтрували через *hyflo*, промивали EtOAc, та фільтрати промивали насиченим водним розчином NaHCO₃. Водний шар два рази знову екстрагували EtOAc, об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували, та зазначену у заголовку сполуку отримували після проведення флеш хроматографії на силікагелі (гептан/EtOAc, від 100:0 до 50:50) у вигляді прозорої смоли (274 мг, 78 %-ий вихід). UPLC R_{tM1} =1,20 хвил.; ESIMS: 443 [(M+H)⁺].

35 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,93 (д, 1H), 7,61 (ушир.с, 1H), 7,30-7,35 (м, 1H), 5,71 (с, 1H), 5,34-5,46 (м, 1H), 4,31 (ушир.с, 2H), 3,99 (с, 3H), 3,68 (т, 2H), 3,34-3,62 (м, 4H), 2,23 (с, 3H), 2,01-2,09 (м, 2H), 1,44 (с, 9H).

40 e) 1-(6-Метокси-5-метилпіридин-3-іл)-7-((S)-піролідін-3-ілокси)-2,3-дигідро-1H-піrido[3,4-b][1,4]оксазин

Розчин трет-бутилового ефіру (S)-3-[1-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-2,3-дигідро-1H-піrido[3,4-b][1,4]оксазин-7-ілокси]-піролідін-1-карбонової кислоти (364 мг, 0,82 ммоль) у ДХМ (6 мл) обробляли ТФОК (0,63 мл, 8,23 ммоль), та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 годин, потім гасили насиченим водним розчином NaHCO₃ та екстрагували ДХМ. Органічний шар сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску з одержанням зазначеного у заголовку продукту у вигляді масла червоного кольору, яке використовували на наступній стадії без додаткового очищення (313 мг, 90 %-ва чистота, кількісний вихід).

50 UPLC R_{tM1} =0,65 хвил.; ESIMS: 343 [(M+H)⁺].

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,93 (д, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,32 (д, 1H), 5,70 (с, 1H), 5,26-5,36 (м, 1H), 4,31 (т, 2H), 3,99 (с, 3H), 3,67 (т, 2H), 2,95-3,15 (м, 3H), 2,81-2,92 (м, 1H), 2,22 (с, 3H), 1,98-2,10 (м, 1H), 1,79-1,90 (м, 1H).

55 f) (1,1-Діоксогексагідро-1лямбда*6*-тіопіран-4-іл)-{(S)-3-[1-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-2,3-дигідро-1H-піrido[3,4-b][1,4]оксазин-7-ілокси]-піролідін-1-іл}-метанон

Розчин 1,1-діоксогексагідро-1лямбда*6*-тіопіран-4-карбонової кислоти (CAS реєстр 64096-87-3) (106 мг, 0,59 ммоль) у ДМФА (4 мл) обробляли HBTU (225 мг, 0,59 ммоль) та DIPEA (0,24 мл, 1,37 ммоль). Отриманий розчин помаранчевого кольору перемішували при кімнатній температурі впродовж 5 хвил., потім додавали розчин 1-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-7-((S)-піролідін-3-ілокси)-2,3-дигідро-1H-піrido[3,4-b][1,4]оксазину (156 мг, 0,46 ммоль) у ДМФА (2 мл).

Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години, потім концентрували при зниженому тиску, та залишок обробляли ДХМ та промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 . Органічний шар сушили шляхом пропускання його через розділюючий фази картридж, концентрували, та зазначену у заголовку сполуку отримували після SFC хроматографії (колонка DEAP (250 мм × 30 мм, 60Å, 5 мкм) Princeton, градієнт 11-16 % метанолу у надкритичному CO_2 за 6 хвил.) у вигляді злегка забарвленої твердої речовини (112 мг, 49 %-ий вихід).

UPLC $R_{tM1}=0,81$ хвил.; ESIMS: 503 $[(M+H)^+]$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 8,01 (с, 1H), 7,61 (м, 1H), 7,52 (д, 1H), 5,52 (д, 1H), 5,24-5,43 (м, 1H), 4,26 (ушир.с, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,59-3,79 (м, 3H), 3,41-3,56 (м, 2H), 3,21-3,39 (м, 1H), 2,98-3,21 (м, 4H), 2,67-2,83 (м, 1H), 1,84-2,20 (м, 9H).

^1H ЯМР (600 МГц, DMCO-d_6): δ 8,01 (с, 1H), 7,63-7,59 (м, 1H), 7,55-7,51 (м, 1H), 5,55-5,51 (м, 1H), 5,43-5,24 (м, 1H), 4,29-4,22 (м, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,80-3,60 (м, 2H), 3,56-3,37 (м, 3H), 3,28-2,99 (м, 5H), 2,89-2,66 (м, 1H), 2,19-2,09 (м, 4H), 2,08-1,98 (м, 2H), 1,98-1,86 (м, 3H).

Кристалізація сполуки відповідно до прикладу F1 шляхом нагрівання та охолодження у суміші ізопропаноловий/діетиловий ефір

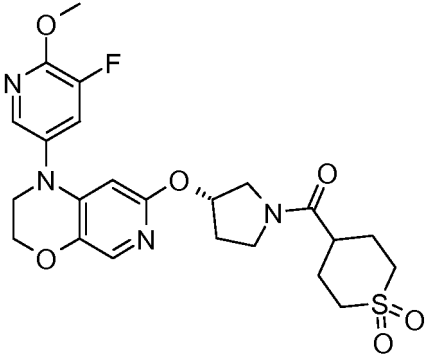
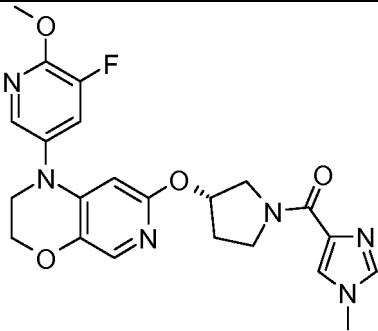
474 мг аморфного продукту відповідно до прикладу F1 суспендували у 1,4 мл ізопропанолу. Суміш нагрівали при температурі 70 °C та перемішували при температурі 70 °C для повного розчинення сполуки відповідно до прикладу F1. Розчин охолоджували до кімнатної температури, утворювався липкий залишок. Додавали 2 мл діетилового ефіру, та суспензію перемішували впродовж 48 годин. Утворювалася суспензія білого кольору. Суспензію фільтрували, та тверду речовину сушили при температурі 40 °C, 15 мбар. Отримували дрібний порошок білого кольору. Продукт містив тільки невеликий залишок розчинника (<0,5 %). Отримували кристалічну безводну форму сполуки відповідно до прикладу F1 з точкою початку плавлення 148,77 °C.

Список найбільш значних піків кута розсіювання згідно з даними порошкової рентгенівської дифрактограми з допускми $\pm 0,5$ для безводної форми сполуки відповідно прикладу F1 (спосіб M1) (включаючи зазначення низьких/слабких піків для інформації). Увага: Цей список піків не є вичерпним, приведений тільки як "зокрема".

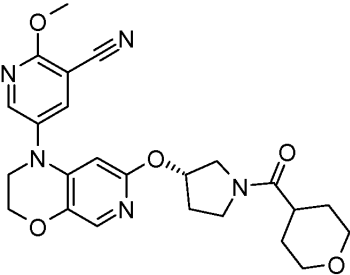
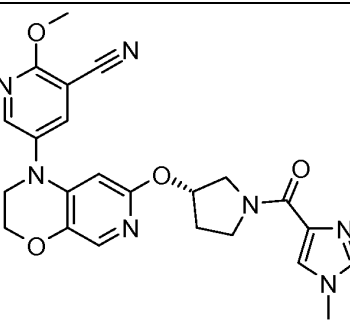
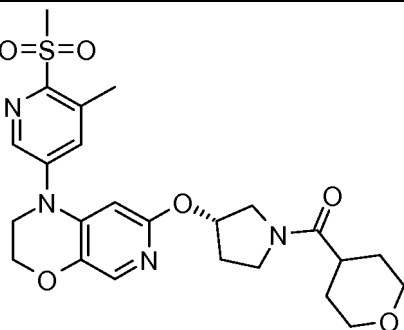
Кут розсіювання у градусах	Інтенсивність
9,1	Низький
10,2	Середній
11,9	Середній
13,0	Низький
17,1	Сильний
17,7	Середній, нерозділений
18,7	Середній
20,3	Середній, нерозділений
20,8	Середній, нерозділений
26,0	Середній/низький
26,7	Середній
23,2	Середній/низький
24,1	Середній/низький
24,8	Середній/низький
29,3	Середній/низький
27,4	Середній/низький
21,4	Середній/низький

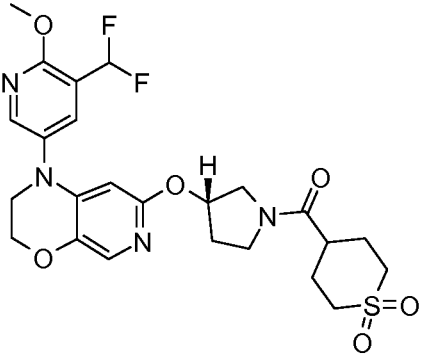
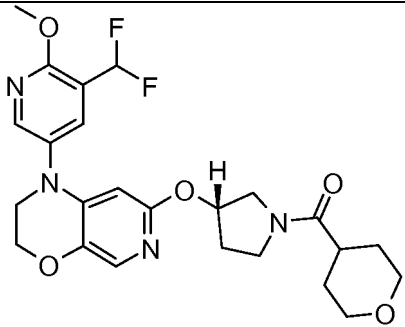
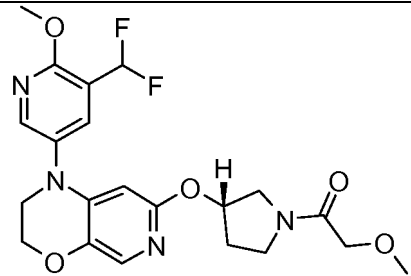
Приклади від F2 до F15: Сполуки, представлені у таблиці 6, були отримані за способом, аналогічним тому, який використовувався у прикладі F1.

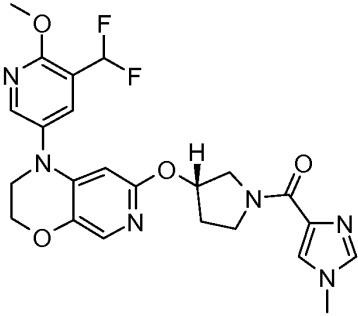
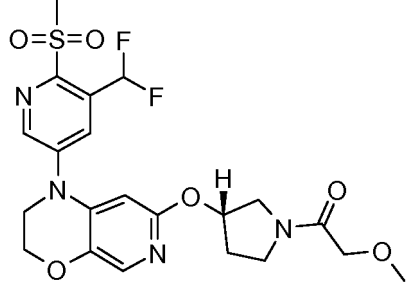
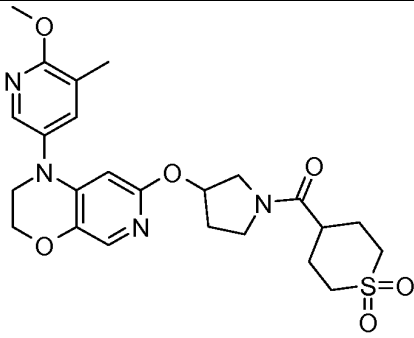
Таблиця 6

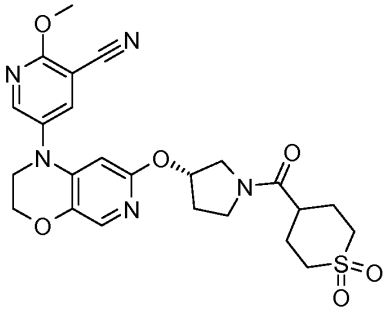
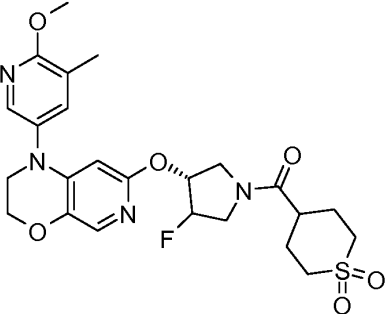
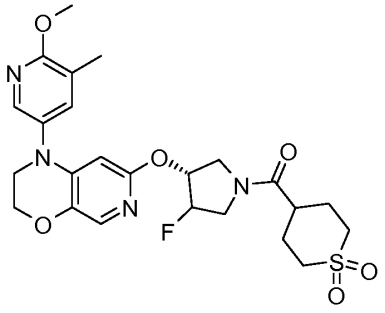
Приклад	Сполука/Умови реакції	ВЕРХ Rt [хвил.] (спосіб)	МС [m/z; (M+1) ⁺]
F2	 <p>(1,1-Діоксогексагідро-1лямбда*6*-тіопіран-4-іл)-{(S)-3-[1-(5-фтор-6-метоксипіридин-3-іл)-2,3-дигідро-1H-піридо[3,4-b][1,4]оксазин-7-ілокси]-піролідін-1-іл}-метанон Умови амінування за Бухвальдом: CA2 Умови амідного зв'язування: CB2 Умова введення бічного ланцюгу: CC1 Використовувані попередники: CAS 928118-43-8/127423-61-4/IA10/64096-87-3</p>	0,79 (M1)	507
F3	 <p>{(S)-3-[1-(5-Фтор-6-метоксипіридин-3-іл)-2,3-дигідро-1H-піридо[3,4-b][1,4]оксазин-7-ілокси]-піролідін-1-іл}-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)-метанон Умови амінування за Бухвальдом: CA2 Умови амідного зв'язування: CB2 Умова введення бічного ланцюгу: CC1 Використовувані попередники: CAS 928118-43-8/127423-61-4/IA10/41716-18-1</p>	0,73 (M1)	455

Продовження таблиці 6

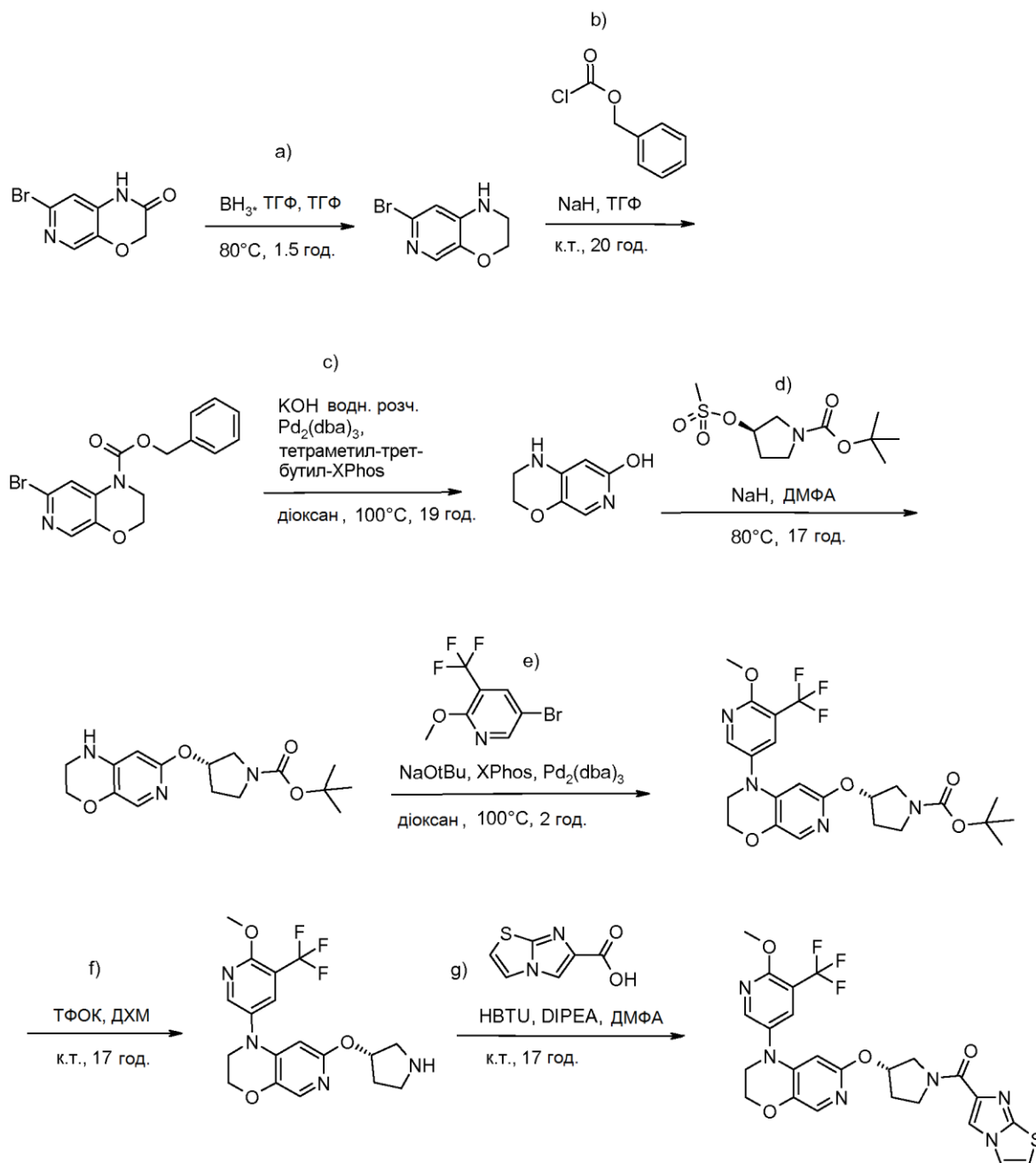
F4	 <p>2-Метокси-5-{7-[(S)-1-(тетрагідропіран-4-карбоніл)-піролідін-3-ілокси]-2,3-дигідро-піридо[3,4-<i>b</i>][1,4]оксазин-1-іл}-нікотинонітрил Умови амінування за Бухвальдом: CA2 Умови амідного зв'язування: CB6 Умова введення бічного ланцюгу: CC1 Використовувані попередники: CAS 928118-43-8, 127423-61-4, IA12, ацилхлорид 40191-32-0</p>	0,83 (M1)	466
F5	 <p>2-Метокси-5-{7-[(S)-1-(1-метил-1H-імідазол-4-карбоніл)-піролідін-3-ілокси]-2,3-дигідро-піридо[3,4-<i>b</i>][1,4]оксазин-1-іл}-нікотинонітрил Умови амінування за Бухвальдом: CA2 Умови амідного зв'язування: CB1 Умова введення бічного ланцюгу: CC1 Використовувані попередники: CAS 928118-43-8, 127423-61-4, IA12, 41716-18-1</p>	0,73 (M1)	462
F6	 <p>{(S)-3-[1-(6-Метансульфоніл-5-метилпіридин-3-іл)-2,3-дигідро-1H-піридо[3,4-<i>b</i>][1,4]оксазин-7-ілокси]-піролідін-1-іл}-(тетрагідропіран-4-іл)-метанон Умови амінування за Бухвальдом: CA4 Умови амідного зв'язування: CB6 Умова введення бічного ланцюгу: CC1 Використовувані попередники: CAS 928118-43-8, 127423-61-4, IA1, ацилхлорид 40191-32-0</p>	0,76 (M1)	503

F7	 <p>{(S)-3-[1-(5-Дифторметил-6-метоксипіридин-3-іл)-2,3-дигідро-1H-піридо[3,4-b][1,4]оксазин-7-ілокси]-піролідин-1-іл}-(1,1-діоксогексагідро-1лямбда*6*-тіопіран-4-іл)-метанон Умови амінування за Бухвальдом: CA2 Умови амідного зв'язування: CB2 Умова введення бічного ланцюгу: CC1 Використовувані попередники: CAS 928118-43-8/127423-61-4/IA6/64096-87-3</p>	0,82 (M1)	539
F8	 <p>{(S)-3-[1-(5-Дифторметил-6-метоксипіридин-3-іл)-2,3-дигідро-1H-піридо[3,4-b][1,4]оксазин-7-ілокси]-піролідин-1-іл}-(тетрагідропіран-4-іл)-метанон Умови амінування за Бухвальдом: CA2 Умови амідного зв'язування: CB6 Умова введення бічного ланцюгу: CC1 Використовувані попередники: CAS 928118-43-8/127423-61-4/IA6/Ацилхлорид 40191-32-0</p>	0,88 (M1)	491
F9	 <p>1-[(S)-3-[1-(5-Дифторметил-6-метокси-піридин-3-іл)-2,3-дигідро-1H-піридо[3,4-b][1,4]оксазин-7-ілокси]-піролідин-1-іл]-2-метоксиетанон Умови амінування за Бухвальдом: CA2 Умови амідного зв'язування: CB6 Умова введення бічного ланцюгу: CC1 Використовувані попередники: CAS 928118-43-8/127423-61-4/IA6/Ацилхлорид: 38870-89-2</p>	0,83 (M1)	451

F10	 <p> <chem>CN1C=NC(=O)N1C(=O)N2CC[C@H](O2)c3nc4cc(OC)c(C(F)F)cn4n3</chem> </p> <p> {{(S)-3-[1-(5-Дифторметил-6-метоксипіридин-3-іл)-2,3-дигідро-1H-піридо[3,4-b][1,4]оксазин-7-ілокси]-піролідин-1-іл}-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)-метанон Умови амінування за Бухвальдом: CA2 Умови амідного зв'язування: CB3 Умова введення бічного ланцюгу: CC1 Використовувані попередники: CAS 928118-43-8/127423-61-4/IA6/41716-18-1 </p>	0,77 (M1)	487
F11	 <p> <chem>COC(=O)N1CC[C@H](O1)c2nc3cc(OC)c(S(=O)(=O)C(F)F)cn3n2</chem> </p> <p> 1-{{(S)-3-[1-(5-Дифторметил-6-метан-сульфонілпіридин-3-іл)-2,3-дигідро-1H-піридо[3,4-b][1,4]оксазин-7-ілокси]-піролідин-1-іл}-2-метокси-етанон Умови амінування за Бухвальдом: CA1 Умови амідного зв'язування: CB6 Умова введення бічного ланцюгу: CC1 Використовувані попередники: CAS 928118-43-8/127423-61-4/IA4/Ацилхлорид: 38870-89-2 </p>	0,76 (M1)	499
F12	 <p> <chem>CN1C(=O)N1C(=O)N2CC[C@H](O2)c3nc4cc(OC)c(C)c4n3</chem> </p> <p> (1,1-Діоксогексагідро-1лямбда*6*-тіопіран-4-іл)-{3-[1-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-2,3-дигідро-1H-піридо[3,4-b][1,4]оксазин-7-ілокси]-піролідин-1-іл}-метанон Умови амінування за Бухвальдом: CA4 Умови амідного зв'язування: CB1 Умова введення бічного ланцюгу: CC1 Використовувані попередники: CAS 928118-43-8/141699-57-2/IA9/64096-87-3 </p>	0,81 (M1)	503

F13	 <p>5-{7-[(S)-1-(1,1-Діоксогексагідро-1лямбда*6*-тіопіран-4-карбоніл)-піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідро-піrido[3,4-b][1,4]оксазин-1-іл}-2-метокси-нікотинонітріл Умови амінування за Бухвальдом: CA2 Умови амідного зв'язування: CB1 Умова введення бічного ланцюгу: CC1 Використовувані попередники: CAS 928118-43-8, 127423-61-4, IA12,64096-87-3</p>	1,12 (M1)	454
F14	 <p>(1,1-Діоксогексагідро-1лямбда*6*-тіопіран-4-іл)-{(R)-3-фтор-4-[1-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-2,3-дигідро-1H-піrido[3,4-b][1,4]оксазин-7-ілокси]-піролідин-1-іл}-метанон Умови амінування за Бухвальдом: CA2 Умови амідного зв'язування: CB4 Умова введення бічного ланцюгу: CC1 Використовувані попередники: CAS 869481-93-6/1174020-51-9 Хіральне розділення спосіб: CD12</p>	0,89 (M1) 35,9 (CD12)	521
F15	 <p>(1,1-Діоксогексагідро-1лямбда*6*-тіопіран-4-іл)-{(R)-3-фтор-4-[1-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-2,3-дигідро-1H-піrido[3,4-b][1,4]оксазин-7-ілокси]-піролідин-1-іл}-метанон Умови амінування за Бухвальдом: CA2 Умови амідного зв'язування: CB4 Умова введення бічного ланцюгу: CC1 Використовувані попередники: CAS 869481-93-6/1174020-51-9 Хіральне розділення спосіб: CD12</p>	0,89 (M1) 45,8 (CD12)	521

Приклад G1: Імідазо[2,1-*b*]тіазол-6-іл-((*S*)-3-[1-(6-метокси-5-трифторметил-піридин-3-іл)-2,3-дигідро-1*H*-піrido[3,4-*b*][1,4]оксазин-7-ілокси]-піролідин-1-іл)-метанон



а) 7-Бром-2,3-дигідро-1*H*-піrido[3,4-*b*][1,4]оксазин

- 5 Розчин 7-бром-1*H*-піrido[3,4-*b*][1,4]оксазин-2-ону (CAS реєстр 943995-72-0) (2,93 г, 12,79 ммоль) у ТГФ (40 мл) обробляли $\text{BH}_3 \cdot \text{TГФ}$ (1М у ТГФ, 30 мл, 30 ммоль). Реакційну суміш перемішували при температурі 80 °C впродовж 1,5 години, потім охолоджували до кімнатної температури та гасили метанолом. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, та залишок обробляли EtOAc та промивали 1М водним розчином NaOH Органічний шар сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували при зниженому тиску з одержанням зазначеного у заголовку продукту у вигляді твердої речовини білого кольору. (2,48 г, 90 %-ий вихід).

UPLC R_{tM1} =0,49 хвил.; ESIMS: 217 [(*M*+*H*)⁺].

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,72 (с, 1H), 6,60 (с, 1H), 4,42 (ушир.с, 1H), 4,20-4,24 (м, 2H), 3,49 (м, 2H).

- 15 б) Бензиловий ефір 7-бром-2,3-дигідропіrido[3,4-*b*][1,4]оксазин-1-карбонової кислоти

Сухий розчин 7-бром-2,3-дигідро-1*H*-піrido[3,4-*b*][1,4]оксазину (1,85 г, 8,60 ммоль) у ТГФ (50 мл) порціями обробляли при температурі 0 °C 60 %-им NaH у мінеральному маслі (0,52 г, 12,90

ммоль), та реакційну суміш перемішували при температурі 0 °C впродовж 1 години. Додавали по каплям бензил хлорформіат (CAS реєстр 501-53-1) (1,40 мл, 9,85 ммоль), та реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури та перемішували впродовж 20 годин, на завершення гасили метанолом та потім розводили насиченим водним розчином NaHCO₃ та екстрагували EtOAc. Органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували, та зазначену у заголовку сполуку отримували після проведення флеш хроматографії на силікагелі (гептан/EtOAc, від 100:0 до 60:40) у вигляді твердої речовини білого кольору (2,06 г, 68 %-ий вихід).

UPLC Rt_{M1}=1,14 хвил.; ESIMS: 349 [(M+H)⁺].

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,28 (ушир.с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,35-7,46 (м, 5H), 5,30 (с, 2H), 4,20-4,27 (м, 2H), 3,92-4,01 (м, 2H).

с) 2,3-Дигідро-1H-піридо[3,4-b][1,4]оксазин-7-ол

Суміш бензилового ефіру 7-бром-2,3-дигідро-піридо[3,4-b][1,4]оксазин-1-карбонової кислоти (1,27 г, 3,63 ммоль), водного розчину KOH (0,90 г, 16 ммоль KOH у 3,2 мл води), 2-ди-трет-бутилфосфіно-3,4,5,6-тетраметил-2",4",6-три-ізо-пропілбіфенілу 98 % (0,26 г, 0,54 ммоль) у діоксані (16 мл) дегазували за допомогою аргону впродовж 5 хвил., потім додавали Pd₂(dba)₃ (0,25 г, 0,27 ммоль). Пробірку продували за допомогою аргону, потім герметично закривали, та реакційну суміш перемішували при температурі 100 °C впродовж 19 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш фільтрували через hyflo, промивали EtOAc та метанолом. Фільтрати сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували, та зазначену у заголовку сполуку отримували після проведення флеш хроматографії на силікагелі (ДХМ/MeOH, від 95:5 до 60:40) у вигляді залишку помаранчевого кольору (262 мг, 47 %-ий вихід).

UPLC Rt_{M1}=0,32 хвил.; ESIMS: 153 [(M+H)⁺]

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,33 (br.s, 1H), 7,03 (br.s, 1H), 6,71 (с, 1H), 5,15 (с, 1H), 3,95 (т, 2H), 3,25 (тд, 2H).

д) трет-Бутиловий ефір (S)-3-(2,3-дигідро-1H-піридо[3,4-b][1,4]оксазин-7-ілокси)-піролідин-1-карбонової кислоти

Сухий розчин 2,3-дигідро-1H-піридо[3,4-b][1,4]оксазин-7-олу (200 мг, 0,66 ммоль) та трет-бутилового ефіру (R)-3-метансульфонілокси-піролідин-1-карбонової кислоти (CAS реєстр 127423-61-4) (262 мг, 0,99 ммоль) у ДМФА (6 мл) обробляли гібридом натрію, 60 %-ий у мінеральному маслі (53 мг, 1,33 ммоль), та реакційну суміш перемішували при температурі 80 °C впродовж 17 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розводили TBME та промивали насиченим водним розчином NaHCO₃. Органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували, та зазначену у заголовку сполуку отримували після проведення флеш хроматографії на силікагелі (гептан/EtOAc, від 88:12 до 0:100) у вигляді масла (140 мг, 66 %-ий вихід).

UPLC Rt_{M1}=0,66 хвил.; ESIMS: 322 [(M+H)⁺].

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,54 (с, 1H), 5,86 (с, 1H), 5,42 (br.s, 1H), 4,25-4,41 (м, 1H), 4,19 (т, 2H), 3,38-3,66 (м, 6H), 2,00-2,18 (м, 2H), 1,46 (д, 9H).

е) трет-Бутиловий ефір (S)-3-[1-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-2,3-дигідро-1H-піридо[3,4-b][1,4]оксазин-7-ілокси]-піролідин-1-карбонової кислоти

Суміш трет-бутилового ефіру (S)-3-(2,3-дигідро-1H-піридо[3,4-b][1,4]оксазин-7-ілокси)-піролідин-1-карбонової кислоти (115 мг, 0,36 ммоль), 5-бром-2-метокси-3-трифторметилпіридину (CAS реєстр 1214377-42-0) (119 мг, 0,47 ммоль), XPhos (14 мг, 0,03 ммоль) та NaOtBu (76 мг, 0,79 ммоль) у діоксані (2,5 мл) дегазували за допомогою аргону впродовж 5 хвил., потім додавали Pd₂(dba)₃ (13 мг, 0,01 ммоль). Пробірку продували за допомогою аргону, потім герметично закривали, та реакційну суміш перемішували при температурі 100 °C впродовж 2 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш фільтрували через hyflo, промивали EtOAc, та фільтрати промивали насиченим водним розчином NaHCO₃. Органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували та отримували зазначену у заголовку сполуку після проведення флеш хроматографії на силікагелі (гептан/EtOAc, від 93:7 до 40:60) у вигляді прозорої смоли. (91 мг, 51 %-ий вихід).

UPLC Rt_{M1}=1,27 хвил.; ESIMS: 497 [(M+H)⁺].

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,29 (д, 1H), 7,79 (д, 1H), 7,64 (д, 1H), 5,70 (с, 1H), 5,36-5,46 (м, 1H), 4,34 (ушир.с, 2H), 4,09 (с, 3H), 3,70 (т, 2H), 3,34-3,62 (м, 4H), 2,02-2,11 (м, 2H), 1,44 (с, 9H).

ф) 1-(6-Метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-7-((S)-піролідин-3-ілокси)-2,3-дигідро-1H-піридо[3,4-b][1,4]оксазин

Розчин трет-бутилового ефіру (S)-3-[1-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-2,3-дигідро-1H-піридо[3,4-b][1,4]оксазин-7-ілокси]-піролідин-1-карбонової кислоти (88 мг, 0,18 ммоль) у ДХМ (1,3 мл) обробляли ТФОК (0,14 мл, 1,77 ммоль), та реакційну суміш перемішували при кімнатній

температурі впродовж 17 годин, потім гасили насиченим водним розчином Na_2CO_3 та екстрагували ДХМ. Органічний шар сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували при зниженому тиску з одержанням зазначеної у заголовку сполуки (66 мг, 94 %-ий вихід).

UPLC $R_{tM1}=0,72$ хвил.; ESIMS: 397 $[(M+H)^+]$.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,28 (д, 1H), 7,79 (д, 1H), 7,65 (с, 1H), 5,68 (с, 1H), 5,31-5,39 (м, 1H), 4,31-4,37 (м, 2H), 4,08 (с, 3H), 3,67-3,72 (м, 2H), 3,01-3,18 (м, 3H), 2,85-2,97 (м, 1H), 2,01-2,13 (м, 1H), 1,82-1,95 (м, 1H).

г) Імідазо[2,1-b]тіазол-6-іл-((S)-3-[1-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-2,3-дигідро-1H-піридо[3,4-b][1,4]оксазин-7-ілокси]-піролідін-1-іл)-метанон

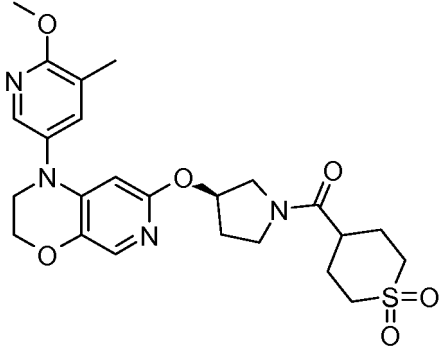
Розчин гідроброміду (1:1) імідазо[2,1-b]тіазол-6-карбонової кислоти (CAS реєстр 725234-39-9) (25 мг, 0,10 ммоль) у ДМФА (0,45 мл) обробляли HBTU (41 мг, 0,11 ммоль) та DIPEA (0,04 мл, 0,21 ммоль). Отриманий розчин помаранчевого кольору перемішували при кімнатній температурі впродовж 5 хвил., потім додавали розчин 1-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-7-((S)-піролідін-3-ілокси)-2,3-дигідро-1H-піридо[3,4-b][1,4]оксазину (32 мг, 0,08 ммоль) у ДМФА (0,45 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 17 годин, потім концентрували при зниженому тиску, та залишок обробляли EtOAc та промивали насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували, та зазначену у заголовку сполуку отримували після проведення преп. ОФ-ВЕРХ (Sunfire PrepC18 30×100 мм, 5 мкм; розчинник А: $\text{H}_2\text{O}+0,1$ Об.-% ТФОК; розчинник В: $\text{CH}_3\text{CN}+0,1$ Об.-% ТФОК, градієнт 15-45 % В впродовж 16 хвил.). Після фільтрування на картриджі Agilent PL-HCO₃ MP SPE отримували зазначену у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини (23 мг, 52 %-ий вихід).

UPLC $R_{tM1}=1,00$ хвил.; ESIMS: 547 $[(M+H)^+]$.

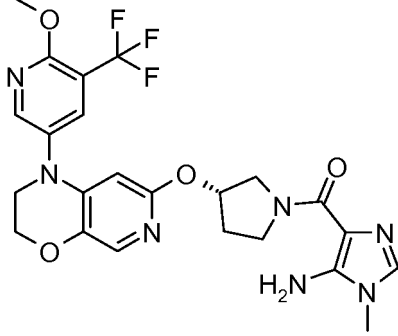
¹H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 8,49 (дд, 1H), 8,16-8,20 (м, 2H), 7,92 (дд, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,37 (дд, 1H), 5,63 (д, 1H), 5,33-5,45 (м, 1H), 4,25-4,31 (м, 2H), 3,52-4,14 (м, 9H), 1,88-2,12 (м, 2H).

Приклади від G2 до G3: Сполуки, представлені у таблиці 7, були отримані за способом, аналогічним тому, який використовувався у прикладі G1.

Таблиця 7

Приклад	Сполука/Умови реакції	ВЕРХ Rt [хвил.] (спосіб)	МС [m/z; (M+1) ⁺]
G2	 <p>(1,1-Діоксогексагідро-1лямбда*6*-тіопіран-4-іл)-((R)-3-[1-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-2,3-дигідро-1H-піридо[3,4-b][1,4]оксазин-7-ілокси]-піролідін-1-іл)-метанон Умови амінування за Бухвальдом: CA2 Умови амідного зв'язування: CB1 Умова введення бічного ланцюгу: CC1 Використовувані попередники: CAS 943995-72-0/132945-75-6/1A9/64096-87-3</p>	0,80 (M1)	503

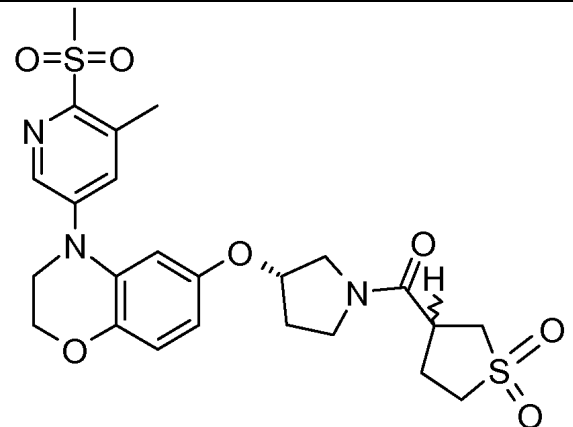
Продовження таблиці 7

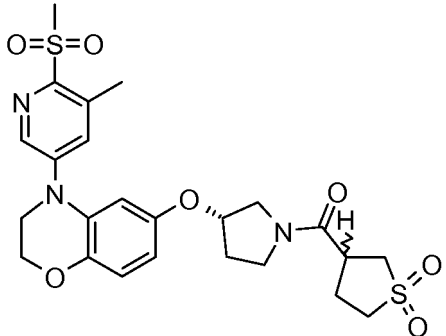
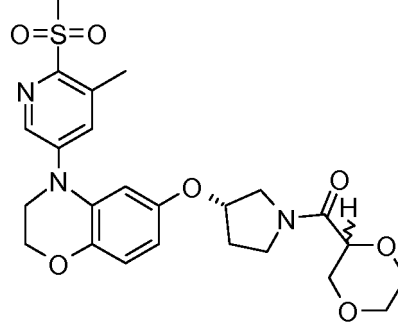
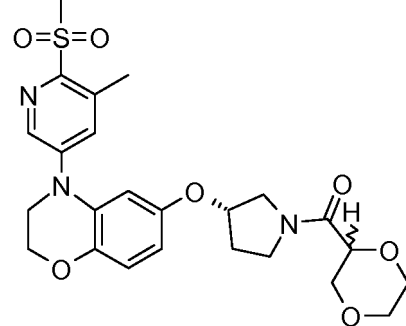
G3	 <p>(5-Аміно-1-метил-1H-імідазол-4-іл)-{(S)-3-[1-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-2,3-дигідро-1H-піридо[3,4-b][1,4]оксазин-7-ілокси]-піролідін-1-іл}-метанон Умови амінування за Бухвальдом: CA2 Умови амідного зв'язування: CB1 Умова введення бічного ланцюгу: CC1 Використовувані попередники: CAS 943995-72-0/127423-61-4/IA21)/IB3)/Продукт, отриманий після реакції Debus з використанням ТФОК у CH₂Cl₂, здійсненої звичайним шляхом</p>	0,86 (M1M1)	520
----	---	----------------	-----

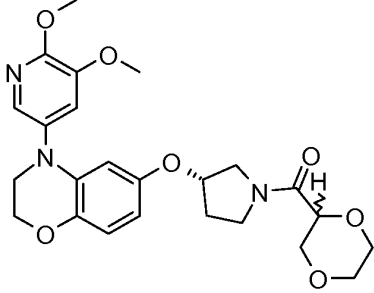
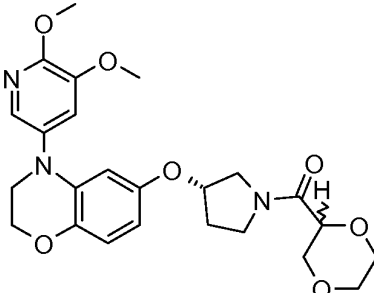
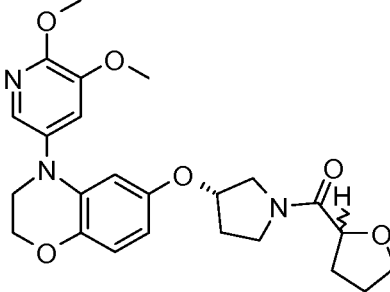
Приклади від H1 до H16: Сполуки, представлені у таблиці 8, були отримані шляхом хроматографічного розділення діастереомерів.

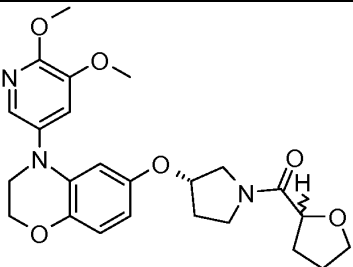
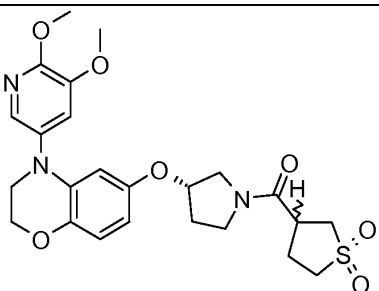
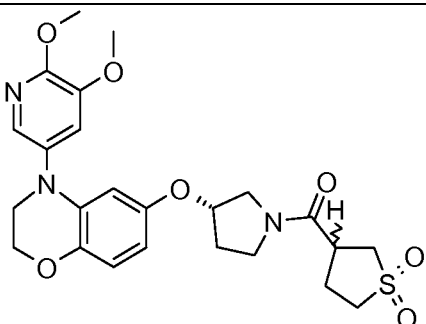
5

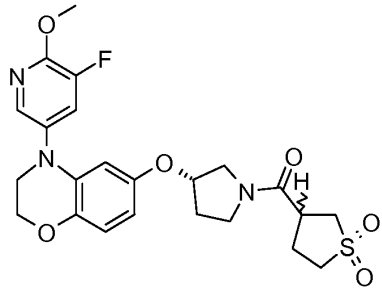
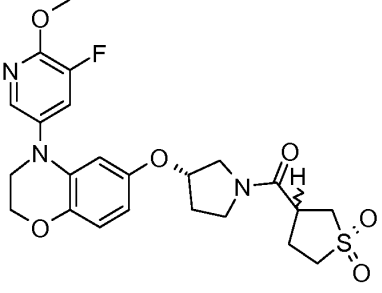
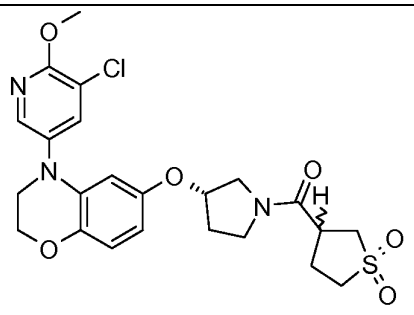
Таблиця 8

Приклад	Сполука/Умови реакції	ВЕРХ Rt [хвил.] (спосіб)	МС [m/z; (M+1) ⁺]
H1	 <p>(1,1-Діоксо-тетрагідро-1лямбда*6*-тіофен-3-іл)-{(S)-3-[1-(6-Метансульфоніл-5-метил-піридин-3-іл)-2,3-дигідро-1H-піридо[3,4-b][1,4]оксазин-7-ілокси]-піролідін-1-іл}-метанон Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB4 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: IA1, CAS 127423-61-4/64096-87-3 Хіральне розділення спосіб: CD5</p>	0,87 (M2)	531

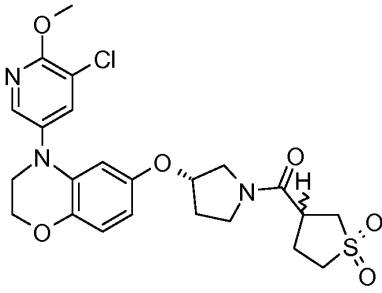
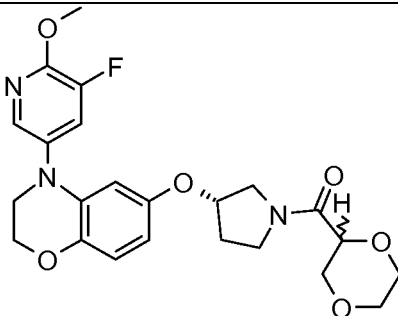
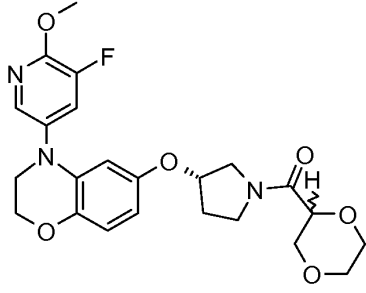
H2	 <p>(1,1-Діоксо-тетрагідро-1лямбда*6*-тіофен-3-іл)-{(S)-3-[1-(6-Метансульфоніл-5-метилпіридин-3-іл)-2,3-дигідро-1H-піrido[3,4-b][1,4]оксазин-7-ілокси]-піролідин-1-іл}-метанон</p> <p>Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB4 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: IA1,CAS 127423-61-4/64096-87-3 Хіральне розділення спосіб: CD5</p>	0,87 (M2)	536
H3	 <p>[1,4]Діоксан-2-іл-{(S)-3-[4-(6-Метансульфоніл-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-метанон</p> <p>Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB4 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: IA1,CAS 127423-61-4/89364-41-0 Хіральне розділення спосіб: CD6</p>	0,88 (M2)	504
H4	 <p>[1,4]Діоксан-2-іл-{(S)-3-[4-(6-Метансульфоніл-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-метанон</p> <p>Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB4 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: IA1),CAS 127423-61-4/89364-41-0 Хіральне розділення спосіб: CD6</p>	0,88 (M2)	504

H5	 <p> {{(S)-3-[4-(5,6-диметоксипіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-[1,4]діоксан-2-іл-метанон Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB4 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: IA31, CAS 52605-98-8, 127423-61-4/89364-41-0 Хіральне розділення спосіб: CD1 </p>	0,91 (M2)	472
H6	 <p> {{(S)-3-[4-(5,6-диметоксипіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-[1,4]діоксан-2-іл-метанон Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB4 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: IA31, CAS 52605-98-8, 127423-61-4/89364-41-0 Хіральне розділення спосіб: CD1 </p>	0,91 (M2)	472
H7	 <p> {{(S)-3-[4-(5,6-Диметоксипіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-(тетрагідрофуран-2-іл)-метанон Умови амінування за Бухвальдом: CA9 Умови амідного зв'язування: CB4 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: IA29, CAS 52605-98-8, 127423-61-4/1264293-76-6 Хіральне розділення спосіб: CD1 </p>	0,91 (M2)	472

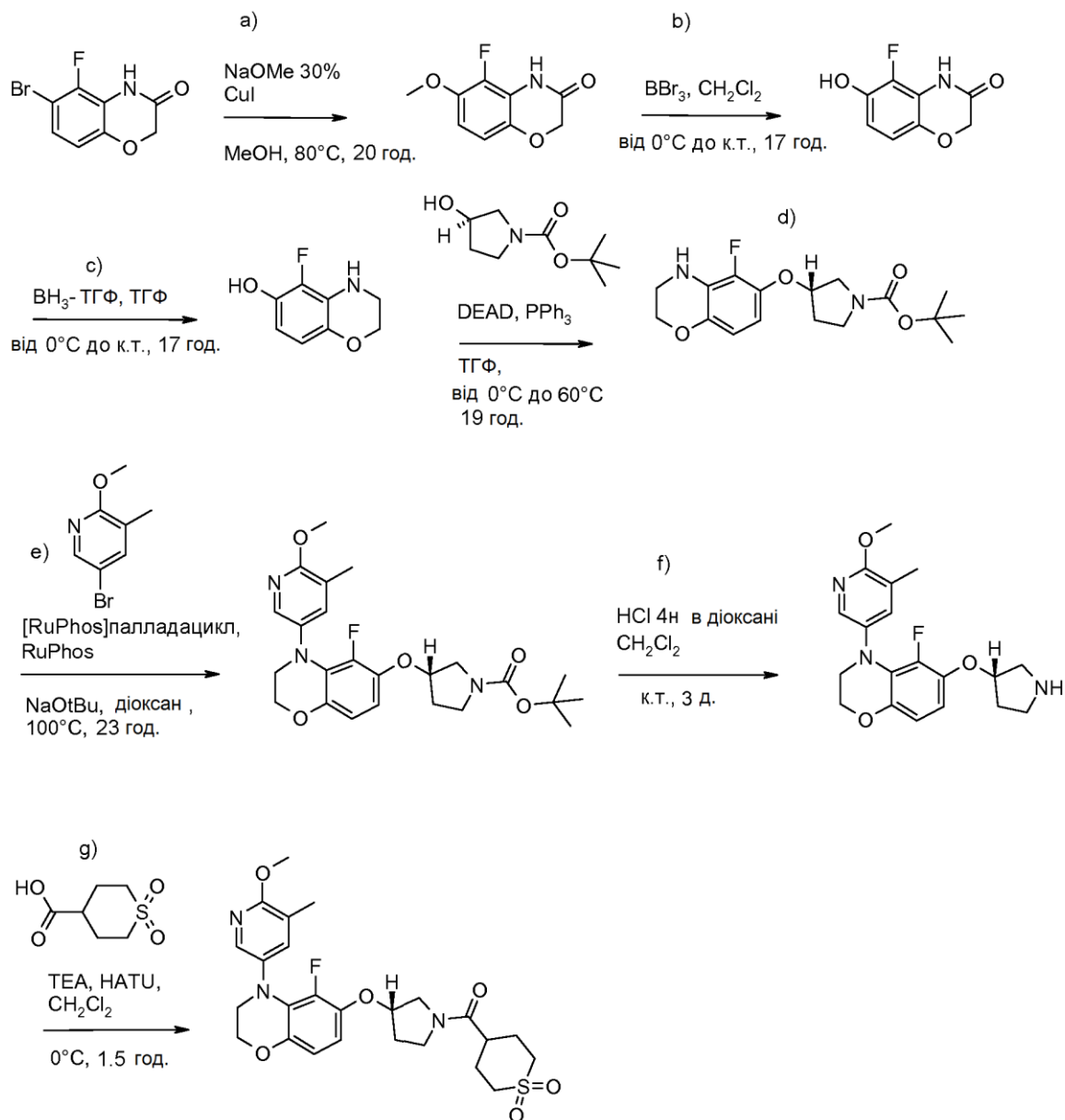
H8	 <p> <chem>COC1=CC=C(C(=C1N2CCOCC2)c3cc(OC)cnc3)O[C@H]4CCN(C4)C(=O)[C@H]5CCOC5</chem> {{(S)-3-[4-(5,6-Диметоксипіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-(тетрагідрофуран-2-іл)-метанон Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB4 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: IA29, CAS 52605-98-8, 127423-61-4/1264293-76-6 Хіральне розділення спосіб: CD1 </p>	0,91 (M2)	472
H9	 <p> <chem>COC1=CC=C(C(=C1N2CCOCC2)c3cc(OC)cnc3)O[C@H]4CCN(C4)C(=O)[C@H]5CC(S(=O)(=O)C5)c6ccccc6</chem> {{(S)-3-[4-(5,6-Диметоксипіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-(1,1-діоксо-тетрагідро-1лямбда*6*-тіофен-3-іл)-метанон Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB4 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: IA29, CAS 52605-98-8, 127423-61-4/64096-87-3 Хіральне розділення спосіб: CD1 </p>	0,91 (M2)	504
H10	 <p> <chem>COC1=CC=C(C(=C1N2CCOCC2)c3cc(OC)cnc3)O[C@H]4CCN(C4)C(=O)[C@H]5CC(S(=O)(=O)C5)c6ccccc6</chem> {{(S)-3-[4-(5,6-Диметоксипіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-(1,1-діоксо-тетрагідро-1лямбда*6*-тіофен-3-іл)-метанон Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB4 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: IA29, CAS 52605-98-8, 127423-61-4/64096-87-3 Хіральне розділення спосіб: CD1 </p>	0,91 (M2)	504

H11	 <p>(1,1-Діоксотетрагідро-1лямбда*6*-тіофен-3-іл)-{(S)-3-[4-(5-фтор-6-метоксипіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-метанон Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB5 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: IA10,CAS 124432-70-8, 127423-61-4/64096-87-3 Хіральне розділення спосіб: CD1</p>	3,26 (M2)	492
H12	 <p>(1,1-Діоксотетрагідро-1лямбда*6*-тіофен-3-іл)-{(S)-3-[4-(5-фтор-6-метоксипіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-метанон Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB5 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: IA10,CAS 124432-70-8, 127423-61-4/64096-87-3 Хіральне розділення спосіб: CD1</p>	3,25 (M2)	492
H13	 <p>{{(S)-3-[4-(5-Хлор-6-метоксипіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-(1,1-діоксо-тетрагідро-1лямбда*6*-тіофен-3-іл)-метанон Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB5 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: IA11,CAS 848366-28-9, 127423-61-4/64096-87-3 Хіральне розділення спосіб: CD2</p>	3,52 (M2)	508

Продовження таблиці 8

H14	 <p> <chem>COC1=CC=C(C=C1N2CCOC3=CC=CC=C3N2)C4=CC=CC=C4C(=O)N5CC[C@H]5S(=O)(=O)</chem> {{(S)-3-[4-(5-Хлор-6-метоксипіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-(1,1-діоксо-тетрагідро-1лямбда*6*-тіофен-3-іл)-метанон Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB5 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: IA11,CAS 848366-28-9, 127423-61-4/64096-87-3 Хіральне розділення спосіб: CD2 </p>	3,52 (M2)	508
H15	 <p> <chem>COC1=CC=C(C=C1N2CCOC3=CC=CC=C3N2)C4=CC=CC=C4C(=O)N5CC[C@H]5C6OCCOCC6</chem> [1,4]Діоксан-2-іл-{{(S)-3-[4-(5-фтор-6-метоксипіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-метанон Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB5 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: IA10,CAS 124432-70-8, 127423-61-4/89364-41-0 Хіральне розділення спосіб: CD1 </p>	3,28 (M2)	460
H16	 <p> <chem>COC1=CC=C(C=C1N2CCOC3=CC=CC=C3N2)C4=CC=CC=C4C(=O)N5CC[C@H]5C6OCCOCC6</chem> [1,4]Діоксан-2-іл-{{(S)-3-[4-(5-фтор-6-метоксипіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-метанон Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB5 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: IA10,CAS 124432-70-8, 127423-61-4/89364-41-0 Хіральне розділення спосіб: CD1 </p>	3,32 (M2)	460

Приклад І1: (1,1-Діоксогексагідро-1лямбда*6*-тіопіран-4-іл)-{(S)-3-[5-фтор-4-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-метанон



a) 5-Фтор-6-метокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он

5 Розчин 6-бром-5-фтор-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону (CAS реєстр 1029421-36-0) (5,0 г, 20 ммоль) у MeOH (10 мл) обробляли розчином метоксиду натрію (30 % у MeOH, 11,3 мл, 61 ммоль) та CuI (0,4 г, 2 ммоль). Після перемішування впродовж 20 годин при температурі 80 °C реакцію гасили за допомогою насиченого водного розчину NaHCO₃ та екстрагували EtOAc. Органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску з одержанням твердої речовини блідо-жовтого кольору. (2,2 г, 92 %-ий вихід).

UPLC Rt_{M1}=0,64 хвил.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 6,74 (м, 2H), 4,53 (с, 2H), 3,79 (с, 3H).

b) 5-Фтор-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он

15 Розчин 5-фтор-6-метокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону (2,0 г, 10 ммоль) у ДХМ (50 мл) обробляли при температурі 0 °C трибромідом бору (9,6 мл, 101 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 17 годин, потім охолоджували до температури 0 °C та гасили метанолом. Суміш концентрували при зниженому тиску, та залишок обробляли EtOAc та промивали насиченим водним розчином NaHCO₃. Органічний шар промивали 10 % водним розчином Na₂S₂O₄, сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Зазначену у заголовку сполуку отримували після проведення флеш

хроматографії на силікагелі (гексан/EtOAc, від 100:0 до 60:40) у вигляді твердої речовини коричневого кольору (780 мг, 42 %-ий вихід).

UPLC R_{tM1} =0,49 хвил.; ESIMS: 228 [(M+HCOO)].

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 11,00 (с, 1H), 6,65 (д, 1H), 6,45 (т, 1H), 4,50 (с, 2H).

5 с) 5-Фтор-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ол

Розчин 5-фтор-6-гідрокси-4H-бензо[1,4]оксазин-3-ону (780 мг, 4,2 ммоль) у ТГФ (10 мл) обробляли BH_3 -ТГФ (1М у ТГФ, 12,8 мл, 12,8 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 17 годин, потім охолоджували до температури 0 °C та гасили метанолом (30 мл). Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням масла коричневого кольору (720 мг, кількісний вихід).

UPLC R_{tM1} =0,54 хвил.; ESIMS: 170 [(M+H) $^+$].

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 8,95 (с, 1H), 6,45 (д, 1H), 6,00 (т, 1H), 4,09 (м, 2H), 3,45 (м, 2H).

15 d) трет-Бутиловий ефір (S)-3-(5-фтор-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси)-піролідін-1-карбонової кислоти

Розчин трифенілфосфіну (1,5 г, 5,7 ммоль) у ТГФ (20 мл) обробляли при температурі 0 °C DEAD (0,900 мл, 5,69). Розчин помаранчевого кольору перемішували впродовж 10 хвил. при кімнатній температурі, потім додавали 5-фтор-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ол (740 мг, 4,37 ммоль) та (R)-трет-бутил 3-гідроксипіролідін-1-карбоксилат (1065 мг, 5,69 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 19 годин при температурі 60 °C та потім концентрували при зниженому тиску. Зазначену у заголовку сполуку отримували після проведення флеш хроматографії на силікагелі (гексан/EtOAc, від 100:0 до 70:30) у вигляді безбарвного масла (1,1 г, 74 %-ий вихід).

UPLC R_{tM1} =1,07 хвил.; ESIMS: 339 [(M+H) $^+$]

25 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 6,45 (д, 1H), 6,00 (т, 1H), 5,42 (br.s, 1H), 4,25-4,41 (м, 1H), 4,19 (т, 2H), 3,38-3,66 (м, 6H), 2,00-2,18 (м, 2H), 1,46 (д, 9H)

е) трет-Бутиловий ефір (S)-3-[5-фтор-4-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідін-1-карбонової кислоти

Суміш трет-бутилового ефіру (S)-3-(5-фтор-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси)-піролідін-1-карбонової кислоти (100 мг, 0,296 ммоль), 5-бром-2-метокси-3-метилпіридину (CAS реєстр 760207-87-2, 179 мг, 0,887 ммоль), RuPhos (6,90 мг, 0,015 ммоль), NaOtBu (85 мг, 0,887 ммоль) та (2-дициклогексилфосфіно-2',6'-діізопропіл-1,1'-біфеніл)(2-(2-аміноетил)феніл)паладію(II) (12,07 мг, 0,015 ммоль) у діоксані (2 мл) дегазували за допомогою аргону, потім герметично закривали, та реакційну суміш перемішували при температурі 100 °C впродовж 23 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш фільтрували через hyflo , промивали EtOAc та фільтрати промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 . Органічний шар сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували, та зазначену у заголовку сполуку отримували після проведення флеш хроматографії на силікагелі (гексан/EtOAc, від 100:0 до 70:30) у вигляді масла жовтого кольору (123 мг, 63 %-ий вихід).

40 UPLC R_{tM1} =1,29 хвил.; ESIMS: 460 [(M+H) $^+$].

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 7,75 (д, 1H), 7,45 (д, 1H), 6,55 (т, 1H), 6,35 (д, 1H), 4,75 (м, 1H), 4,15 (т, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,60 (т, 2H), 3,38-3,66 (м, 4H), 2,12 (с, 3H), 2,00-2,18 (м, 2H), 1,46 (д, 9H).

45 f) 5-Фтор-4-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-6-((S)-піролідін-3-ілокси)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин

Розчин трет-бутилового ефіру (S)-3-[5-фтор-4-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідін-1-карбонової кислоти (123 мг, 0,185 ммоль) у ДХМ (2 мл) обробляли сумішшю 4н HCl/діоксан (0,046 мл, 0,185 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 днів, потім концентрували при зниженому тиску з одержанням темного масла (100 мг, 79 %-ий вихід).

UPLC R_{tM1} =0,73 хвил.; ESIMS: 360 [(M+H) $^+$].

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 7,75 (д, 1H), 7,45 (д, 1H), 6,80 (м, 1H), 6,75 (м, 1H), 5,20 (м, 1H), 4,15 (т, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,60 (т, 2H), 3,38-3,66 (м, 4H), 2,12 (с, 3H), 2,00-2,18 (м, 2H).

55 g) (1,1-діоксогексагідро-1лямбда*6*-тіопіран-4-іл)-{(S)-3-[5-фтор-4-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідін-1-іл}-метанон

Розчин 1,1-діоксогексагідро-1лямбда*6*-тіопіран-4-карбонової кислоти (CAS реєстр 64096-87-3) (33,9 мг, 0,15 ммоль) у ДХМ (2 мл) обробляли при кімнатній температурі Et_3N (0,061 мл, 0,440 ммоль) та HATU (55,7 мг, 0,147 ммоль). Отриманий розчин помаранчевого кольору перемішували при кімнатній температурі впродовж 20 хвил., потім додавали розчин 5-фтор-4-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-6-((S)-піролідін-3-ілокси)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазину

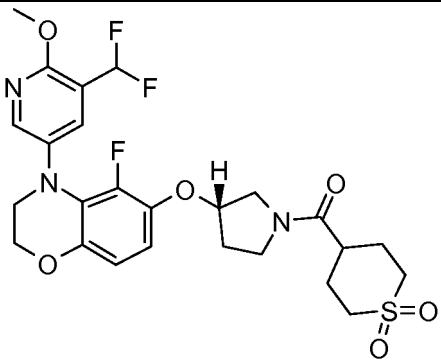
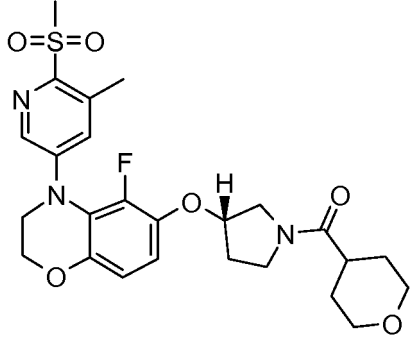
(100 мг, 0,147 ммоль) у ДХМ (2 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1,5 годин, потім розводили EtOAc та промивали насиченим водним розчином NaHCO₃. Органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували, та зазначену у заголовку сполуку отримували після преп. ОФ-ВЕРХ (SunFire C18 колонка OBD 5 мм 30×100 мм, градієнт від 25 % до 45 % ACN впродовж 16 хвил.). Фракції ліофілізували та фільтрували через картридж PL-HCO₃ MP SPE з одержанням твердої речовини коричневого кольору (54 мг, 71 %-ий вихід).

UPLC Rt_{M1}=0,94 хвил.; ESIMS: 520 [(M+H)⁺].

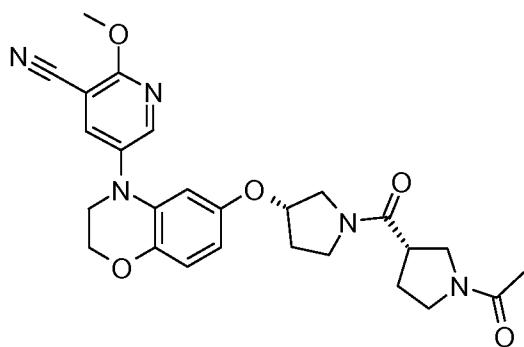
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,75 (д, 1H), 7,45 (д, 1H), 6,55 (т, 1H), 6,35 (д, 1H), 4,75 (м, 1H), 4,15 (т, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,59-3,79 (м, 3H), 3,41-3,56 (м, 2H), 3,21-3,39 (м, 1H), 2,98-3,21 (м, 4H), 2,67-2,83 (м, 1H), 1,84-2,20 (м, 9H).

Приклади I2-I3: Сполуки, представлені у таблиці 9, були отримані за способом, аналогічним тому, який використовувався у прикладі I1.

Таблиця 9

Приклад	Сполука/Умови реакції	ВЕРХ Rt [хвил.] (спосіб)	МС [m/z; (M+1) ⁺]
I2	 <p>{{(S)-3-[4-(5-Дифторметил-6-метоксипіридин-3-іл)-5-фтор-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-(1,1-діоксогексагідро-1лямбда*6*-тіопіран-4-іл)-метанон Умови амінування за Бухвальдом: CA11 Умови амідного зв'язування: CB3 Умова введення бічного ланцюгу: CC4 Використовувані попередники: IA6, CAS 1254123-51-7/127423-61-4,/64096-87-3</p>	0,97 (M2)	556
I3	 <p>{{(S)-3-[5-Фтор-4-(6-метансульфоніл-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-(тетрагідропіран-4-іл)-метанон Умови амінування за Бухвальдом: CA11 Умови амідного зв'язування: CB3 Умова введення бічного ланцюгу: Використовувані попередники: IA1, CAS 127423-61-4/Ацилхлорид 40191-32-0</p>	0,85 (M2)	520

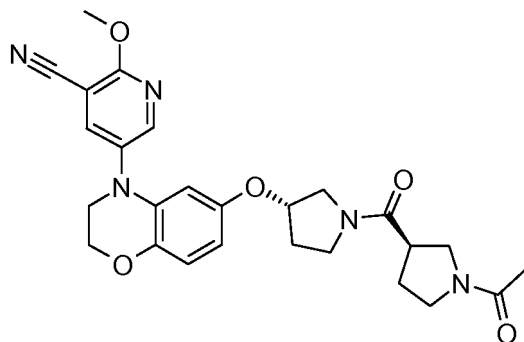
Приклад J: 5-{6-[(S)-1-((S)-1-Ацетил-піролідін-3-карбоніл)-піролідін-3-ілокси]-2,3-дигідробензо[1,4]-оксазин-4-іл}-2-метокси-нікотинонітрил



Розчин 2-метокси-5-{6-[(S)-1-((S)-піролідін-3-карбоніл)-піролідін-3-ілокси]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}-нікотинонітрилу (приклад D39; 23 мг, 0,051 ммоль) у ДХМ (1 мл) обробляли Et₃N (0,014 мл, 10,4 мг, 0,102 ммоль). Розчин перемішували при кімнатній температурі впродовж 10 хвил., потім додавали ацетил хлорид (0,0044 мл, 4,87 мг, 0,061 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1,5 годин. Додавали ще 2 екв. Et₃N (0,014 мл, 10,4 мг, 0,102 ммоль) та 1 екв. ацетил хлориду ((0,0037 мл, 4,06 мг, 0,051 ммоль), перемішування продовжували при кімнатній температурі впродовж 1,5 годин. Реакційну суміш розводили ДХМ та насиченим водним розчином NaHCO₃, потім пропускали через розділювач фаз, водний шар два рази екстрагували ДХМ, об'єднані органічні шари концентрували з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді масла жовтого кольору, яку очищували за допомогою преп. ОФ-ВЕРХ (колонка SunFire C18, 10-85 % ACN в 20 хвил.). Фракції екстрагували сумішшю ДХМ/NaHCO₃, сушили над MgSO₄, концентрували та ліофілізували з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді піни жовтого кольору (14 мг, 53 %-ий вихід).

ВЕРХ Rt_{M10}=2,55 хвил.; ESIMS: 492 [(M+H)⁺].

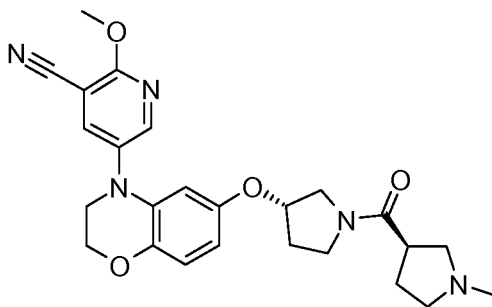
Приклад K: 5-{6-[(S)-1-((R)-1-Ацетил-піролідін-3-карбоніл)-піролідін-3-ілокси]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}-2-метокси-нікотинонітрил



Даний приклад отримували по аналогії з прикладом J, виходячи з 2-метокси-5-{6-[(S)-1-((R)-піролідін-3-карбоніл)-піролідін-3-ілокси]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}-нікотинонітрилу (приклад D40).

ВЕРХ Rt_{M10}=2,55 хвил.; ESIMS: 492 [(M+H)⁺].

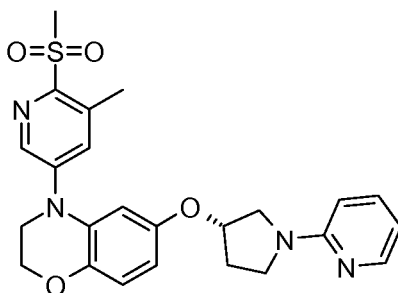
Приклад L: 2-Метокси-5-{6-[(S)-1-((R)-1-метилпіролідін-3-карбоніл)-піролідін-3-ілокси]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}-нікотинонітрил



Розчин 2-метокси-5-{6-[(S)-1-((R)-піролідин-3-карбоніл)-піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}-нікотинонітрилу (приклад D40, 26 мг, 0,058 ммоль) у MeOH (1 мл) обробляли 37 % водним розчином формальдегіду (0,043 мл, 46,9 мг, 0,578 ммоль) та оцтової кислоти (0,004 мл, 4,17 мг, 0,0069 ммоль). Розчин перемішували у атмосфері аргону при кімнатній температурі впродовж 45 хвил., потім додавали NaBH₃CN (5,65 мг 90 %-го твердої речовини, 0,081 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 45 хвил., розводили ДХМ та насиченим водним розчином NaHCO₃. Водний шар два рази знову екстрагували ДХМ, об'єднані органічні шари сушили над MgSO₄ та концентрували з одержанням сирови зазначеної у заголовку сполуки, яку очищали за допомогою преп. ОФ-ВЕРХ (колонка SunFire C18, градієнт 5-75 % ACN в 20 хвил.). Фракції екстрагували сумішшю ДХМ/насичений водний розчин NaHCO₃, сушили над MgSO₄, концентрували та ліофілізували з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді білих кристалів жовтого кольору (20 мг, 72 %-ий вихід).

ВЕРХ Rt_{M11}=2,24 хвил.; ESIMS: 464 [(M+H)⁺].

Приклад М; 4-(6-метансульфоніл-5-метилпіридин-3-іл)-6-((S)-1-піридин-2-ілпіролідин-3-ілокси)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин

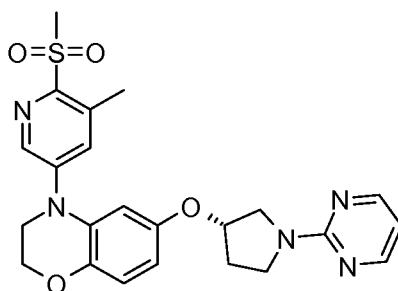


Розчин 4-(6-метансульфоніл-5-метилпіридин-3-іл)-6-((S)-1-піридин-2-ілпіролідин-3-ілокси)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазину (отриманого, як описано у прикладі В1; 60 мг, 0,154 ммоль), 2-хлорпіридину (CAS 109-09-1, 0,017 мл, 21,0 мг, 0,185 ммоль), XPhos (8,81 мг, 0,018 ммоль) та Cs₂CO₃ (125 мг, 0,385 ммоль) у діоксані (1 мл) дегазували за допомогою аргону, потім додавали Pd₂(dba)₃ (7,05 мг, 0,0077 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при температурі 80 °С впродовж 6 годин, додавали XPhos (8,81 мг, 0,018 ммоль), суміш знову дегазували за допомогою аргону та додавали Pd₂(dba)₃ (7,05 мг, 0,0077 ммоль). Перемішування продовжували протягом ночі при температурі 80 °С. Суміш фільтрували через целіт та концентрували з одержанням зазначеної у заголовку сполуки, яку очищали за допомогою NP-ВЕРХ (колонка Grace Grom Saphir 65 Si, градієнт гептан:EtOAc:MeOH від 68:30:2 до 0:65:35 впродовж 12 хвил.), вихід 32 мг (45 %).

ВЕРХ Rt_{M1}=0,72 хвил.; ESIMS: 467 [(M+H)⁺]

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,32 (д, 1H), 8,14-8,12 (м, 1H), 7,49-7,39 (м, 2H), 6,86 (д, 1H), 6,61 (д, 1H), 6,57-6,46 (м, 2H), 6,37 (д, 1H), 4,92-4,85 (м, 1H), 4,26-4,24 (м, 2H), 3,76-3,74 (м, 2H), 3,71 (д, 2H), 3,63-3,55 (м, 2H), 3,32 (с, 3H), 2,67 (с, 3H), 2,35-2,27 (м, 1H), 2,26-2,15 (м, 1H).

Приклад N; 4-(6-метансульфоніл-5-метилпіридин-3-іл)-6-((S)-1-піримідин-2-ілпіролідин-3-ілокси)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин

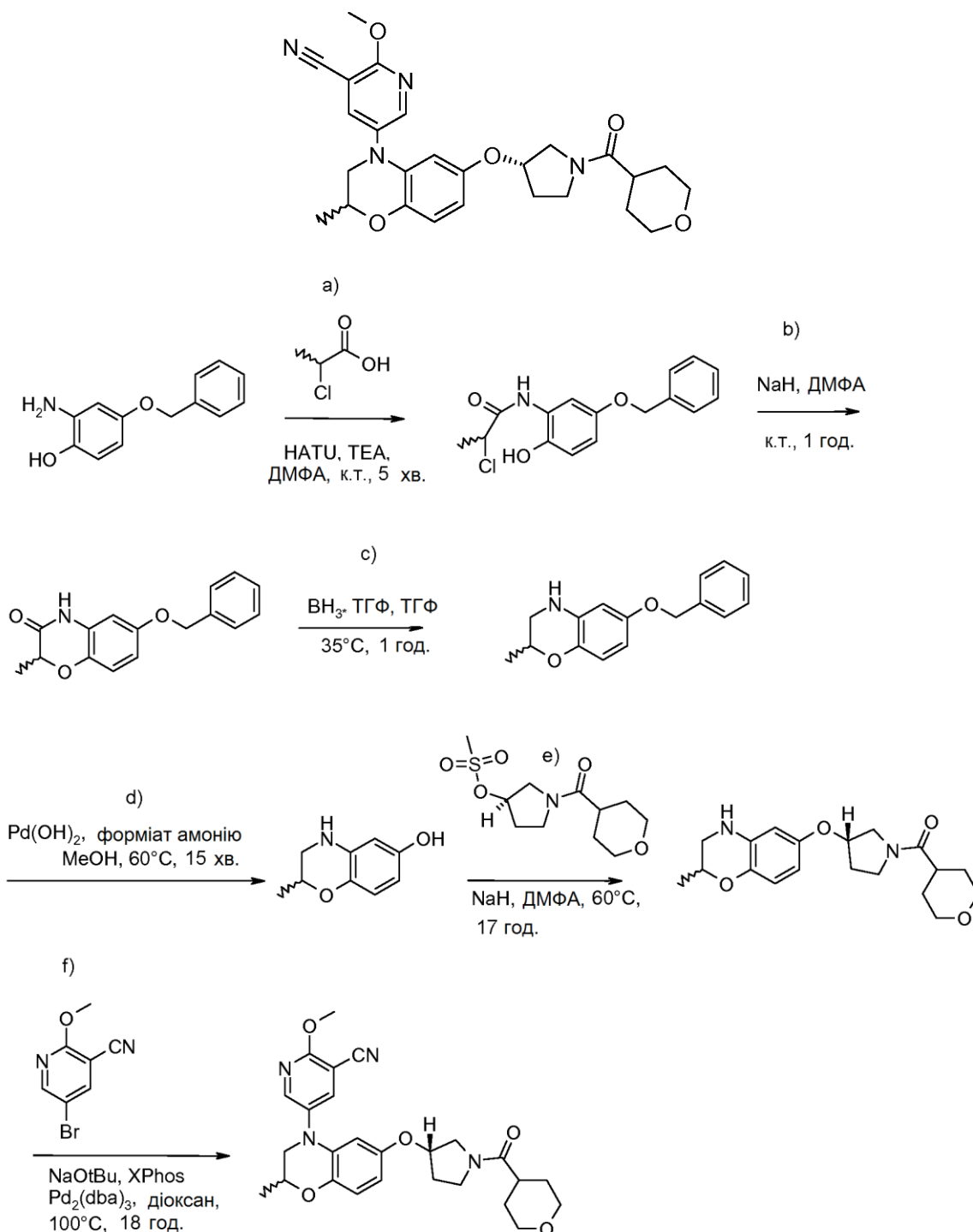


Розчин 4-(6-метансульфоніл-5-метилпіридин-3-іл)-6-((S)-1-піридин-2-ілпіролідин-3-ілокси)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазину (отриманого, як описано у прикладі В1; 60 мг, 0,154 ммоль), 2-хлорпіримідину (CAS 1722-12-9, 24,7 мг, 0,216 ммоль) та DIPEA (0,054 мл, 39,8 мг, 0,308 ммоль) у ACN (1 мл) нагрівали при температурі 140 °С впродовж 30 хвил. у мікрохвильовому реакторі. Продукт екстрагували насиченим водним розчином NaHCO₃ та EtOAc, фільтрували та концентрували з одержанням зазначеної у заголовку сполуки, яку очищали за допомогою преп. NP-ВЕРХ (колонка Grace Grom Saphir 65 Si, градієнт гептан:EtOAc:MeOH від 68:30:2 до 0:65:35 впродовж 12 хвил.), вихід 45 мг (63 %).

ВЕРХ Rt_{M1}=0,97 хвил.; ESIMS: 468 [(M+H)⁺]

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,37-8,26 (м, 3H), 7,44 (д, 1H), 6,87 (д, 1H), 6,62 (д, 1H), 6,56-6,46 (м, 2H), 4,92-4,84 (м, 1H), 4,27-4,25 (м, 2H), 3,90-3,63 (м, 6H), 3,33 (с, 3H), 2,69 (с, 3H), 2,37-2,13 (м, 2H).

Приклад О1: 2-Метокси-5-{2-метил-6-[(S)-1-(тетрагідропіран-4-карбоніл)-піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}-нікотинонітрил



а) N-(5-Бензилокси-2-гідрокси-феніл)-2-хлор-пропіонамід

Розчин 2-хлор-пропіонової кислоти (CAS реєстр 598-78-7) (0,914 мл, 7,53 ммоль) у ДМФА (20 мл) обробляли Et_3N (1,259 мл, 9,03 ммоль) та HATU (3,05 г, 8,03 ммоль). Отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хвил., потім додавали 2-аміно-4-бензилокси-фенол (CAS реєстр 102580-07-4) (1,08 г, 5,02 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 5 хвил., розводили EtOAc та концентрували. Зазначену у заголовку сполуку отримували після проведення флеш хроматографії на силікагелі

(циклогексан/EtOAc, від 100:0 до 50:50) у вигляді твердої речовини помаранчевого кольору (617 мг, 40 %-ий вихід).

UPLC R_{tM14} =1,32 хвил.; ESIMS: 306 [(M+H)⁺].

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,50 (д, 1H), 7,70 (ушир.с, 1H), 7,45 (м, 5H), 6,80 (д, 1H), 6,65 (дд, 1H), 5,00 (с, 2H), 2,65 (с, 3H).

б) 6-Бензилокси-2-метил-4H-бензо[1,4]оксазин-3-он

Сухий розчин N-(5-бензилокси-2-гідрокси-феніл)-2-хлор-пропіонамід (617 мг, 2,0 ммоль) у ДМФА (15 мл) обробляли при температурі 0 °С гібридом натрію 95 % (58,1 мг, 2,4 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 1 години реакційну суміш розводили ДХМ та промивали водою. Органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували, та зазначену у заголовку сполуку отримували після проведення флеш хроматографії на силікагелі (циклогексан/EtOAc, від 100:0 до 80:20) у вигляді твердої речовини білого кольору (146 мг, 27 %-ий вихід).

UPLC R_{tM14} =1,30 хвил.; ESIMS: 270 [(M+H)⁺].

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,80 (с, 1H), 7,45 (м, 5H), 6,85 (д, 1H), 6,65 (м, 2H), 5,00 (с, 2H), 4,55 (кв, 1H), 1,45 (д, 3H).

с) 6-Бензилокси-2-метил-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин

Розчин 6-бензилокси-2-метил-4H-бензо[1,4]оксазин-3-ону (146 мг, 0,54 ммоль) у ТГФ (4 мл) обробляли при температурі 0 °С BH₃-ТГФ (1М у ТГФ, 0,813 мл, 0,813 ммоль). Після перемішування при температурі 35 °С впродовж 1 години реакційну суміш охолоджували до температури 0 °С, гасили водою (0,5 мл) та 4н водним розчином NaOH (0,5 мл) та потім розводили EtOAc. Органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували, та зазначену у заголовку сполуку отримували у вигляді твердої речовини білого кольору (125 мг, 90 %-ий вихід).

UPLC R_{tM14} =1,40 хвил.; ESIMS: 256 [(M+H)⁺].

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,45 (м, 5H), 6,50 (д, 1H), 6,20 (д, 1H), 6,10 (дд, 1H), 5,35 (с, 1H), 4,90 (с, 2H), 4,00 (м, 1H), 3,25 (м, 1H), 2,90 (м, 1H), 1,35 (д, 3H).

д) 2-Метил-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ол

Розчин 6-бензилокси-2-метил-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазину (124 мг, 0,486 ммоль) у MeOH (10 мл) обробляли при кімнатній температурі форміатом амонію (276 мг, 4,37 ммоль) та Pd(OH)₂ (68,2 мг, 0,486 ммоль). Реакційну суміш перемішували при температурі 60 °С впродовж 15 хвил. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш фільтрували через hyflo, промивали ДХМ та MeOH, та потім фільтрати концентрували. Зазначену у заголовку сполуку отримували після проведення флеш хроматографії на силікагелі (ДХМ/MeOH, від 100:0 до 90:10) у вигляді твердої речовини коричневого кольору. (69,4 мг, 87 %-ий вихід).

UPLC R_{tM14} =0,56 хвил.; ESIMS: 166 [(M+H)⁺].

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,50 (с, 1H), 6,45 (д, 1H), 6,00 (д, 1H), 5,85 (дд, 1H), 5,25 (с, 1H), 4,00 (м, 1H), 3,25 (м, 1H), 2,90 (м, 1H), 1,35 (д, 3H).

е) [(S)-3-(2-Метил-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси)-піролідін-1-іл]-(тетрагідропіран-4-іл)-метанон

Сухий розчин 2-метил-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-олу (69 мг, 0,42 ммоль) та (R)-1-(тетрагідро-2H-піран-4-карбоніл)піролідін-3-іл метансульфонату (проміжна сполука С1, 209 мг, 0,75 ммоль) у ДМФА (1,4 мл) обробляли гібридом натрію, 60 %-ий у мінеральному маслі (15,8 мг, 0,63 ммоль), та реакційну суміш перемішували при температурі 50 °С впродовж 18 годин. Реакційну суміш розводили EtOAc та промивали насиченим водним розчином NaHCO₃. Органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували, та зазначену у заголовку сполуку отримували після проведення флеш хроматографії на силікагелі (ДХМ/MeOH, від 100:0 до 95:5) у вигляді твердої липкої речовини червоно-помаранчевого кольору (128 мг, 88 %-ий вихід).

UPLC R_{tM14} =1,01 хвил.; ESIMS: 347 [(M+H)⁺].

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 6,50 (д, 1H), 6,25 (д, 1H), 6,00 (д, 1H), 6,05 (м, 1H), 5,65 (м, 2H), 5,35 (д, 2H), 4,45 (д, 2H), 3,00-4,00 (м, 6H), 2,00-2,40 (м, 4H), 1,5 (м, 4H)

ф) 2-Метокси-5-{2-метил-6-[(S)-1-(тетрагідропіран-4-карбоніл)-піролідін-3-ілокси]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}-нікотинонітрил

Суміш (S)-(3-(2-метил-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ілокси)піролідін-1-іл)(тетрагідро-2H-піран-4-іл)метанону (128 мг, 0,369 ммоль), 5-бром-2-метоксинікотинонітрилу (CAS реєстр 941294-54-8, 1A12), (94 мг, 0,443 ммоль), XPhos (8,81 мг, 0,018 ммоль), NaOtBu (53,3 мг, 0,554 ммоль) та Pd₂(dba)₃ (16,92 мг, 0,018 ммоль) у толуолі (2,5 мл) дегазували за допомогою аргону. Реакційну суміш перемішували при температурі 80 °С впродовж 20 хвил. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш фільтрували через hyflo,

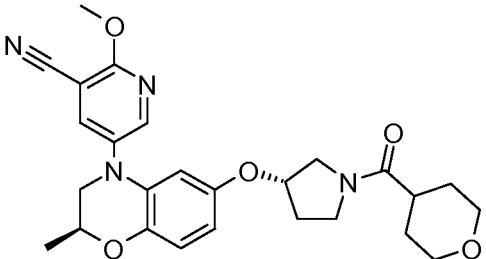
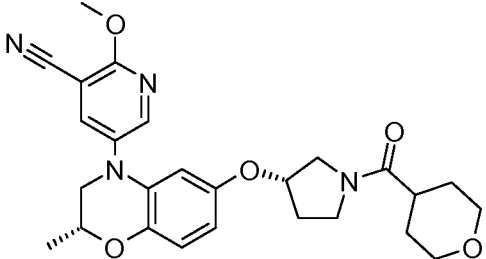
промивали EtOAc та фільтрати промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 . Органічний шар сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували. Зазначену у заголовку сполуку отримували після преп. ОФ-ВЕРХ (SunFire C18 колонка OBD 5 мм 30×100 мм, градієнт від 32 % до 67 % ACN впродовж 15 хвил.). Фракції ліофілізували та фільтрували через картридж PL-HCO₃ MP SPE з одержанням твердої речовини коричневого кольору (39,1 мг, 22 %-ий вихід).

UPLC R_{tM14} =1,10 хвил.; ESIMS: 479 [(M+H)⁺].

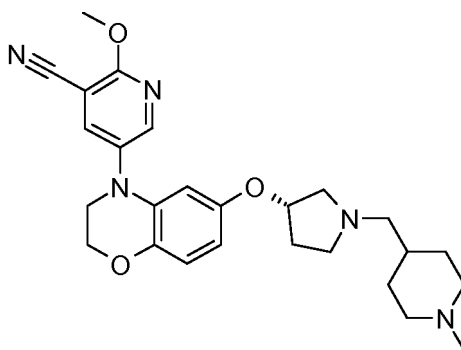
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 394 К): δ 8,40-8,30 (м, 1H), 8,10-8,00 (м, 1H), 6,75 (д, 1H), 6,35 (м, 1H), 6,15 (м, 1H), 4,75 (м, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,85 (м, 1H), 3,75-3,00 (м, 5H), 2,65 (м, 1H), 2,00 (м, 1H), 1,65 (м, 2H), 1,44 (д, 3H).

Приклади О2-О3: Сполуки, представлені у таблиці 10, були отримані шляхом хроматографічного розділення діастереомерів.

Таблиця 10

Приклад	Сполука/Умови реакції	ВЕРХ Rt [хвил.] (спосіб)	МС [m/z; (M+1) ⁺]
О2	 <p>Пік 1 розділення діастереомерів 2-Метокси-5-((S)-2-метил-6-((S)-1-(тетрагідропіран-4-карбоніл)-піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл)-нікотинонітрил Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB6 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: IO, IA12, CAS 104706-47-0/ ацилхлорид 40191-32-0 Хроматографічне розділення діастереомерів: CD11</p>	19,89 (M15)	
О3	 <p>Пік 2 розділення діастереомерів 2-Метокси-5-((R)-2-метил-6-((S)-1-(тетрагідропіран-4-карбоніл)-піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл)-нікотинонітрил Умови амінування за Бухвальдом: CA6 Умови амідного зв'язування: CB6 Умова введення бічного ланцюгу: CC2 Використовувані попередники: IO, IA12, CAS 104706-47-0/ Ацилхлорид 40191-32-0 Хроматографічне розділення діастереомерів: CD11</p>	27,33 (M15)	

Приклад Р: 2-Метокси-5-6-((S)-1-(1-метил-піперидин-4-ілметил)-піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл)-нікотинонітрил



а) (S)-трет-бутил 4-(((3-(4-(5-ціано-6-метоксипіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-6-ілокси)піролідін-1-іл)метил)піперидин-1-карбоксилат

Розчин 2-метокси-5-[6-((S)-піролідін-3-ілокси)-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл]-нікотинонітрилу (дивись аналог В1, с), 95 мг, 0,270 ммоль) у DCE (4,5 мл) обробляли трет-бутил 4-формилпіперидин-1-карбоксилатом (60 мг, 0,281 ммоль). Після перемішування впродовж 2 днів при кімнатній температурі реакційну суміш розводили ДХМ та насиченим водним розчином NaHCO_3 . Органічний шар сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували, та зазначену у заголовку сполуку отримували після проведення флеш хроматографії на силікагелі (циклогексан/ EtOAc , від 100:0 до 0:100), вихід 66 мг, (40 %).

UPLC R_{tM1} =1,66 хвил.; ESIMS: 550 $[(M+H)^+]$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 8,35 (д, 1H), 7,75 (д, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,85 (д, 1H), 6,35 (дд, 1H), 6,10 (д, 1H), 4,65 (м, 1H), 4,45 (м, 2H), 3,60 (м, 2H), 2,75-2,15 (м, 4H), 1,50 (с, 9H).

б) (S)-2-метокси-5-(6-(1-(піперидин-4-ілметил)піролідін-3-ілокси)-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-4(3Н)-іл)нікотинонітрил

Розчин (S)-трет-бутил 4-(((3-(4-(5-ціано-6-метоксипіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-6-ілокси)піролідін-1-іл)метил)піперидин-1-карбоксилату) (66 мг, 0,120 ммоль) у ДХМ (2 мл) обробляли ТФОК (0,093 мл, 1,20 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 17 годин, потім гасили насиченим водним розчином Na_2CO_3 та екстрагували ДХМ. Органічний шар сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували при зниженому тиску з одержанням зазначеного у заголовку продукту (36 мг, 67 %-ий вихід).

UPLC R_{tM1} =1,03 хвил.; ESIMS: 450 $[(M+H)^+]$.

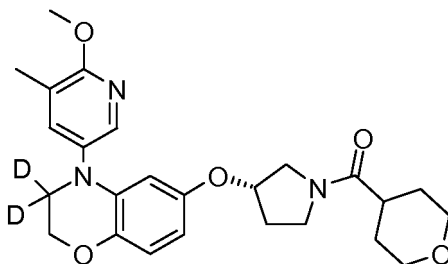
^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 8,35 (д, 1H), 7,80 (д, 1H), 7,25 (с, 1H), 6,80 (д, 1H), 6,25 (м, 1H), 6,15 (д, 1H), 4,65 (м, 1H), 4,45 (м, 2H), 3,60 (м, 2H), 2,75-2,15 (м, 4H).

в) (S)-2-метокси-5-(6-(1-((1-метилпіперидин-4-іл)метил)піролідін-3-ілокси)-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-4(3Н)-іл)нікотинонітрил

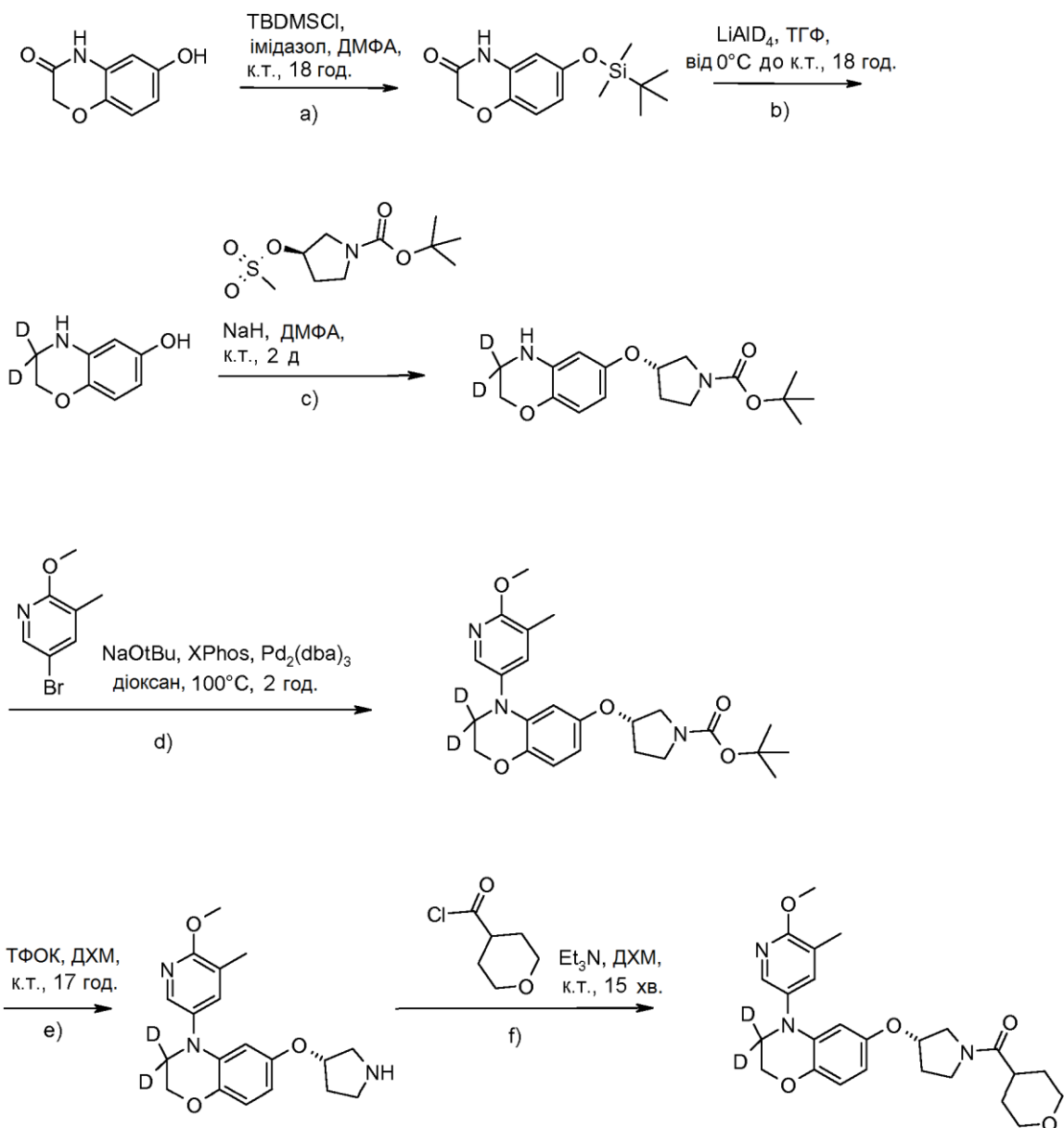
Розчин (S)-2-метокси-5-(6-(1-(піперидин-4-ілметил)піролідін-3-ілокси)-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-4(3Н)-іл)нікотинонітрилу (36 мг, 0,080 ммоль) у DCE (2 мл) обробляли 37 %-им водним розчином формальдегіду (8,94 мкл, 0,120 ммоль). Розчин перемішували у атмосфері аргону при кімнатній температурі впродовж 15 хвил., потім додавали NaBH_3CN (50,9 мг, 0,240 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хвил., розводили ДХМ та насиченим водним розчином NaHCO_3 . Органічний шар сушили над Na_2SO_4 та концентрували. Зазначену у заголовку сполуку отримували після очищення за допомогою преп. ОФ-ВЕРХ (колонка SunFire C18, градієнт 15-50 % ACN за 15 хвил.). Фракції екстрагували сумішшю ДХМ/насичений водний розчин NaHCO_3 , сушили над Na_2SO_4 , концентрували та ліофілізували з одержанням зазначеної у заголовку сполуки (18 мг, 48 %-ий вихід).

UPLC R_{tM1} =1,04 хвил.; ESIMS: 464 $[(M+H)^+]$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,35 (д, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,45 (с, 1H), 6,75 (д, 1H), 6,35 (дд, 1H), 6,15 (д, 1H), 4,65 (м, 1H), 4,45 (м, 2H), 3,25 (м, 2H), 2,75-2,15 (м, 4H), 2,65 (с, 3H), 1,95 (м, 2H), 1,65 (м, 2H).



Приклад Q: {(S)-3-[4-(6-Метокси-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-(тетрагідропіран-4-іл)-метанон



5 а) 6-(трет-Бутил-диметил-силанілокси)-4H-бензо[1,4]оксазин-3-он

Розчин 6-гідрокси-2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-ону (CAS реєстр 53412-38-7) (1076 мг, 6,52 ммоль) у ДМФА (8 мл) обробляли при кімнатній температурі TBDMSCl (1080 мг, 7,17 ммоль) та імідазолом (532 мг, 7,82 ммоль). Після перемішування впродовж 18 годин при кімнатній температурі реакційну суміш розводили ДХМ та промивали водою. Органічний шар сушили над

10 Na₂SO₄, фільтрували, концентрували, та зазначену у заголовку сполуку отримували після

проведення флеш хроматографії на силікагелі (циклогексан/EtOAc, від 100:0 до 50:50) у вигляді твердої речовини білого кольору (1,18 г, 65 %-ий вихід).

UPLC $R_{tM2}=1,91$ хвил.; ESIMS: 280 $[(M+H)^+]$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,85 (ушир. с 1H), 7,35 (с, 1H), 6,85 (д, 1H), 6,45 (м, 1H), 6,30 (д, 1H), 4,50 (с, 2H), 1,00 (с, 9H), 0,25 (с, 6H).

б) 3,3-Дидейтеро-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ол

Розчин 6-(трет-бутил-диметил-силанілокси)-4H-бензо[1,4]оксазин-3-ону (8,34 г, 29,8 ммоль) у ТГФ (100 мл) обробляли при температурі 0 °С літіялюмінійдейтеридом (2,26 г, 59,7 ммоль). Після перемішування впродовж 18 годин при кімнатній температурі реакційну суміш додавали у холодний водний 1 М розчин солі Рошеля та екстрагували EtOAc. Органічний шар сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували, та зазначену у заголовку сполуку отримували після проведення флеш хроматографії на силікагелі (циклогексан/EtOAc, від 100:0 до 0:100) у вигляді твердої речовини білого кольору (1,40 г, 31 %-ий вихід).

UPLC $R_{tM9}=0,69$ хвил.; ESIMS: 154 $[(M+H)^+]$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 8,50 (s 1H), 6,45 (д, 1H), 6,00 (д, 1H), 5,85 (м, 1H), 5,15 (с, 1H), 4,00 (с, 2H).

с) трет-Бутиловий ефір (S)-3-(3,3-дидейтеро-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси)-піролідін-1-карбонової кислоти

Сухий розчин 3,3-дидейтеро-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-олу (1,44 г, 9,40 ммоль) та трет-бутилового ефіру (R)-3-метансульфонілокси-піролідін-1-карбонової кислоти (CAS реєстр 127423-61-4) (5,49 г, 20,68 ммоль) у ДМФА (10 мл) обробляли гідридом натрію, 60 %-ий у мінеральному маслі (0,752 г, 18,80 ммоль), та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 днів. Реакційну суміш розводили EtOAc та промивали насиченим водним розчином $NaHCO_3$. Органічний шар сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували та очищали за допомогою флеш хроматографії на силікагелі (циклогексан/EtOAc, від 100:0 до 0:100), з одержанням 4,12 г (кількісний вихід) зазначеної у заголовку сполуки.

UPLC $R_{tM1}=1,07$ хвил.; ESIMS: 323 $[(M+H)^+]$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 6,65 (м, 1H), 6,15 (м, 2H), 5,35 (м, 1H), 4,85 (м, 2H), 3,50 (м, 4H), 2,15 (м, 2H), 1,50 (с, 9H).

д) трет-Бутиловий ефір (S)-3-[4-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-3,3-дидейтеро-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідін-1-карбонової кислоти

Даний приклад отримували по аналогії з прикладом G1, е).

UPLC $R_{tM1}=2,00$ хвил.; ESIMS: 444 $[(M+H)^+]$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,95 (ушир.с, 1H), 7,45 (ушир.с, 1H), 6,80 (м, 1H), 6,25 (м, 1H), 4,75 (м, 1H), 4,35 (с, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,50 (м, 4H), 2,25 (м, 2H), 1,50 (с, 9H).

е) 4-(6-Метокси-5-метилпіридин-3-іл)-3,3-дидейтеро-6-((S)-піролідін-3-ілокси)-3,4-дигідро-2H-бензо-[1,4]оксазин

Даний приклад отримували по аналогії з прикладом G1, f).

UPLC $R_{tM1}=1,26$ хвил.; ESIMS: 342 $[(M+H)^+]$.

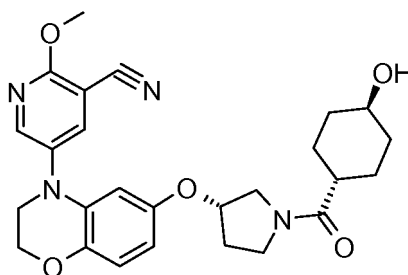
1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,95 (ушир.с, 1H), 7,45 (ушир.с, 1H), 6,80 (м, 1H), 6,25 (м, 1H), 4,75 (м, 1H), 4,35 (с, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,15 (м, 2H), 2,75 (м, 2H), 2,25 (м, 2H).

ф) {(S)-3-[4-(6-Метокси-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідін-1-іл}-(тетрагідропіран-4-іл)-метанон

Даний приклад отримували по аналогії з прикладом B1, d). UPLC $R_{tM1}=1,65$ хвил.; ESIMS: 456 $[(M+H)^+]$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$, 298 K): δ 8,45 (м, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,21 (т, 1H), 6,20 (т, 1H), 6,10 (с, 1H), 5,00 (д, 1H), 4,37 (т, 2H), 4,00 (м, 3H), 3,39-3,74 (м, 4H), 2,50 (м, 2H), 2,35 (с, 3H), 1,09-2,10 (м, 5H).

Приклад R: 5-{6-[(S)-1-(4-Гідрокси-циклогексанкарбоніл)-піролідін-3-ілокси]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}-2-метокси-нікотинонітрил

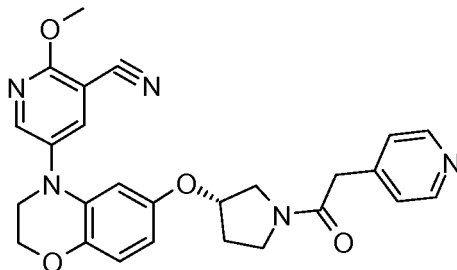


Даний приклад отримували по аналогії з прикладом J, виходячи з 2-метокси-5-{6-[(S)-1-((S)-піролідин-3-карбоніл)-піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}-нікотинонітрилу.

UPLC $R_{tM14}=0,91$ хвил.; ESIMS: 478 [(M+H)⁺].

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,43 (д, 1H), 8,28 (д, 1H), 6,73 (м, 1H), 6,34 (м, 1H), 6,08 (дд, 1H), 4,76 (д, 1H), 4,51 (м, 1H), 4,22 (с, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,20-3,71 (м, 9H), 1,09-2,10 (м, 10H).

Приклад S: 2-Метокси-5-{6-[(S)-1-(2-піридин-4-іл-ацетил)-піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}-нікотинонітрил



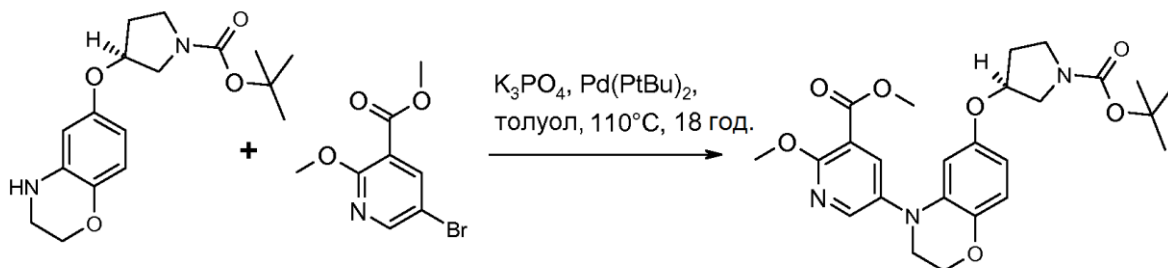
Даний приклад отримували по аналогії з прикладом J, виходячи з 2-метокси-5-{6-[(S)-1-((S)-піролідин-3-карбоніл)-піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}-нікотинонітрилу.

UPLC $R_{tM14}=0,82$ хвил.; ESIMS: 471 [(M+H)⁺].

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,45 (м, 3H), 8,29 (с, 1H), 7,21 (м, 2H), 6,74 (м, 1H), 6,33 (м, 1H), 6,10 (м, 1H), 4,87 (д, 1H), 4,22 (с, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,39-3,74 (м, 8H), 1,09-2,10 (м, 2H).

Приклад T: {(S)-3-[4-(5-Аміно-6-метоксипіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)-метанон

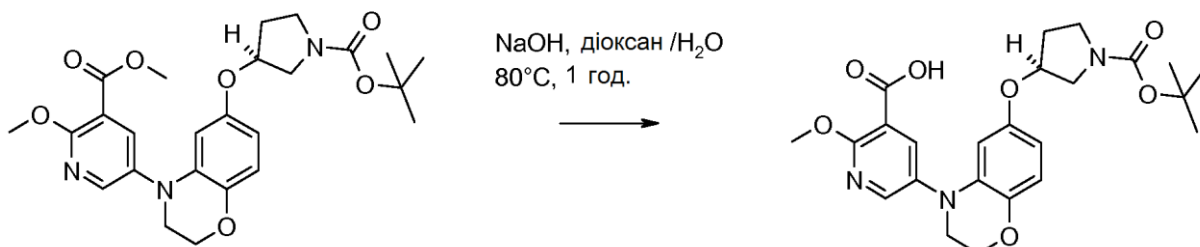
а) Метильовий ефір 5-[6-((S)-1-трет-бутоксикарбонілпіролідин-3-ілокси)-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл]-2-метокси-нікотинової кислоти



У атмосфері аргону до розчину трет-бутилового ефіру (S)-3-(3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси)-піролідин-1-карбонової кислоти (отриманого як описано на стадії а) прикладу B) (615 мг, 1,92 ммоль) та метилового ефіру 5-бром-2-метокси-нікотинової кислоти (IA 22, CAS реєстр 122433-41-4) (614 мг, 1,30 ммоль) у толуолі (6 мл) додавали K₃PO₄ (815 мг, 2,00 ммоль) та біс-(трет-бутилфосфін)паладій (29,4 мг, 0,06 ммоль). Реакційну суміш дегазували за допомогою аргону впродовж 15 хвил., потім перемішували при температурі 110 °C впродовж 18 годин, розводили EtOAc та промивали насиченим водним розчином NaHCO₃. Органічний шар сушили над MgSO₄ та концентрували з одержанням сирової зазначеної у заголовку сполуки, яку очищали за допомогою флеш хроматографії на силікагелі (гептан/EtOAc від 90:10 до 0:100) з одержанням смоли жовтого кольору (474 мг, 51 %-ий вихід).

UPLC $R_{tM2}=1,36$ хвил.; ESIMS: 486 [(M+H)⁺].

б) 5-[6-((S)-1-трет-Бутоксикарбонілпіролідин-3-ілокси)-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл]-2-метокси-нікотинова кислота



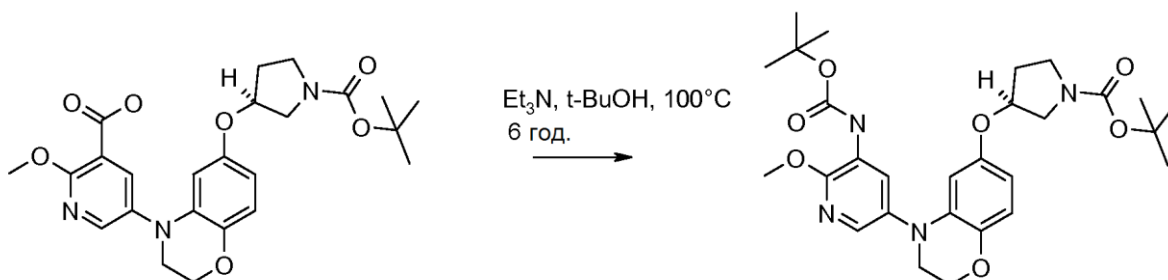
Розчин метилового ефіру 5-[6-((S)-1-трет-бутоксикарбонілпіролідин-3-ілокси)-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл]-2-метокси-нікотинової кислоти (483 мг, 0,99 ммоль) у діоксані (5 мл) обробляли розчином гранул гідроксиду натрію (119 мг, 2,98 ммоль) у воді (2 мл). Розчин

перемішували при температурі 80 °С впродовж 1 години. Реакційну суміш підкисляли до pH 3 за допомогою 1N водного розчину HCl та екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні фази сушили над MgSO₄ та концентрували з одержанням зазначеної у заголовку сполуки після проведення флеш хроматографії на силікагелі (гептан/EtOAc від 100:0 до 0:100, потім EtOAc/MeOH від 90:10 до 80:20) у вигляді твердої речовини (370 мг, 79 %-ий вихід).

UPLC Rt_{M6}=1,79 хвил.; ESIMS: 372 [(M+H-100)⁺]

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,22-8,48 (м, 2H), 6,82 (д, 1H), 6,33 (м, 1H), 6,21 (д, 1H), 4,60-4,76 (м, 1H), 4,27-4,41 (м, 2H), 4,15-4,27 (м, 3H), 3,62-3,77 (м, 2H), 3,31-3,58 (м, 5H), 1,85-2,19 (м, 2H), 1,34-1,56 (м, 9H)

с) трет-Бутиловий ефір (S)-3-[4-(5-трет-бутоксикарбоніламіно-6-метокси-піридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-карбонової кислоти

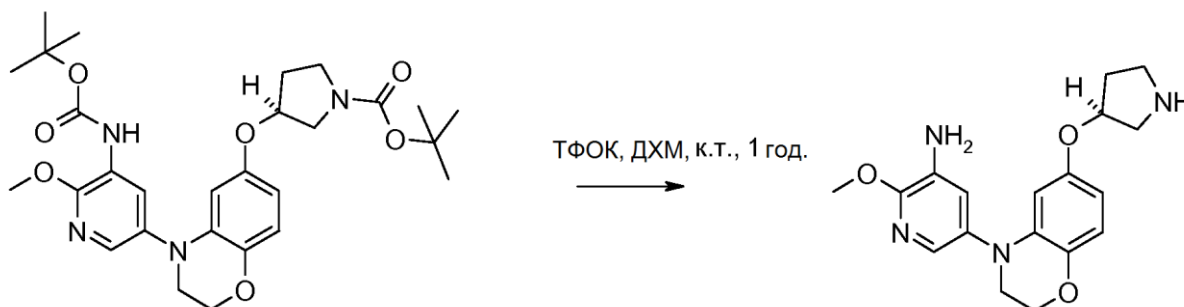


Розчин 5-[6-((S)-1-трет-бутоксикарбонілпіролідин-3-ілокси)-2,3-дигідро-бензо[1,4]оксазин-4-іл]-2-метокси-нікотинової кислоти (370 мг, 0,78 ммоль) та Et₃N (0,28 мл, 1,96 ммоль) у трет-БуОН (5 мл) обробляли DPPA (CAS реєстр 26386-88-9) (0,17 мл, 0,78 ммоль) та перемішували при температурі 100 °С впродовж 6 годин. Додавали ДХМ та насичений водний розчин NaHCO₃, органічний шар відділяли шляхом елюювання через розділюючий фази картридж та концентрували з одержанням зазначеної у заголовку сполуки після проведення флеш хроматографії на силікагелі (гептан/EtOAc від 100:0 до 50:50) у вигляді смоли рожевого кольору (114 мг, 24 %).

UPLC Rt_{M2}=1,36 хвил.; ESIMS: 486 [(M+H)⁺].

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,42 (ушир.с, 1H), 7,75 (д, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,78 (д, 1H), 6,15-6,41 (м, 1H), 4,71 (ушир.с, 1H), 4,23-4,39 (м, 2H), 4,09-4,22 (м, 3H), 3,62-3,75 (м, 2H), 3,31-3,58 (м, 4H), 1,86-2,26 (м, 2H), 1,40-1,60 (м, 18H).

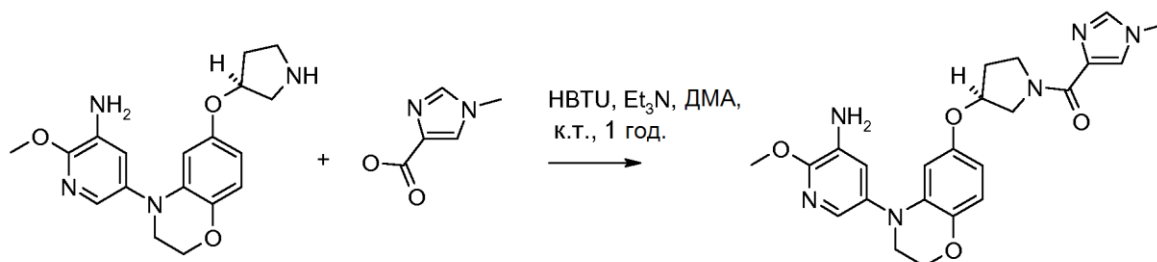
д) 2-Метокси-5-[6-((S)-піролідин-3-ілокси)-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл]-піридин-3-іламін



Розчин трет-бутилового ефіру (S)-3-[4-(5-трет-бутоксикарбоніламіно-6-метоксипіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-карбонової кислоти (130 мг, 0,24 ммоль) у ДХМ (2 мл) обробляли ТФОК (CAS реєстр 76-05-1) та перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Реакційну суміш концентрували з одержанням зазначеної у заголовку сполуки після елюювання з 2 г картриджа Isolute SCX-2 (елюент MeOH, потім 2M NH₃/MeOH) у вигляді смоли жовтого кольору (88 мг, кільк. сирий).

UPLC Rt_{M2}=1,25 хвил.; ESIMS: 343 [(M+H)⁺].

е) {(S)-3-[4-(5-Аміно-6-метоксипіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)-метанон

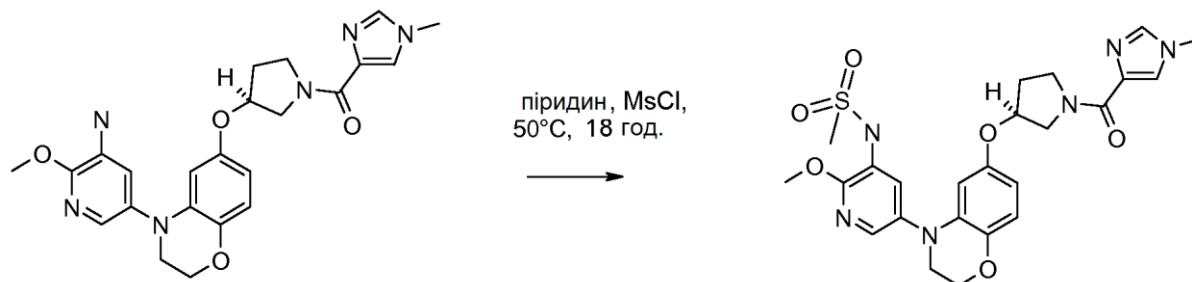


Розчин 1-метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (CAS реєстр 41716-18-1) (36,0 мг, 0,26 ммоль) та Et₃N (0,11 мл, 0,78 ммоль) у ДМФА (1 мл) обробляли HBTU (CAS реєстр 94790-37) (107 мг, 0,28 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 20 хвил. реакційну суміш охолоджували до температури 5 °C та додавали розчин 2-метокси-5-[6-((S)-піролідин-3-ілокси)-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл]-піридин-3-іламіну (88 мг, 0,26 ммоль) у ДМФА (3 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години, концентрували, та залишок обробляли ДХМ (10 мл), промивали насиченим водним розчином NaHCO₃ (5 мл), органічний шар відділяли шляхом елюювання через розділюючий фази картридж та концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш хроматографії на силікагелі (гептан/EtOAc від 100:0 до 0:100), об'єднані фракції концентрували, розчиняли у суміші трет-БуОН/H₂O та ліофілізували з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини (21 мг, 37 %-ий вихід).

UPLC Rt_{M2}=0,85 хвил.; ESIMS: 451 [(M+H)⁺].

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,64 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,65 (т, 1H), 6,93 (м, 1H), 6,70 (м, 1H), 6,20-6,34 (м, 1H), 6,15 (м, 1H), 4,81 (м, 1H), 4,19-4,31 (м, 2H), 3,90-4,05 (м, 4H), 3,55-3,83 (м, 8H), 2,04-2,28 (м, 2H).

Приклад U: N-(2-Метокси-5-[6-((S)-1-(1-метил-1H-імідазол-4-карбоніл)-піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл]-піридин-3-іл)-метансульфонамід

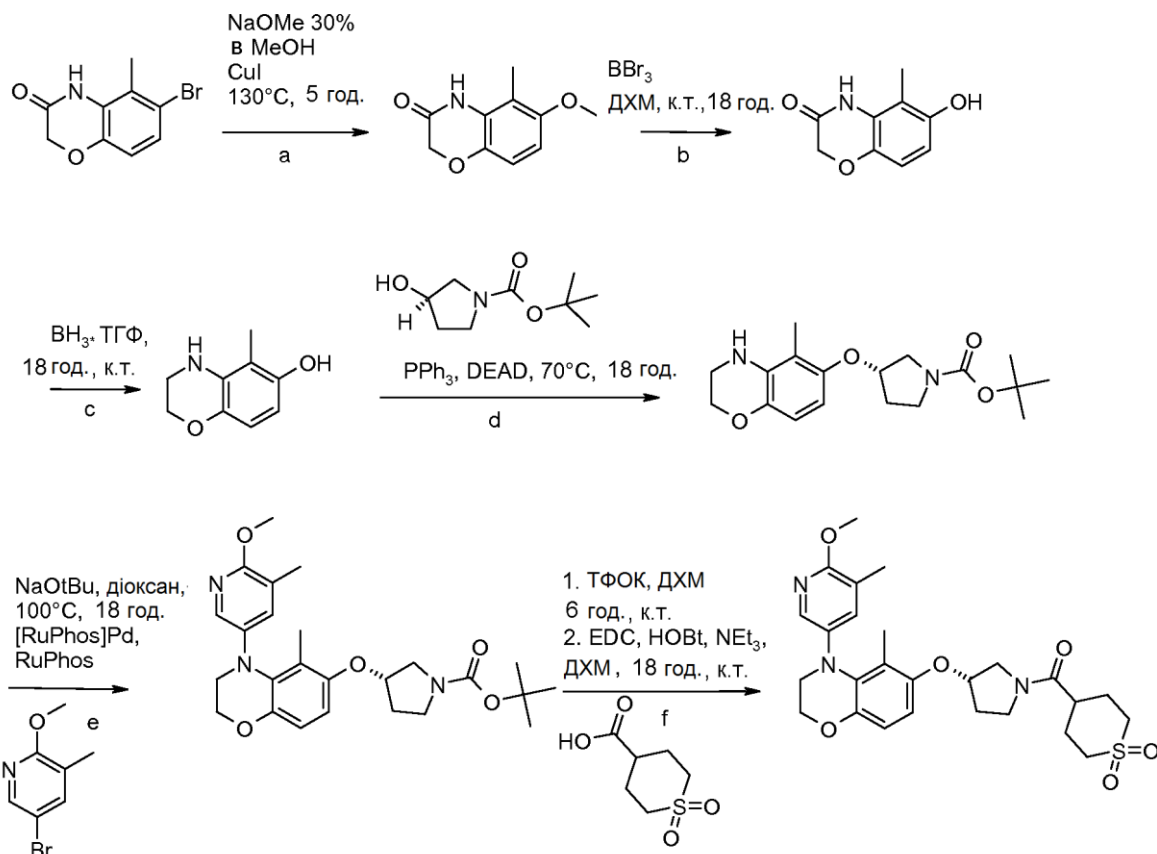


Розчин {(S)-3-[4-(5-аміно-6-метоксипіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]-оксазинілокси]-піролідин-1-іл}-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)-метанону (22,9 мг, 0,05 ммоль) у піридині (1 мл) обробляли метансульфонілхлоридом (CAS реєстр 124-63-0) (0,08 мл, 0,97 ммоль) та перемішували при температурі 50 °C впродовж 18 годин. Реакційну суміш розводили ДХМ та H₂O, органічний шар відділяли шляхом елюювання через розділюючий фази картридж та концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш хроматографії на силікагелі (гептан/EtOAc від 100:0 до 0:100, потім EtOAc/MeOH від 90:10 до 80:20), об'єднані фракції концентрували, розчиняли у трет-БуОН/H₂O та ліофілізували з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини (14 мг, 49 %).

UPLC Rt_{M2}=1,39 хвил.; ESIMS: 529 [(M+H)⁺].

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,87 (д, 1H), 7,41-7,76 (м, 3H), 6,73 (м, 1H), 6,02-6,44 (м, 2H), 4,14-4,39 (м, 2H), 3,87-4,12 (м, 5H), 3,55-3,84 (м, 8H), 2,85-3,08 (м, 3H), 1,75-2,40 (м, 2H).

Приклад V: (1,1-Діоксогексагідро-1лямбда*6*-тіопіран-4-іл)-{(S)-3-[4-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-5-метил-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-метанон



a) 6-Метокси-5-метил-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он

Розчин 6-бром-5-метил-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону (CAS реєстр 1154740-47-2) (1000 мг, 4,13 ммоль) та CuI (79 мг, 0,41 ммоль) у NaOMe 30 % у MeOH (8,1 мл) перемішували при температурі 130 °С впродовж 5 годин. Суміш помаранчевого/коричневого кольору охолоджували до кімнатної температури, розводили EtOAc та промивали насиченим водним розчином NaHCO₃. Об'єднані органічні шари сушили над MgSO₄ та концентрували з одержанням твердої речовини помаранчевого кольору. Розтирання у циклогексані приводило до одержання зазначеної у заголовку сполуки у вигляді твердої речовини рожевого кольору (647 мг, 70 %-ий вихід).

ВЕРХ Rt_{M1}=0,73 хвил.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,21 (с, 1H), 6,76 (д, 1H), 6,53 (д, 1H), 4,42 (с, 2H), 3,71 (с, 3H), 2,05 (с, 3H).

b) 6-Гідрокси-5-метил-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он

Суспензію 6-метокси-5-метил-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону (647 мг, 3,35 ммоль) у ДХМ (30 мл) обробляли у атмосфері аргону при кімнатній температурі BBr₃ (3,16 мл, 33,5 ммоль) та перемішували впродовж 18 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш гасили шляхом додавання по краплям MeOH при температурі 0 °С до досягнення прозорості розчину. Після видалення розчинників, залишок виливали у льодяний насичений водний розчин NaHCO₃ та екстрагували EtOAc. Органічний шар сушили над MgSO₄ та концентрували з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді твердої речовини коричневого кольору (647 мг, сирий), яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

ВЕРХ Rt_{M1}=0,49 хвил.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,11 (с, 1H), 6,43 (д, 1H), 5,98 (д, 1H), 4,57 (с, 2H), 1,89 (с, 3H).

c) 5-Метил-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ол

Розчин 6-гідрокси-5-метил-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону (647 мг, 3,61 ммоль) у ТГФ (20 мл) обробляли у атмосфері аргону при температурі 0 °С BH₃·ТГФ (1М у ТГФ, 10,83 мл, 10,83 ммоль) та перемішували впродовж 18 годин при кімнатній температурі. Додавали MeOH, та розчин перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години, концентрували з одержанням залишку, який розчиняли у ТГФ (20 мл), обробляли BH₃·ТГФ (1М у ТГФ, 10,83 мл, 10,83 ммоль) та перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 годин. Додавали MeOH, розчин перемішували при кімнатній температурі впродовж 4 годин, концентрували досуха з

одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді твердої речовини коричневого кольору (600 мг, сирий), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

ВЕРХ $R_{tM1}=0,49$ хвил.; ESIMS: 166 [(M+H)⁺].

д) трет-Бутиловий ефір (S)-3-(5-метил-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси)-піролідин-1-карбонової кислоти

Розчин трифенілфосфіну (1,33 г, 5,09 ммоль) у ТГФ (10 мл) обробляли DEAD (0,8 мл, 5,09 ммоль), потім трет-бутиловим ефіром (R)-3-гідроксипіролідин-1-карбонової кислоти (CAS реєстр 127423-61-4) (1 г, 5,45 ммоль) та 5-метил-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-олом (600 мг, 3,63 ммоль). Отриманий розчин червоного/коричневого кольору перемішували при температурі 70 °С впродовж 18 годин. Суміш коричневого кольору охолоджували, розводили EtOAc та промивали насиченим водним розчином NaHCO₃. Об'єднані органічні шари сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували з одержанням масла коричневого кольору. Сирий продукт три рази очищали за допомогою флеш хроматографії на силікагелі (циклогексан/EtOAc від 90:10 до 40:60) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла (130 мг, 11 %-ий вихід).

ВЕРХ $R_{tM1}=1,09$ хвил.; ESIMS: 335 [(M+H)⁺].

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 6,44 (д, 1H), 6,22-6,04 (м, 1H), 5,24 (ушир.с, 1H), 4,75 (ушир.с, 1H), 4,07-3,93 (м, 2H), 3,45-3,33 (м, 3H), 3,28 (д, 7H), 2,00 (д, 2H), 1,83 (д, 3H), 1,46-1,32 (м, 9H).

е) трет-Бутиловий ефір (S)-3-[4-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-5-метил-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-карбонової кислоти

Розчин трет-бутилового ефіру (S)-3-(5-метил-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси)-піролідин-1-карбонової кислоти (120 мг, 0,36 ммоль), 5-бром-2-метокси-3-метилпіридину (CAS реєстр 760207-87-2) (145 мг, 0,72 ммоль), NaOtBu (103 мг, 1,08 ммоль), RuPhos (CAS реєстр 787618-22-8) (8 мг, 0,02 ммоль) та [RuPhos]palladacycle (CAS реєстр 787618-22-8) (15 мг, 0,02 ммоль) у діоксані (2 мл) перемішували при температурі 100 °С впродовж 18 годин. Суміш помаранчевого/коричневого кольору охолоджували, розводили EtOAc та промивали водою. Об'єднані органічні шари сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували з одержанням масла коричневого кольору. Сирий продукт три рази очищали за допомогою флеш хроматографії на силікагелі (циклогексан/EtOAc від 95:05 до 60:40) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді масла жовтого кольору (97 мг, 60 %-ий вихід).

ВЕРХ $R_{tM1}=1,37$ хвил.; ESIMS: 456 [(M+H)⁺].

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,40 (д, 1H), 7,28-7,07 (м, 1H), 6,74 (с, 2H), 4,84 (ушир.с, 1H), 3,96 (ушир.с, 2H), 3,80 (с, 2H), 3,57 (ушир.с, 2H), 3,44-3,19 (м, 10H), 2,08 (с, 3H), 2,05-1,92 (м, 2H), 1,60 (д, 3H), 1,34 (д, 9H).

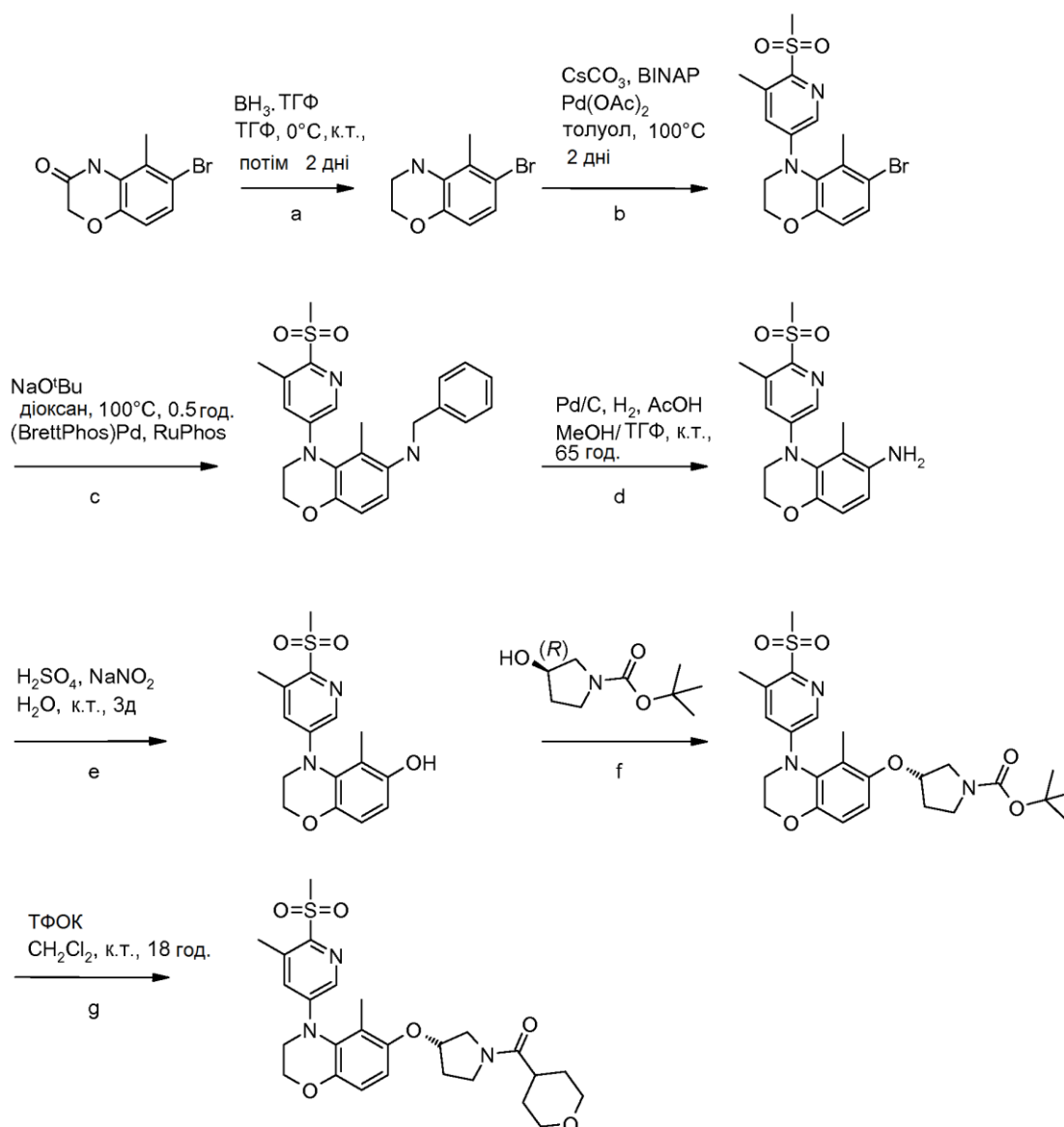
ф) (1,1-Діоксогексагідро-1лямбда*6*-тіопіран-4-іл)-{(S)-3-[4-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-5-метил-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-метанон

Розчин трет-бутилового ефіру (S)-3-[4-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-5-метил-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-карбонової кислоти (97 мг, 0,21 ммоль) у ДХМ (3 мл) обробляли у атмосфері аргону при кімнатній температурі ТФОК (0,16 мл, 2,13 ммоль) та перемішували впродовж 6 годин. Реакційну суміш гасили за допомогою насиченого водного розчину NaHCO₃, та органічний розчин відділяли через розділюючий фази картридж, отримуючи розчин жовтого кольору. Додавали 1,1-діоксогексагідро-1лямбда*6*-тіопіран-4-карбонову кислоту (CAS реєстр 64096-87-3) (49 мг, 0,28 ммоль), Et₃N (0,09 мл, 0,64 ммоль), EDC (62 мг, 0,32 ммоль), НОВТ (49 мг, 0,32 ммоль) до одержання розчину жовтого кольору та перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 годин. Реакційну суміш гасили за допомогою насиченого водного розчину NaHCO₃, та органічний шар відділяли шляхом пропускання через розділюючий фази картридж, потім концентрували та очищали за допомогою преп. ОФ-ВЕРХ (колонка SunFire C18 OBD 5 мм 30×100 мм, Розчинник А: H₂O (0,1 % ТФОК) Розчинник В: CH₃CN (0,1 % ТФОК) приводили до одержання зазначеної у заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (76 мг, 70 %-ий вихід).

ВЕРХ $R_{tM1}=0,98$ хвил.; ESIMS: 516 [(M+H)⁺].

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 375K): δ 7,44 (ушир.с, 1H), 7,18 (ушир.с, 1H), 6,75 (с, 2H), 4,88 (ушир.с, 1H), 4,02 (т, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,81-3,33 (м, 6H), 3,24-3,06 (м, 4H), 2,83 (ушир.с, 1H), 1,66 (с, 3H). Ротамери.

Приклад W: {(S)-3-[4-(6-Метансульфоніл-5-метилпіридин-3-іл)-5-метил-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-(тетрагідропіран-4-іл)-метанон



а) 6-Бром-5-метил-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин

Розчин 6-бром-5-метил-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону (CAS реєстр 1154740-47-2) (425 мг, 1,56 ммоль) у ТГФ (9 мл) обробляли у атмосфері аргону при температурі 0 °С $\text{BH}_3\cdot\text{TГФ}$ (1М у ТГФ, 4,7 мл, 4,69 ммоль) та перемішували впродовж 18 годин при кімнатній температурі. Додавали $\text{BH}_3\cdot\text{TГФ}$ 1М (2 мл), та перемішування продовжували ще 24 годин. Реакційну суміш концентрували та очищали за допомогою флеш хроматографії на силікагелі (циклогексан/ EtOAc від 100:0 до 80:20) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді твердої речовини помаранчевого кольору (324 мг, 86 %-ий вихід).

ВЕРХ $R_{\text{тМ}}=1,04$ хвил.; ESIMS: 228, 230 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 6,68 (д, 1Н), 6,48 (д, 1Н), 5,54 (ушир.с, 1Н), 4,04 (т, 2Н), 3,36-3,26 (м, 2Н), 2,11(с, 3Н).

б) 6-Бром-4-(6-Метансульфоніл-5-метилпіридин-3-іл)-5-метил-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин

Розчин 6-бром-5-метил-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазину (324 мг, 1,42 ммоль), проміжної сполуки 1А1 (391 мг, 1,56 ммоль), Cs_2CO_3 (1018 мг, 3,13 ммоль), BINAP (CAS реєстр 98327-87-8) (44 мг, 0,07 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (CAS реєстр 3375-31-3) (32 мг, 0,14 ммоль) у толуолі (13 мл) перемішували при температурі 100 °С впродовж 18 годин. Каталізатор та ліганд перезавантажували, та перемішування продовжували ще 24 години при температурі 100 °С. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили EtOAc та промивали водою. Концентрування органічного шару та очищення за допомогою флеш хроматографії на

силікагелі (циклогексан/EtOAc від 97:03 до 40:60) приводили до одержання зазначеної у заголовку сполуки у вигляді твердої речовини помаранчевого кольору (345 мг, 58 %-ий вихід).

ВЕРХ $R_{tM1}=1,13$ хвил.; ESIMS: 397,399 [(M+H)⁺].

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,99 (ушир.с, 1H), 7,37 (д, 1H), 7,24 (ушир.с, 1H), 6,83 (д, 1H), 4,13 (т, 2H), 3,97-3,86 (м, 2H), 3,30 (с, 3H), 2,52 (с, 3H), 1,93 (с, 3H).

с) Бензил-[4-(6-Метансульфоніл-5-метилпіридин-3-іл)-5-метил-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-іл]-амін

Розчин 6-бром-4-(6-Метансульфоніл-5-метилпіридин-3-іл)-5-метил-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазину (324 мг, 0,82 ммоль), бензиламіну (350 мг, 3,26 ммоль), NaOtBu (157 мг, 1,63 ммоль), RuPhos (CAS реєстр 787618-22-8) (30 мг, 0,06 ммоль) та [BrettPhos]palladacycle (CAS реєстр 1148148-01-9) (52 мг, 0,06 ммоль) у діоксані (16 мл) перемішували при температурі 80 °C впродовж 0,5 години. Фільтрування, концентрування фільтрату та очищення за допомогою флеш хроматографії на силікагелі (циклогексан/EtOAc від 88:12 до 35:65) приводили до одержання зазначеної у заголовку сполуки у вигляді масла жовтого кольору (228 мг, 66 %-ий вихід).

ВЕРХ $R_{tM1}=1,13$ хвил.; ESIMS: 424 [(M+H)⁺].

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,94 (ушир.с, 1H), 7,40-7,33 (м, 2H), 7,30 (т, 2H), 7,19 (т, 2H), 6,58 (д, 1H), 6,30 (д, 1H), 5,25 (т, 1H), 4,30 (д, 2H), 4,04-3,97 (м, 2H), 3,90 (д, 2H), 3,29 (с, 3H), 2,51 (ушир.с, 3H), 1,76 (с, 3H).

д) 4-(6-Метансульфоніл-5-метилпіридин-3-іл)-5-метил-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-іламін

Розчин бензил-[4-(6-метансульфоніл-5-метилпіридин-3-іл)-5-метил-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-іл]-аміну (228 мг, 0,53 ммоль), оцтової кислоти (0,21 мл, 3,70 ммоль), Pd/C у MeOH/ТГФ (2,5/2,5 мл) піддавали гідруванню H₂ при кімнатній температурі впродовж 65 годин. Фільтрування та концентрування фільтрату приводили до одержання зазначеної у заголовку сполуки у вигляді зеленого масла (200 мг, сире, включаючи залишкову AcOH).

ВЕРХ $R_{tM1}=0,64$ хвил.; ESIMS: 334 [(M+H)⁺].

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,96 (ушир.с, 1H), 7,17 (ушир.с, 1H), 6,62-6,54 (д, 1H), 6,54-6,45 (д, 1H), 4,48 (ушир.с, 2H), 4,01 (т, 2H), 3,88 (ушир.с, 2H), 3,28 (с, 3H), 1,88 (д, 3H), 1,63 (с, 3H).

е) 4-(6-Метансульфоніл-5-метилпіридин-3-іл)-5-метил-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ол

Розчин 4-(6-метансульфоніл-5-метилпіридин-3-іл)-5-метил-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-іламіну (200 мг, 0,60 ммоль) у воді (3,5 мл) та H₂SO₄ (0,32 мл) додавали по краплям до розчину нітриту натрію (49,7 мг, 0,72 ммоль) у воді (10 мл) при температурі 0 °C. Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 днів. Реакційну суміш фільтрували, та фільтрат гасили за допомогою насиченого водного розчину NaHCO₃ та екстрагували EtOAc. Органічний шар сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували з одержанням масла коричневого кольору. Очищення за допомогою флеш хроматографії на силікагелі (ДХМ/MeOH від 88:12 до 80:20) приводило до одержання зазначеної у заголовку сполуки у вигляді масла коричневого кольору (50 мг, 25 %-ий вихід).

ВЕРХ $R_{tM1}=0,78$ хвил.; ESIMS: 335 [(M+H)⁺].

ф) (1,1-Діоксогексагідро-1лямбда*6*-тіопіран-4-іл)-{(S)-3-[4-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-5-метил-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідін-1-іл}-метанон

Розчин трифенілфосфіну (55 мг, 0,21 ммоль) у ТГФ (2,5 мл) обробляли DEAD (0,03 мл, 0,21 ммоль), потім трет-бутиловим ефіром (R)-3-гідроксипіролідін-1-карбонової кислоти (CAS реєстр 127423-61-4) (33 мг, 0,18 ммоль) та 4-(6-метансульфоніл-5-метилпіридин-3-іл)-5-метил-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-олом (50 мг, 0,15 ммоль). Отриманий розчин червоного/коричневого кольору перемішували при температурі 70 °C впродовж 18 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили EtOAc та промивали насиченим водним розчином NaHCO₃. Органічний шар сушили над MgSO₄, концентрували та очищали за допомогою флеш хроматографії на силікагелі (циклогексан/EtOAc від 90:10 до 40:60) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді твердої речовини помаранчевого кольору (44 мг, 58 %-ий вихід).

ВЕРХ $R_{tM1}=1,16$ хвил.; ESIMS: 504 [(M+H)⁺].

г) {(S)-3-[4-(6-Метансульфоніл-5-метилпіридин-3-іл)-5-метил-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідін-1-іл}-(тетрагідропіран-4-іл)-метанон

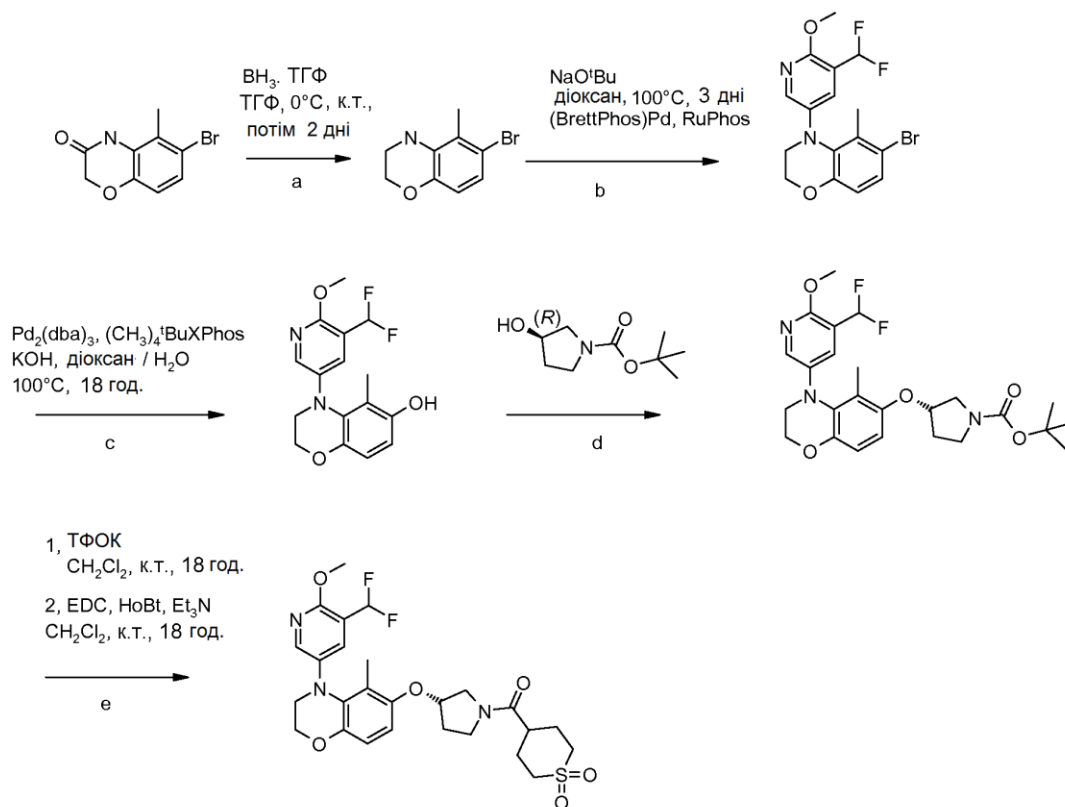
Розчин (1,1-діоксогексагідро-1лямбда*6*-тіопіран-4-іл)-{(S)-3-[4-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-5-метил-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідін-1-іл}-метанону (44 мг, 0,09 ммоль) у ДХМ (4 мл) обробляли у атмосфері аргону при кімнатній температурі ТФОК (0,07 мл, 0,17 ммоль) та перемішували впродовж 18 годин. Реакційну суміш гасили за допомогою

насиченого водного розчину NaHCO_3 , та органічний розчин відділяли через розділюючий фази картридж, концентрували та очищали за допомогою флеш хроматографії на силікагелі (ДХМ/MeOH від 100:0 до 90:10). Отриманий продукт розчиняли у ДХМ (4 мл) та додавали Et_3N . У реакційну суміш при температурі 0°C додавали тетрагідропіран-4-карбоніл-хлорид (CAS реєстр 40191-32-0) (15 мг, 0,10 ммоль), та отриманий розчин помаранчевого кольору перемішували при кімнатній температурі впродовж 4 годин. Реакційну суміш гасили за допомогою насиченого водного розчину NaHCO_3 , та органічний шар відділяли шляхом елювання через розділюючий фази картридж, концентрували та очищали за допомогою SFC (колонка NH_2 (250×30 мм (довжина × ширина), 60Å, 5 мкм, Princeton, градієнт метанолу у надкритичному CO_2) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді масла жовтого кольору (15 мг, 32 %-ий вихід).

ВЕРХ $R_{\text{tM1}}=0,88$ хвил.; ESIMS: 516 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6 , 375K): δ 7,98 (ушир.с, 1 H), 7,19 (ушир.с, 1 H), 6,92-6,85 (м, 1 H), 6,85-6,77 (м, 1 H), 4,95 (ушир.с, 1 H), 4,12 (т, 2 H), 3,92 (т, 2 H), 3,88 (ушир.с, 2 H), 3,61 (ушир.с, 3 H), 3,38 (тд, 2 H), 3,27 (с, 3 H), 2,68 (д, 1 H), 2,56 (с, 3 H), 2,17 (ушир.с, 2 H), 1,73 (с, 3 H), 1,58 (ушир.с, 4 H). Ротамери.

Приклад X: {(S)-3-[4-(5-Дифторметил-6-метоксипіридин-3-іл)-5-метил-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідин-1-іл}-(1,1-діоксогексагідро-1лямбда*6*-тіопіран-4-іл)-метанол



а) 6-Бром-5-метил-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин

Розчин 6-бром-5-метил-4H-бензо[1,4]оксазин-3-ону (CAS реєстр 1154740-47-2) (2,8 г, 11,56 ммоль) у ТГФ (50 мл) обробляли у атмосфері аргону $\text{BH}_3\cdot\text{TGF}$ (1M у ТГФ, 34,7 мл, 34,70 ммоль) та нагрівали при кипінні із зворотним холодильником впродовж 2 годин. Додавали MeOH, та розчин перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години, концентрували та очищали за допомогою флеш хроматографії на силікагелі (циклогексан/ EtOAc від 100:0 до 80:20) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді твердої речовини помаранчевого кольору (1,8 г, 68 %-ий вихід).

ВЕРХ $R_{\text{tM1}}=1,04$ хвил.; ESIMS: 228, 230 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 6,68 (д, 1H), 6,48 (д, 1H), 5,54 (ушир.с, 1H), 4,04 (т, 2H), 3,36-3,26 (м, 2H), 2,11 (с, 3H).

б) 6-Бром-4-(5-дифторметил-6-метоксипіридин-3-іл)-5-метил-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин

Розчин 6-бром-5-метил-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазину (500 мг, 2,19 ммоль), проміжної сполуки IA6 (574 мг, 2,41 ммоль), NaOtBu (421 мг, 4,38 ммоль), BrettPhos (CAS реєстр 1070663-

78-3) (59 мг, 0,11 ммоль) та [BrettPhos]palladacycle (CAS реєстр 1148148-01-9) (88 мг, 0,11 ммоль) у діоксані (11 мл) перемішували при температурі 100 °С впродовж 18 годин. Каталізатор та ліганд перезавантажували, та перемішування продовжували при температурі 100 °С впродовж 48 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили EtOAc та промивали насиченим водним розчином NaHCO₃. Органічний шар сушили над MgSO₄, концентрували з одержанням масла коричневого кольору. Очищення за допомогою флеш хроматографії на силікагелі (циклогексан/EtOAc від 100:0 до 80:20) приводило до одержання зазначеної у заголовку сполуки у вигляді масла коричневого кольору (150 мг, 18 %-ий вихід).

ВЕРХ Rt_{M1}=1,34 хвил.; ESIMS: 385, 387 [(M+H)⁺].

с) 4-(5-Дифторметил-6-метоксипіридин-3-іл)-5-метил-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ол
Суміш 6-бром-4-(5-дифторметил-6-метоксипіридин-3-іл)-5-метил-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазину (150 мг, 0,39 ммоль), KOH (65 мг, 1,17 ммоль) у воді (0,33 мл), тетраметил-трет-бутил-XPhos (CAS реєстр 857356-94-6) (18,72 мг, 0,04 ммоль) та Pd₂(dba)₃ (17,83 мг, 0,02 ммоль) у діоксані (2 мл) дегазували за допомогою азоту та нагрівали при температурі 100 °С впродовж 18 годин. Фільтрування, концентрування та очищення за допомогою флеш хроматографії на силікагелі (циклогексан/EtOAc від 100:0 до 70:30) приводило до одержання зазначеної у заголовку сполуки у вигляді помаранчевого масла (65 мг, 52 %-ий вихід).

ВЕРХ Rt_{M1}=1,01 хвил.; ESIMS: 323 [(M+H)⁺].

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,83 (с, 1H), 7,89 (д, 1H), 7,36 (д, 1H), 7,00 (т, 1H), 6,61 (д, 1H), 6,55 (д, 1H), 3,93 (т, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,65 (т, 2H), 1,60 (с, 3H).

д) (S)-3-[4-(5-Дифторметил-6-метоксипіридин-3-іл)-5-метил-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідін-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір

Розчин трифенілфосфіну (74 мг, 0,28 ммоль) у ТГФ (2 мл) обробляли DEAD (0,04 мл, 0,28 ммоль), потім трет-бутиловим ефіром (R)-3-гідроксипіролідін-1-карбонової кислоти (CAS реєстр 127423-61-4) (45 мг, 0,24 ммоль) та 4-(5-дифторметил-6-метоксипіридин-3-іл)-5-метил-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-олом (65 мг, 0,20 ммоль). Отриманий розчин червоного/коричневого кольору перемішували при температурі 70 °С впродовж 18 годин, охолоджували до кімнатної температури, розводили EtOAc та промивали насиченим водним розчином NaHCO₃. Органічний шар сушили над MgSO₄, концентрували та очищали за допомогою флеш хроматографії на силікагелі (циклогексан/EtOAc від 100:0 до 70:30) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді твердої речовини жовтого кольору (51 мг, 42 %-ий вихід).

ВЕРХ Rt_{M1}=1,36 хвил.; ESIMS: 492 [(M+H)⁺].

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,92-7,75 (м, 1H), 7,46-7,33 (м, 1H), 7,19-6,84 (т, 1H), 6,77 (с, 2H), 4,86 (ушир.с, 1H), 3,98 (ушир.с, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,73-3,55 (м, 2H), 3,46-3,33 (м, 2H), 2,12-1,95 (м, 2H), 1,65-1,55 (м, 3H), 1,34 (ушир.с, 9H). Ротамери.

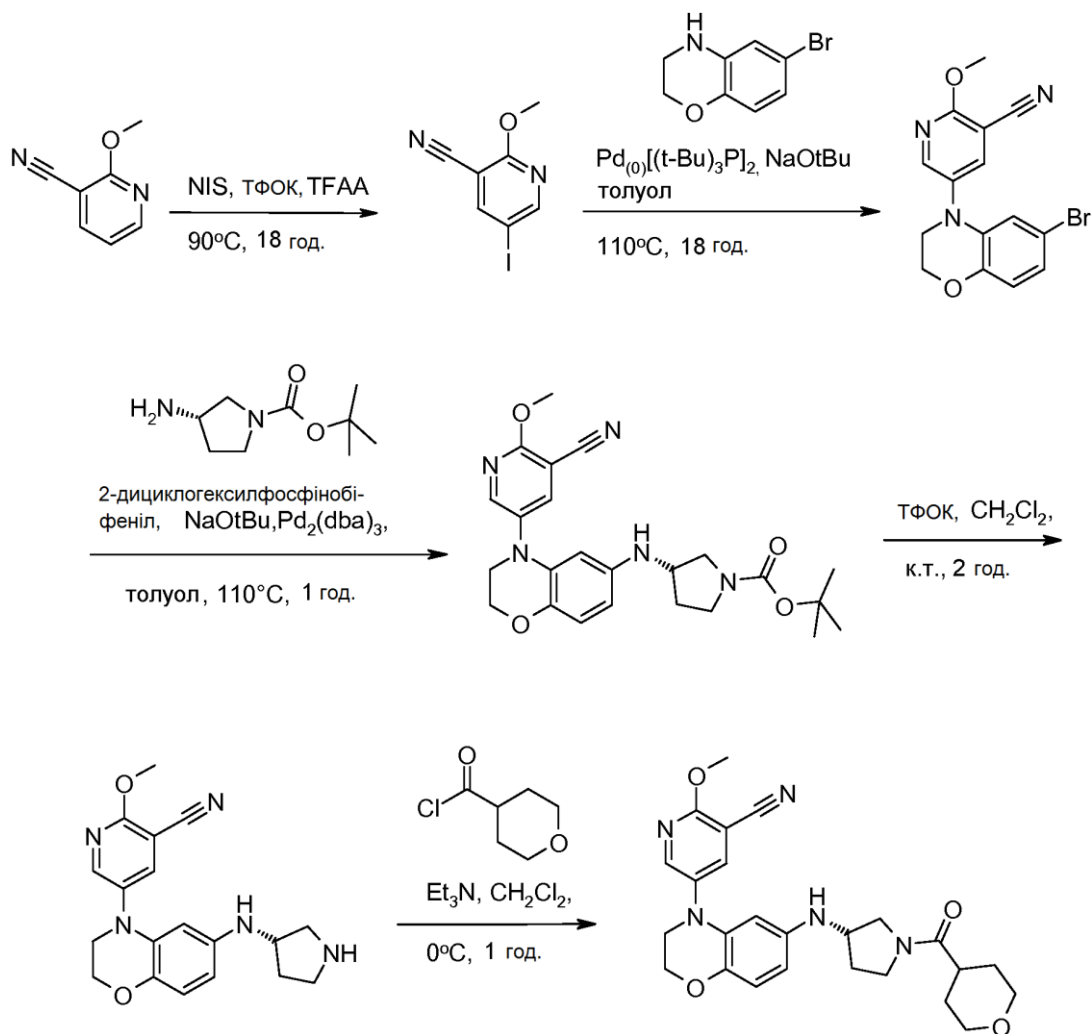
е) ((S)-3-[4-(5-Дифторметил-6-метоксипіридин-3-іл)-5-метил-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідін-1-іл)-(1,1-діоксогексагідро-1лямбда*6*-тіопіран-4-іл)-метанон

Розчин трет-бутилового ефіру (S)-3-[4-(5-дифторметил-6-метоксипіридин-3-іл)-5-метил-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]-піролідін-1-карбонової кислоти (51 мг, 0,10 ммоль) у ДХМ (3 мл) обробляли у атмосфері аргону при кімнатній температурі ТФОК (0,08 мл, 1,10 ммоль) та перемішували впродовж 18 годин. Реакційну суміш гасили за допомогою насиченого водного розчину NaHCO₃, та органічний розчин відділяли через розділювач фаз, отримуючи розчин жовтого кольору. Додавали 1,1-діоксогексагідро-1лямбда*6*-тіопіран-4-карбонову кислоту (CAS реєстр 64096-87-3) (25 мг, 0,14 ммоль), Et₃N (0,05 мл, 0,33 ммоль), EDC (31 мг, 0,16 ммоль) та НОВТ (25 мг, 0,16 ммоль), та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 годин. Реакційну суміш гасили за допомогою насиченого водного розчину NaHCO₃. Органічний шар відділяли шляхом елюювання через розділюючий фази картридж, сирий продукт очищали на SFC (колонка Reprosil NH₂ (250×30 мм (довжина × ширина), 60А, 5 мкм, Princeton, градієнт метанолу у надкритичному CO₂) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді масла жовтого кольору (19 мг, 30 %-ий вихід).

ВЕРХ Rt_{M1}=1,00 хвил.; ESIMS: 552 [(M+H)⁺].

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 375K): δ 7,85 (ушир.с, 1 H), 7,43 (ушир.с, 1H), 6,96 (т, 1H), 6,80 (с, 2H), 5,11-4,71 (м, 1H), 4,04 (т, 2 H), 3,94 (с, 3H), 3,70 (д, 2 H), 3,63 (ушир.с, 2 H), 3,52 (ушир.с, 2 H), 3,23-3,04 (м, 4H), 2,92-2,73 (м, 1H), 2,16 (ушир.с, 2 H), 2,06 (ушир.с, 4H), 1,67 (с, 3 H). Ротамери.

Приклад Y: 2-Метокси-5-{6-[(S)-1-(тетрагідропіран-4-карбоніл)-піролідін-3-іламіно]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}-нікотинонітрил



а) 5-Йод-2-метокси-нікотинонітрил

Суміш 2-метокси-нікотинонітрилу (CAS реєстр 7254-34-4) (10 г, 74,6 ммоль) та N-йодсукциніміду (CAS реєстр 516-12-1) (25,2 г, 112 ммоль) обробляли трифтороцтовою кислотою (CAS реєстр 76-05-1) (68,9 мл, 895 ммоль) та ангідридом трифтороцтової кислоти (CAS реєстр 407-25-0) (31,6 мл, 224 ммоль), та реакційну суміш нагрівали при температурі 90 °C впродовж 18 годин, потім охолоджували до кімнатної температури та виливали на лід. Суміш повільно підлужували з використанням 30 %-ого водного розчину NaOH, розводили водою та екстрагували EtOAc. Органічний шар послідовно промивали 20 % водним розчином тіосульфату натрію та насиченим водним розчином NaHCO₃, сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували. Зазначену у заголовку сполуку отримували після проведення флеш хроматографії на силікагелі (циклогексан/EtOAc, від 100:0 до 20:80) у вигляді твердої речовини (12,2 г, 63 %-ий вихід).

UPLC Rt_{M14}=1,30 хвил.; ESIMS: 261 [(M+H)⁺].

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,54 (д, 1H), 8,11 (д, 1H), 4,06 (с, 3H).

б) 5-(6-Бром-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл)-2-метокси-нікотинонітрил

Суміш 6-бром-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазину (CAS реєстр 105655-01-4) (5,0 г, 23,36 ммоль), 5-йод-2-метокси-нікотинонітрилу (12,2 г, 46,7 ммоль) та NaOtBu (2,69 г, 28,0 ммоль) у толуолі (50 мл) дегазували за допомогою аргону впродовж 10 хвил., потім додавали біс(три-трет-бутилфосфін)-паладій(0) (0,36 г, 0,70 ммоль). Реакційну суміш перемішували при температурі 110 °C впродовж 18 годин у атмосфері аргону. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш фільтрували через целіт, промивали EtOAc, та фільтрати промивали насиченим водним розчином NaHCO₃. Органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували та очищали за допомогою флеш хроматографії на силікагелі

(циклогексан/EtOAc, від 100:0 до 50:50) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки (4,2 г, 52 %-ий вихід).

UPLC Rt_{M14}=1,55 хвил.; ESIMS: 348 [(M+H)⁺].

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,31 (д, 1H), 7,80 (д, 1H), 6,89 (дд, 1H), 6,78 (д, 1H), 6,67 (д, 1H), 4,30-4,35 (м, 2H), 4,10 (с, 3H), 3,61-3,66 (м, 2H).

с) (S)-3-[4-(5-Ціано-6-метоксипіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-іламіно]-піролідин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір

Суміш 5-(6-бром-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл)-2-метокси-нікотинонітрилу (300 мг, 0,87 ммоль), трет-бутилового ефіру (S)-3-аміно-піролідин-1-карбонової кислоти (CAS реєстр 147081-44-5) (0,26 мл, 1,47 ммоль), 2-(дициклогексилфосфіно)біфенілу (CAS реєстр 247940-06-3) (18,2 мг, 0,05 ммоль) та NaOtBu (100 мг, 1,04 ммоль) у толуолі (10 мл) дегазували за допомогою аргону впродовж 10 хвил., потім додавали Pd₂(dba)₃ (23,8 мг, 0,03 ммоль). Реакційну суміш перемішували при температурі 110 °C впродовж 1 години у атмосфері аргону. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш фільтрували через целіт, промивали EtOAc та фільтрати концентрували. Зазначену у заголовку сполуку отримували після проведення флеш хроматографії на силікагелі (циклогексан/EtOAc, від 100:0 до 70:30) у вигляді піни жовтого кольору (150 мг, 37 %-ий вихід).

UPLC Rt_{M11}=2,73 хвил.; ESIMS: 452 [(M+H)⁺].

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,36 (д, 1H), 8,04 (д, 1H), 6,68 (с, 1H), 6,19 (дд, 1H), 6,03 (с, 1H), 4,19-4,24 (м, 2H), 4,06 (с, 3H), 3,81-3,89 (м, 1H), 3,62-3,68 (м, 2H), 3,48-3,56 (м, 1H), 3,35-3,48 (м, 2H), 3,08-3,18 (м, 1H), 2,05-2,18 (м, 1H), 1,75-1,87 (м, 1H), 1,46 (с, 9H).

д) 2-Метокси-5-[6-((S)-піролідин-3-іламіно)-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл]-нікотинонітрил

Розчин трет-бутилового ефіру (S)-3-[4-(5-ціано-6-метоксипіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-іламіно]-піролідин-1-карбонової кислоти (144 мг, 0,32 ммоль) у CH₂Cl₂ (4 мл) обробляли ТФОК (0,49 мл, 6,38 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин, гасили насиченим водним розчином NaHCO₃ та екстрагували ДХМ. Органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску з одержанням зазначеного у заголовку продукту у вигляді піни жовтого кольору (120 мг, 100 %-ий вихід).

UPLC Rt_{M11}=2,06 хвил.; ESIMS: 352 [(M+H)⁺].

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,36 (д, 1H), 8,04 (д, 1H), 6,69 (д, 1H), 6,17 (дд, 1H), 6,00 (д, 1H), 4,19-4,26 (м, 2H), 4,06 (с, 3H), 3,80-3,90 (м, 1H), 3,62-3,69 (м, 2H), 3,10-3,20 (м, 2H), 2,98-3,09 (м, 1H), 2,82-2,90 (м, 1H), 2,06-2,18 (м, 1H), 1,70-1,81 (м, 1H).

е) 2-Метокси-5-[6-((S)-1-(тетрагідропіран-4-карбоніл)-піролідин-3-іламіно)-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл]-нікотинонітрил

При температурі 0 °C розчин 2-метокси-5-[6-((S)-піролідин-3-іламіно)-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл]-нікотинонітрилу (27 мг, 0,08 ммоль) у CH₂Cl₂ (1 мл) обробляли Et₃N (0,02 мл, 0,12 ммоль) та тетрагідропіран-4-карбоніл-хлоридом (CAS реєстр 40191-32-0) (11 мкл, 0,09 ммоль). Реакційну суміш перемішували при температурі 0 °C впродовж 1 години, потім гасили насиченим водним розчином NaHCO₃ та екстрагували ДХМ. Органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували, та зазначену у заголовку сполуку отримували після преп. ОФ-ВЕРХ (колонка Sunfire PrepC18 OBD 30×100 мм, 5 мкм; розчинник А: H₂O+0,1 Об.-% ТФОК; розчинник В: CH₃CN+0,1 Об.-% ТФОК, градієнт 5-60 % В в 20 хвил.) та фільтрування через картридж Agilent PL-HCO₃ MP SPE у вигляді твердої речовини жовтого кольору (9 мг, 25 %-ий вихід).

UPLC Rt_{M2}=1,19 хвил.; ESIMS: 464 [(M+H)⁺].

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,36 (д, 1H), 8,05 (м, 1H), 6,69 (дд, 1H), 6,15-6,23 (м, 1H), 5,97-6,07 (м, 1H), 4,15-4,29 (м, 2H), 4,06 (с, 3H), 3,82-4,03 (м, 3H), 3,35-3,80 (м, 8H), 2,65-2,84 (м, 1H), 2,03-2,28 (м, 1H), 1,49-2,03 (м, 5H).

Умови реакції конденсації

А) Реакції амінування або гідроксилювання за Бухвальдом

Умова #	Джерело Pd	Ліганд	Основа	Використовувані розчинники	Типова температура	Типовий час реакції
CA1	Pd ₂ (dba) ₃	Rac-BINAP	Cs ₂ CO ₃	толуол	60-100 °C	16 год.
CA2	Pd ₂ (dba) ₃	XPhos	NaO ^t Bu	діоксан	100 °C	1-18 год.
CA3	Pd ₂ (dba) ₃	XPhos	Cs ₂ CO ₃	толуол	100 °C	
CA4	Pd ₂ (dba) ₃	XPhos	Cs ₂ CO ₃	діоксан	100 °C	1-18 год.
CA5	Pd ₂ (dba) ₃	тетраметил-трет-бутил-XPhos	KOH	діоксан /H ₂ O	100 °C	18-72 год.
CA6	Pd ₂ (dba) ₃	XPhos	NaO ^t Bu	толуол	80-110 °C	20 хвил. -18 год.
CA7	Pd(P(tBu) ₃) ₂		NaO ^t Bu	толуол	140 °C (mw)	30 хвил.
CA8	Pd(P(tBu) ₃) ₂		NaO ^t Bu	толуол	120 °C	18 год.
CA9	Pd ₂ (dba) ₃	XPhos	NaO ^t Bu	толуол	125 °C (mw)	25 хвил.
CA10	Pd(OAc) ₂	Rac-BINAP	Cs ₂ CO ₃	толуол	60-100 °C	21 год.
CA11	Pd[Ruphos]	RuPhos	NaO ^t Bu	діоксан	100 °C	18 год.
CA12	Pd(P(tBu) ₃) ₂		K ₃ PO ₄	толуол	120 °C	18 год.
CA13	Pd ₂ (dba) ₃	XPhos	K ₃ PO ₄	толуол	100 °C	12 год.
CA14	Pd ₂ (dba) ₃	XPhos	K ₃ PO ₄	толуол	110-120 °C	12 год.
CA15	Pd(P(tBu) ₃) ₂		NaO ^t Bu	ТГФ	110 °C	18 год.
CA16	Pd ₂ (dba) ₃	XPhos	NaO ^t Bu	ТГФ	110 °C	1 год. -18 год.

5 В) Умови утворення амідного зв'язку

Умова #	Конденсуючі агенти	Використовувані розчинники	Типова температура	Типовий час реакції
CB1	HBTU	ДМФА або DMA	кімн. темп.	1 год. - 18 год.
CB2	HOBT, EDC	ДМФА	кімн. темп.	1 год. - 18 год.
CB3	HATU	CH ₂ Cl ₂	від 0 °C до кімн. темп.	30 хвил.
CB4	HOBT, EDC	CH ₂ Cl ₂	кімн. темп.	18 год.
CB5	COMU, DIPEA	ДМФА	кімн. темп.	12 год.
CB6	ніяких	CH ₂ Cl ₂	кімн. темп.	1 год. - 18 год.
CB7	HBTU	CH ₂ Cl ₂	кімн. темп.	30 хвил.

С) Умова введення бічних ланцюгів

CC1) Використання мезилату

- 10 При кімнатній температурі сухий розчин проміжної сполуки піридин-2-олу (1 екв.) та мезилатної проміжної сполуки (1,1-2 екв.) у ДМФА (0,17 М) обробляли NaN у мінеральному маслі (2-3 екв.), та реакційну суміш перемішували при температурі 20-80 °C впродовж від 4 до 72 годин.

CC2) Використання мезилату

- 15 При кімнатній температурі сухий розчин проміжної сполуки арил-6-олу (1 екв.) та мезилатної проміжної сполуки (1,1-2 екв.) у ДМФА (0,17 М) обробляли NaN у мінеральному маслі (2-3 екв.), та реакційну суміш перемішували при температурі 50-80 °C впродовж від 4 до 72 годин.

CC3) Використання мезилату

- 20 При кімнатній температурі сухий розчин проміжної сполуки арил-6-олу (1 екв.) та мезилатної проміжної сполуки (2,5 екв.) у ДМФА (0,06 М) обробляли K₂CO₃ (4 екв.), та реакційну суміш перемішували при температурі від 85 °C до 100 °C впродовж від 4 до 50 годин.

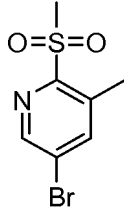
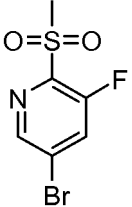


CC4) Використання реакції Міцунобу


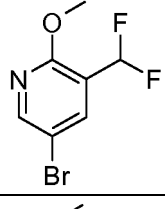
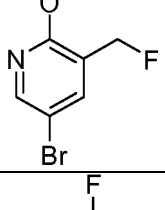
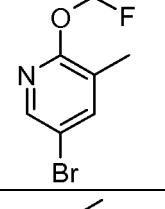
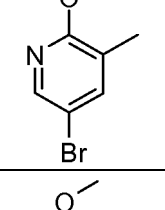
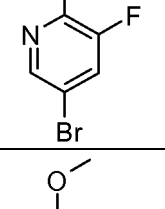
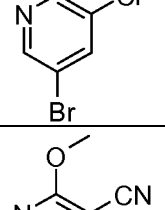
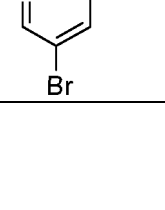
- 25 При кімнатній температурі DEAD (1,4 екв.), трет-бутиловий ефір (R)-3-гідроксипіролідін-1-карбонової кислоти (1,5 екв.) та проміжну сполуку арил-6-ол (1 екв.) додавали до розчину трифенілфосфіну (1,4 екв.) у ТГФ (0,30М). Розчин червоного/коричневого кольору перемішували при температурі 70 °C впродовж 18 годин.

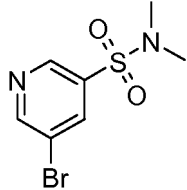
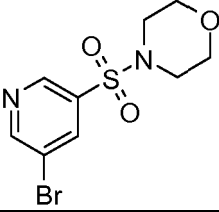
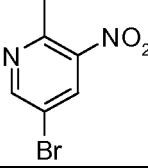
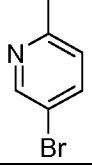
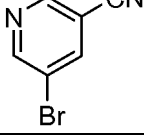
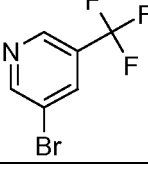
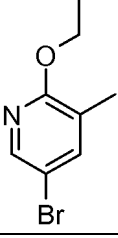
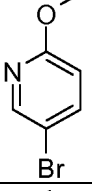
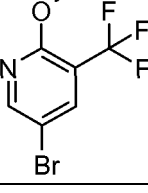
D) Умови хіральної розділювальної хроматографії

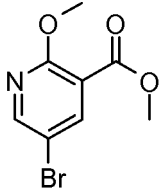
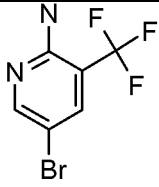
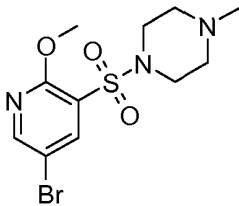
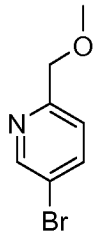
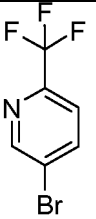
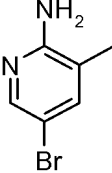
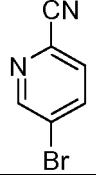
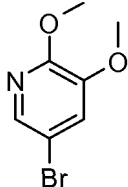
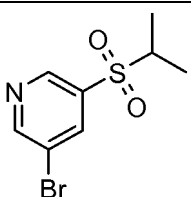
Спосіб#	Колонка	Елюент	УФ визначення
CD1	Chiralpak IC 250×30 мм, 5 мкм	н-Гептан/DMME/IPA/DEA 20:50:30:0,05	230 нм
CD2	Chiralpak IC 250×30 мм, 5 мкм	ACN 100 %	230 нм
CD3	Chiralcel ODH 250×30 мм, 5 мкм	EtOH/MeOH 60:40	220 нм
CD4	Chiralpak IC 250×30 мм, 5 мкм	DMME/IPA/MeOH/DEA 70:25:5:0,05,	230 нм
CD5	Chiralpak IC 250×30 мм, 5 мкм	ACN 100 %	220 нм
CD6	Chiralpak IC 250×30 мм, 5 мкм	MeOH 100 %	220 нм
CD7	Chiralpak IC 250×46 мм, 5 мкм	н-Гептан/DMME/EtOH/DEA 40:50:10:0,05	240 нм
CD8	Chiralcel OD-H, 4,6×250 мм	CO ₂ /IPA 70:30 (ізократичний	215 нм
CD9	Chiralpak AD-H, 5 мкм	Гептан/EtOH 60:40	
CD10	Chiralpak IC 250×46 мм, 5 мкм	DMME/IPA/MeOH/DEA 70:25:5:0,05,	230 нм
CD11	Chiralcel ODH 250×20 мм, 5 мкм	EtOH/MeOH 60:40	220 нм
CD12	Chiralpak IC 765×37,5 см, 20 мкм	EtOH/MeOH 50:50	210 нм

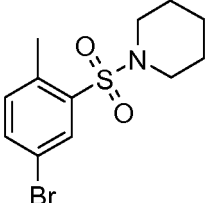
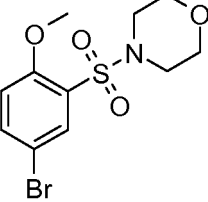
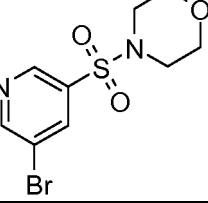
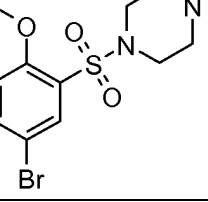
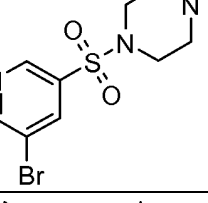
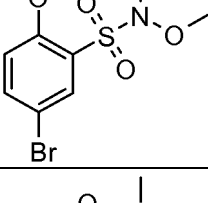
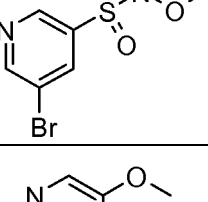
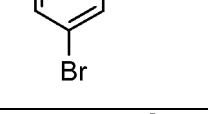
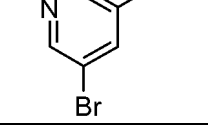
Одержання проміжних сполук
IA) Ароматичні броміди

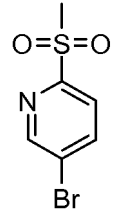
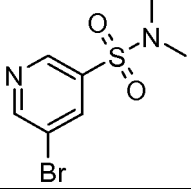
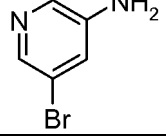
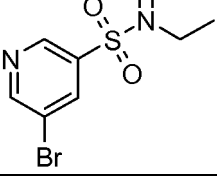
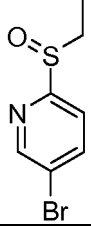
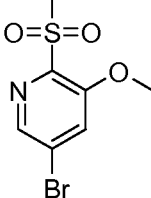
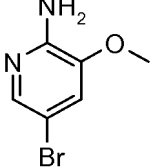
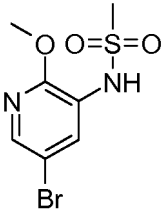
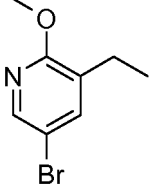
Проміжна сполука #	IA) Структура ароматичних бромідів	Назва за AutoNom	Коментарі до синтезу
IA1		5-Бром-2-метансульфоніл-3-метилпіридин	1 стадія виходячи з CAS 1289270-74-1
IA2		5-Бром-3-фтор-2-метансульфоніл-піридин	1 стадія виходячи з CAS 1289007-85-7
IA3		5-Бром-2-метансульфоніл-3-трифторметил-піридин	1 стадія виходячи з CAS 211122-42-8
IA4		5-Бром-3-дифторметил-2-метансульфоніл-піридин	2 стадії виходячи з CAS 852181-11-4

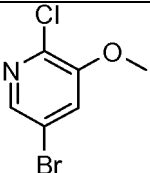
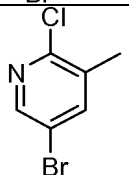
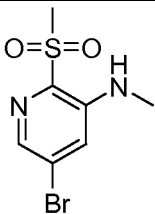
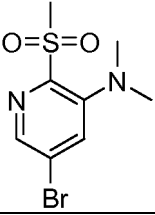
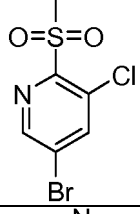
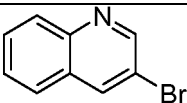
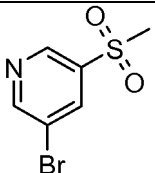
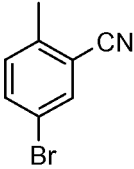
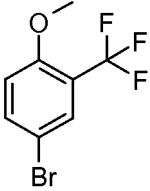
IA5		5-Бром-3-фторметил-2-метансульфоніл-піридин	2 стадії виходячи з CAS 742100-75-0
IA6		5-Бром-3-дифторметил-2-метоксипіридин	CAS 1254123-51-7
IA7		5-Бром-3-фторметил-2-метоксипіридин	1 стадія виходячи з CAS 351410-47-4
IA8		5-Бром-2-дифторметокси-3-метилпіридин	CAS 1214337-94-6
IA9		5-Бром-2-метокси-3-метилпіридин	CAS 760207-87-2
IA10		5-Бром-3-фтор-2-метоксипіридин	CAS 124432-70-8
IA11		5-Бром-3-хлор-2-метоксипіридин	CAS 848366-28-9
IA12		5-Бром-2-метокси-нікотинонітрил	CAS 941294-54-8

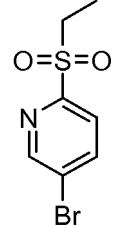
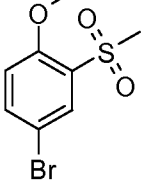
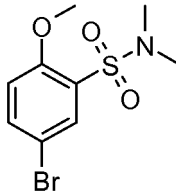
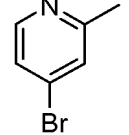
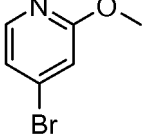
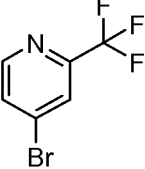
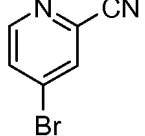
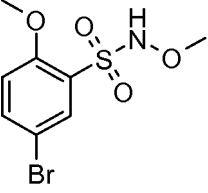
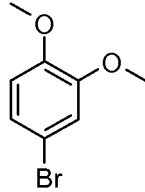
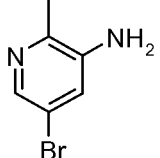
IA13		Диметиламід 5-бром-піридин-3-сульфонової кислоти	CAS 896160-99-9
IA14		4-(5-Бром-піридин-3-сульфоніл)-морфолін	CAS 889676-35-1
IA15		5-Бром-2-метил-3-нітро-піридин	CAS 911434-05-4
IA16		5-Бром-2-метилпіридин	CAS 3430-13-5
IA17		5-Бром-нікотинонітрил	CAS 35590-37-5
IA18		5-бром-трифторметил-піридин	CAS 436799-33-6
IA19		5-Бром-2-етокси-3-метилпіридин	CAS 610279-03-3
IA20		5-бром-2-метоксипіридин	CAS 13472-85-0
IA21		5-бром-2-метокси-3-трифторметил-піридин	CAS 1214377-42-0

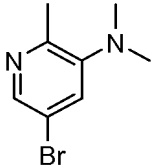
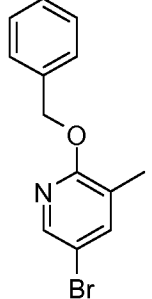
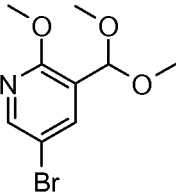
IA22		Метиловий ефір 5-бром-2-метокси-нікотинової кислоти	CAS 122433-41-4
IA23		2-аміно-5-бром-3-трифторметил-піридин	CAS 79456-34-1
IA24		1-(5-Бром-2-метоксипіридин-3-сульфоніл)-4-метилпіперазин	
IA25		5-Бром-2-метоксиметил-піридин	CAS 1000787-43-8
IA26		5-бром-2-трифторметил-піридин	CAS 436799-32-5
IA27		5-Бром-3-метилпіридин-2-іламін	CAS 3430-21-5
IA28		5-Бром-піридин-2-карбонітрил	CAS 97483-77-7
IA29		5-Бром-2,3-диметоксипіридин	CAS 52605-98-8
IA30		3-Бром-5-(пропан-2-сульфоніл)-піридин	

IA31		1-(5-Бром-2-метил-бензолсульфоніл)-піперидин	CAS 364736-61-8
IA32		4-(5-Бром-2-метокси-бензолсульфоніл)-морфолін	CAS 325809-68-5
IA33		4-(5-Бром-піридин-3-сульфоніл)-морфолін	CAS 889676-35-1
IA34		1-(5-Бром-2-метокси-бензолсульфоніл)-4-метил-піперазин	CAS 325809-71-0
IA35		1-(5-Бром-піридин-3-сульфоніл)-4-метил-піперазин	CAS 1007212-08-9
IA36		5-Бром-2,N-диметокси-N-метил-бензолсульфонамід	CAS 1247891-51-5
IA37		Метоксиметиламід 5-бромпіридин-3-сульфонової кислоти	CAS 1248282-54-3
IA38		3-Бром-5-метоксипіридин	CAS 50720-12-2
IA39		3-Бром-5-хлор-піридин	CAS 73583-39-8

IA40		5-Бром-2-метансульфоніл-піридин	CAS 98626-95-0
IA41		Диметиламід 5-бромпіридин-3-сульфонової кислоти	CAS 896160-99-9
IA42		5-Бромпіридин-3-іамін	CAS 13535-01-8
IA43		Етиламід 5-бром-піридин-3-сульфонової кислоти	CAS 1065074-78-3
IA44		5-Бром-2-етансульфініл-піридин	
IA45		5-Бром-2-метансульфоніл-3-метокіпіридин	
IA46		5-Бром-3-метокіпіридин-2-іамін	CAS 42409-58-5
IA47		N-(5-Бром-2-метокіпіридин-3-іл)-метансульфонамід	CAS 1083327-58-5
IA48		5-Бром-3-етил-2-метокіпіридин	CAS 1256788-92-7

IA49		5-Бром-2-хлор-3-метоксипіридин	CAS 286947-03-3
IA50		5-Бром-2-хлор-3-метилпіридин	CAS 29241-60-9
IA51		(5-Бром-2-метансульфоніл-піридин-3-іл)-метиламін	
IA52		(5-Бром-2-метансульфоніл-піридин-3-іл)-диметиламін	
IA53		5-Бром-3-хлор-2-метансульфоніл-піридин	1335052-54-4
IA54		3-Бром-хінолін	CAS 5332-24-1
IA55		3-Бром-5-метансульфоніл-піридин	CAS 445491-71-4
IA56		5-Бром-2-метил-бензонітрил	CAS 156001-51-3
IA57		4-Бром-1-метокси-2-трифторметил-бензол	CAS 1514-11-0

IA58		5-Бром-2-етансульфоніл-піридин	CAS 223556-06-7
IA59		4-Бром-2-метансульфоніл-1-метоксибензол	CAS 90531-99-0
IA60		5-Бром-2-метокси-N, N-диметил-бензолсульфонамід	CAS 871269-16-8
IA61		4-Бром-2-метилпіридин	CAS 22282-99-1
IA62		4-Бром-2-метоксипіридин	CAS 100367-39-3
IA63		4-Бром-2-трифторметил-піридин	CAS 887583-90-6
IA64		4-Бром-піридин-2-карбонітрил	CAS 62150-45-2
IA65		5-Бром-2,N-диметокси-бензолсульфонамід	
IA66		4-Бром-1,2-диметокси-бензол	CAS 2859-78-1
IA67		5-Бром-2-метилпіридин-3-іламін	CAS 914358-73-9

IA68		(5-Бром-2-метилпіридин-3-іл)- диметиламін	CAS 1280592-37-1
IA69		2-(Бензилокси)-5-бром-3- метилпіридин	CAS 1289270-73-0
IA70		5-Бром-3-(диметоксиметил)-2- метоксипіридин	CAS 351410-59-8

Проміжна сполука IA1: 5-бром-2-метансульфоніл-3-метилпіридин

Розчин 5-бром-2-метилсульфаніл-3-метилпіридину (9,04 г, 41,4 ммоль) у ДХМ (83 мл) обробляли при температурі 0 °С мСРВА (21,46 г, 124 ммоль). Після перемішування впродовж 18 годин при кімнатній температурі реакційну суміш додавали до 2н водного розчину NaOH та екстрагували ДХМ. Органічний шар сушили над Na₂SO₄, концентрували, та зазначену у заголовку сполуку отримували після розтирання у циклогексані з одержанням твердої речовини білого кольору (9,25 г, 89 %-ий вихід).

UPLC Rt_{M1}=0,81 хвил.; МС (ESI, m/z): 250,1 [(M+H)⁺]

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,68 (д, 1H), 8,30 (д, 1H), 3,37 (с, 3H), 2,58 (с, 3H).

Проміжна сполука IA2: 5-бром-3-фтор-2-метансульфонілпіридин

Розчин 5-бром-3-фтор-2-метилсульфаніл-піридину (222 мг, 1,0 ммоль) у ДХМ (5 мл) обробляли при температурі 0 °С мСРВА (518 мг, 3,0 ммоль). Після перемішування впродовж 1,5 години при кімнатній температурі реакційну суміш додавали до 2н водного розчину NaOH та екстрагували ДХМ. Органічний шар сушили над Na₂SO₄, концентрували, та зазначену у заголовку сполуку отримували у вигляді твердої речовини білого кольору (241 мг, 95 %-ий вихід), яку використовували без додаткового очищення.

UPLC Rt_{M1}=0,63 хвил.;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,75 (д, 1H), 8,60 (д, 1H), 3,40 (с, 3H).

Проміжна сполука IA3: 5-Бром-2-метансульфоніл-3-трифторметилпіридин

Розчин 5-бром-2-метилсульфаніл-3-трифторметилпіридину (1,40 г, 1,16 ммоль) у ДХМ (30 мл) обробляли при температурі 0 °С мСРВА (2,67 г, 15,48 ммоль). Після перемішування впродовж 18 годин при кімнатній температурі реакційну суміш додавали до 4н водного розчину NaOH та екстрагували ДХМ. Органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували, та зазначену у заголовку сполуку отримували після проведення флеш хроматографії на силікагелі (гексан/EtOAc, від 100:0 до 70:30) у вигляді твердої речовини білого кольору (940 мг, 60 %-ий вихід).

UPLC Rt_{M1}=0,87 хвил.; МС (ESI, m/z): 323,0 [(M+NH₄)⁺].

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 9,45 (д, 1H), 8,76 (д, 1H), 3,57 (с, 3H).

Проміжна сполука IA4: 5-Бром-3-дифторметил-2-метансульфонілпіридин

а) 2,5-Дибром-3-дифторметилпіридин

Розчин Et₃N трифториду (1,80 мл, 11,3 ммоль) у ДХМ (40 мл) обробляли при температурі 0 °С Xtalfluor-E (2,67 г, 15,5 ммоль) та 2,5-дибром-піридин-3-карбальдегідом (1,0 г, 3,77 ммоль). Після перемішування впродовж 19 годин при кімнатній температурі реакційну суміш розводили TBME та промивали насиченим водним розчином NaHCO₃. Органічний шар сушили над Na₂SO₄, концентрували для видалення масла жовтого кольору (950 мг, 88 %-ий вихід), яке використовували без додаткового очищення.

UPLC Rt_{M1}=1,05 хвил.;

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,57 (д, 1H), 8,48 (д, 1H), 7,14 (т, 1H), 3,35 (с, 3H).

б) 5-Бром-3-дифторметил-2-метансульфонілпіридин

Розчин 2,5-дибром-3-дифторметилпіридину (1400 мг, 1,16 ммоль) у ДМФА (10 мл) обробляли при температурі 0 °С метантіолатом натрію (348 мг, 4,97 ммоль). Після перемішування впродовж 1,5 годин при кімнатній температурі реакційну суміш охолоджували при температурі 0 °С, та у реакційну суміш додавали mCPBA (2857 мг, 16,56 ммоль). Після перемішування впродовж 1 години при кімнатній температурі реакційну суміш додавали до 4н водного розчину NaOH та екстрагували TBME. Органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували, та зазначену у заголовку сполуку отримували після проведення флеш хроматографії на силікагелі (гексан/EtOAc, від 100/0 до 80/20) у вигляді твердої речовини білого кольору (498 мг, 53 %-ий вихід).

UPLC Rt_{M1}=0,86 хвил.;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,67 (д, 1H), 8,45 (д, 1H), 7,37 (т, 1H), 3,37 (с, 3H).

Проміжна сполука IA5: 5-Бром-3-фторметил-2-метансульфонілпіридин

а) 5-Бром-2-хлор-3-фторметилпіридин

Розчин Et₃N трифториду (1,76 мл, 10,79 ммоль) у ДХМ (20 мл) обробляли при температурі 0 °С Xtalfluor-E (1,65 г, 7,19 ммоль) та (5-бром-2-хлор-піридин-3-іл)-метанолом (0,80 г, 3,60 ммоль). Після перемішування впродовж 18 годин при кімнатній температурі реакційну суміш розводили TBME та промивали насиченим водним розчином NaHCO₃. Органічний шар сушили над Na₂SO₄, концентрували, та зазначену у заголовку сполуку отримували після проведення флеш хроматографії на силікагелі (гексан/EtOAc, від 100/0 до 90/10) у вигляді безбарвного масла (286 мг, 35 %-ий вихід).

UPLC Rt_{M1}=0,98 хвил.;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,53 (д, 1H), 8,45 (д, 1H), 5,52 (д, 1H)

б) 5-Бром-3-фторметил-2-метансульфонілпіридин

Розчин 2,5-дибром-3-дифторметилпіридину (1,4 г, 1,16 ммоль) у ДМФА (10 мл) обробляли при температурі 0 °С метантіолатом натрію (348 мг, 4,97 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 1,5 години реакційну суміш охолоджували до температури 0 °С, та у реакційну суміш вводили mCPBA (2857 мг, 16,56 ммоль). Після перемішування впродовж 1 години при кімнатній температурі реакційну суміш додавали до 4н водного розчину NaOH та екстрагували TBME. Органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували, та зазначену у заголовку сполуку отримували після проведення флеш хроматографії на силікагелі (гексан/EtOAc, від 100/0 до 80/20) у вигляді твердої речовини білого кольору (498 мг, 53 % вихід).

UPLC Rt_{M1}=0,86 хвил.;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,67 (д, 1H), 8,45 (д, 1H), 7,37 (т, 1H), 3,37 (с, 3H).

Проміжна сполука IA7: 5-Бром-3-фторметил-2-метоксипіридин

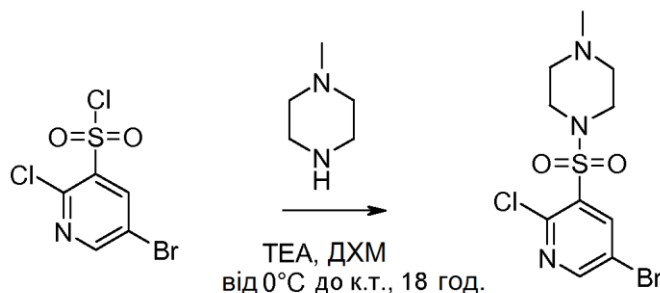
Розчин (5-бром-2-метоксипіридин-3-іл)-метанолу (343 мг, 1,57 ммоль) у ДХМ (7 мл) обробляли при температурі 0 °С деоксофтором (1,5 мл, 3,46 ммоль) та EtOH (27,6 мкл, 0,47 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі, гасили насиченим водним розчином NaHCO₃ та екстрагували ДХМ. Органічний шар сушили над Na₂SO₄, концентрували з одержанням зазначеної у заголовку сполуки після проведення флеш хроматографії на силікагелі (гексан/EtOAc 80:20) у вигляді масла жовтого кольору (80 мг, 23 % вихід).

UPLC Rt_{M1}=1,07 хвил.;

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,32 (т, 1H), 8,00 (т, 1H), 5,37 (д, 2H), 3,89 (с, 3H).

Проміжна сполука IA24: 1-(5-Бром-2-метоксипіридин-3-сульфоніл)-4-метил-піперазин

а) (5-Бром-2-метансульфонілпіридин-3-іл)-метил-амін



Розчин 5-бром-2-хлор-піридин-3-сульфоніл-хлориду (CAS реєстр 1146290-19-8) (580 мг, 1,99 ммоль) та Et₃N (0,55 мл, 3,99 ммоль) у ДХМ (20 мл) при температурі 0 °С обробляли 1-метил-піперазином (0,33 мл, 2,99 ммоль), отриману суміш перемішували при температурі 0 °С

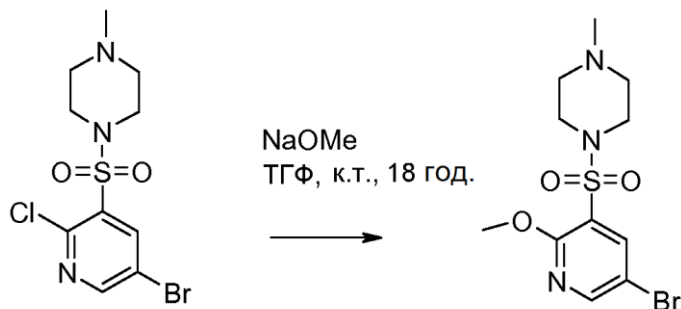
впродовж 20 хвил. та при кімнатній температурі впродовж 18 годин. Суміш розводили ДХМ (30 мл) та промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 . Органічний шар сушили над MgSO_4 , концентрували та очищали за допомогою флеш хроматографії на силікагелі (ДХМ/MeOH від 100:0 до 90:10) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді твердої речовини

5 помаранчевого кольору (420 мг, 59 %-ий вихід).

ВЕРХ $R_{tM2}=1,49$ хвил.; ESIMS: 356 $[(M+H)^+]$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,62 (д, 1H), 8,50 (д, 1H), 3,57-3,29 (т, 4H), 2,50 (т, 4H), 2,33(с, 3H).

b) 1-(5-Бром-2-метоксипіридин-3-сульфоніл)-4-метил-піперазин



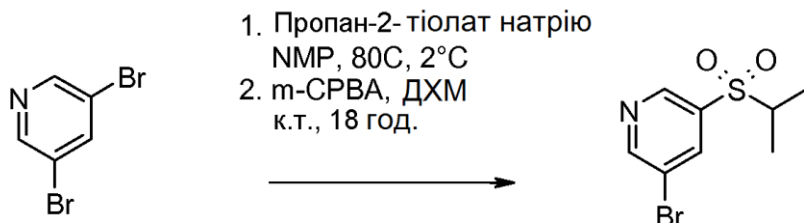
10 Розчин 1-(5-бром-2-хлор-піридин-3-сульфоніл)-4-метил-піперазину (420 мг, 1,18 ммоль) у ТГФ (10 мл) обробляли порціями метоксиду натрію (192 мг, 3,55 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 годин. Суміш гасили шляхом додавання води та екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином

15 NaHCO_3 та сушили над MgSO_4 , концентрували та очищали за допомогою флеш хроматографії на силікагелі (ДХМ/MeOH від 100:0 до 90:10) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки (358 мг, 85 %-ий вихід).

ВЕРХ $R_{tM2}=1,47$ хвил.; ESIMS: 350, 352 $[(M+H)^+]$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,36 (д, 1H), 8,28 (д, 1H), 4,05 (с, 3H), 3,35 (ушир.с, 4 H), 2,49 (ушир.с, 4 H), 2,33 (с, 3H).

Проміжна сполука ІА30: 3-Бром-5-(пропан-2-сульфоніл)-піридин



25 Розчин 3,5-дибром-піридину (CAS реєстр 625-92-3) (495 мг, 2,09 ммоль) у NMP (5 мл) обробляли пропан-2-тіолатом натрію (CAS реєстр 20607-43-6) (205 мг, 2,09 ммоль), отриману суміш перемішували при температурі 80 °C впродовж 2 годин. Суміш охолоджували та розводили EtOAc, промивали водою ($\times 2$), потім насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над MgSO_4 та концентрували. Отриманий залишок розчиняли у ДХМ (10 мл), обробляли mCPBA (1083 мг, 6,27 ммоль) та перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 годин, додавали 10 %-ий водний розчин сульфату натрію, та суміш перемішували при кімнатній

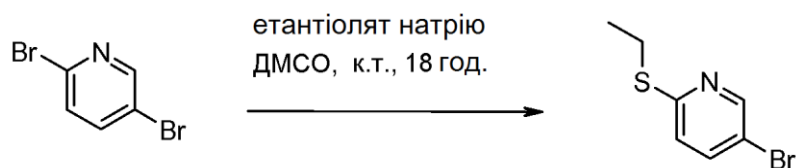
30 температурі впродовж 1 години. Фази розділяли, та органічний шар промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 , сушили над MgSO_4 , концентрували та очищали за допомогою флеш хроматографії на силікагелі (циклогексан/EtOAc від 100:0 до 00:100) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки (364 мг, 59 %-ий вихід).

ВЕРХ $R_{tM2}=0,77$ хвил.; ESIMS: 264, 266 $[(M+H)^+]$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,98 (дд, 2H), 8,33 (т, 1H), 3,34-3,17 (м, 1H), 1,37 (д, 6H).

Проміжна сполука ІА44: 5-Бром-2-етансульфінілпіридин

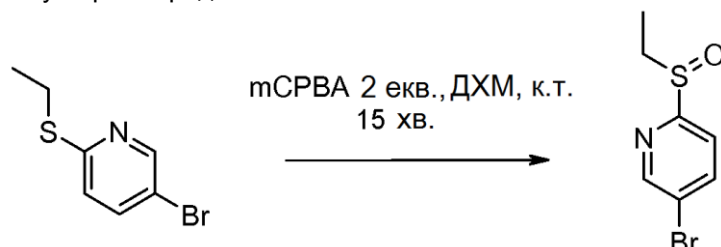
а) 5-Бром-2-етилсульфаніл-піридин



Суміш 2,5-дибром-піридину (CAS реєстр 588729-99-1) (1,15 г, 4,85 ммоль) та етантіолату натрію (CAS реєстр 811-51-8) (2,04 г, 24,27 ммоль) у ДМСО (15 мл) перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 годин. Додавали воду, та суміш екстрагували ДХМ. Органічний шар сушили шляхом пропускання його через розділюючий фази картридж, концентрували та очищали за допомогою флеш хроматографії на силікагелі (циклогексан/EtOAc від 100:0 до 70:30) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді помаранчевого масла (1,09 г, 92 %-ий вихід).

ВЕРХ $R_{tM2}=1,25$ хвил.; ESIMS: 218, 220 $[(M+H)^+]$.

б) 5-Бром-2-етансульфінілпіридин



Розчин 5-бром-2-етилсульфаніл-піридину (1,09 г, 4,49 ммоль) у ДХМ (15 мл) обробляли mCPBA (1,55 г, 8,98 ммоль). Отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі впродовж 15 хвилин.

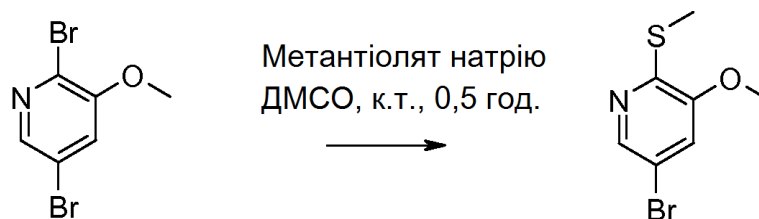
Суміш гасили шляхом додавання 2М водного розчину NaOH та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари сушили над $MgSO_4$ та концентрували. Сполуку очищували за допомогою преп. ОФ-ВЕРХ (колонка SunFire C18 OBD, градієнт 5-60 % ACN в 15 хвил.) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла (490 мг, 45 %-ий вихід).

ВЕРХ $R_{tM2}=0,65$ хвил.; ESIMS: 234, 236 $[(M+H)^+]$.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,85 (д, 1H), 8,37 (дд, 1H), 7,80 (д, 1H), 3,33 (с, 2H), 3,27-3,10 (м, 1H), 2,94-2,72 (м, 1H), 1,01 (т, 3H).

Проміжна сполука ІА45: 5-Бром-2-метансульфоніл-3-метоксипіридин

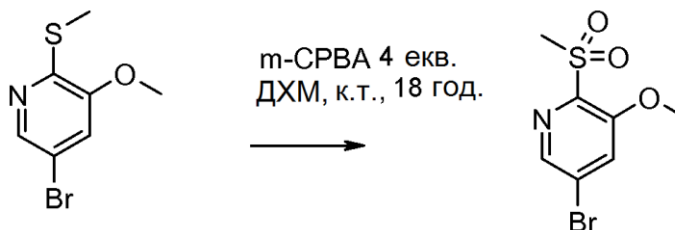
а) 5-Бром-3-метокси-2-метилсульфаніл-піридин



Суміш 2,5-дибром-3-метоксипіридину (CAS реєстр 1142191-57-8) (550 мг, 2,06 ммоль) та метантіолату натрію (CAS реєстр 5188-07-8) (722 мг, 10,30 ммоль) у ДМСО (1,5 мл) перемішували при кімнатній температурі впродовж 0,5 години. Додавали воду, та суміш екстрагували ДХМ. Органічний шар сушили шляхом пропускання його через розділюючий фази картридж та концентрували з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла (1,50 г, 93 %-ий вихід, сирий).

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,19 (д, 1H), 7,53 (д, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,32 (с, 3H).

б) 5-Бром-2-метансульфоніл-3-метоксипіридин



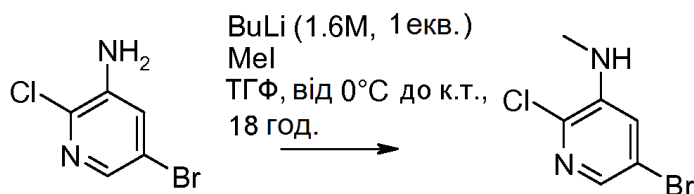
Розчин 5-бром-3-метокси-2-метилсульфаніл-піридину (1,50 г, 2,24 ммоль) у ДХМ (10 мл) обробляли mCPBA (1,55 г, 8,97 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 годин. Суміш гасили шляхом додавання 2М водного розчину NaOH та екстрагували ДХМ. Органічний шар сушили шляхом пропускання через розділюючий фази картридж та концентрували з одержанням зазначеної у заголовку сполуки (400 мг, 33 %-ий вихід сирого).

ВЕРХ $R_{tM2}=0,75$ хвил.; ESIMS: 268 $[(M+H)^+]$.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,41 (д, 1H), 8,17 (с, 1H), 4,01 (с, 3H), 3,30 (с, 3H).

Проміжна сполука ІА51: (5-Бром-2-метансульфонілпіридин-3-іл)-метил-амін

а) (5-Бром-2-хлор-піридин-3-іл)-метил-амін

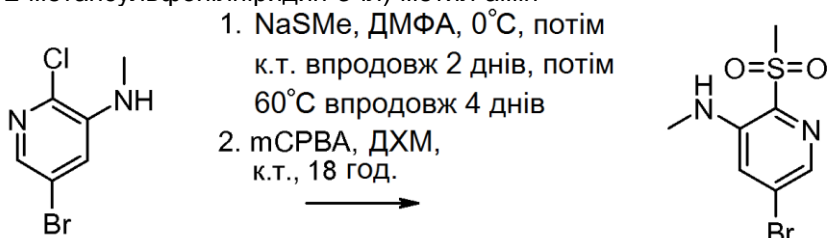


Розчин 5-бром-2-хлор-піридин-3-іламіну (CAS реєстр 588729-99-1) (565 мг, 2,72 ммоль) у ТГФ (4 мл) при температурі 0 °С обробляли 1,6 М BuLi у гексані (0,17 мл, 0,17 ммоль), отриману суміш перемішували при температурі 0 °С впродовж 0,5 години, потім повільно додавали метилйодид (0,17 мл, 2,72 ммоль). Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури та перемішували впродовж 18 годин. Суміш помаранчевого/коричневого кольору виливали у насичений водний розчин NaHCO₃ та екстрагували EtOAc. Органічний шар сушили над MgSO₄, концентрували та очищали за допомогою флеш хроматографії на силікагелі (циклогексан/EtOAc від 95:5 до 60:40) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді твердої речовини помаранчевого кольору (354 мг, 59 %-ий вихід).

ВЕРХ Rt_{M1}=0,94 хвил.; ESIMS: 221, 223, 225 [(M+H)⁺].

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,65 (д, 1H), 7,14 (д, 1H), 6,11 (д, 1H), 2,74 (д, 3H).

б) (5-Бром-2-метансульфонілпіридин-3-іл)-метил-амін



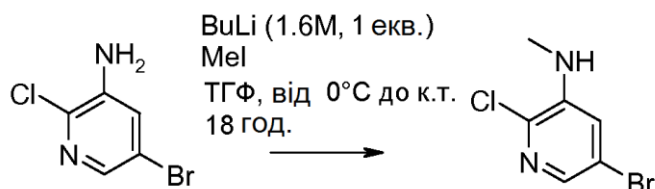
Розчин (5-бром-2-хлор-піридин-3-іл)-метил-аміну (354 мг, 1,60 ммоль) у ДМФА (2,6 мл) обробляли метантіолатом натрію (168 мг, 2,40 ммоль) при температурі 0 °С. Отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 днів та нагрівали при температурі 60 °С впродовж 4 днів. Суміш гасили при температурі 0 °С шляхом додавання 2М водного розчину NaOH та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари сушили над MgSO₄ та концентрували з одержанням масла помаранчевого кольору, яке розчиняли у ДХМ (5 мл) та обробляли при температурі 0 °С mCPBA (CAS реєстр 937-14-4) (827 мг, 4,79 ммоль) та перемішували впродовж 18 годин при кімнатній температурі. Суміш гасили при температурі 0 °С шляхом додавання 2М водного розчину NaOH та екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні продукти сушили над MgSO₄, концентрували та очищали за допомогою флеш хроматографії на силікагелі (циклогексан/EtOAc від 92:8 до 32:68) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді твердої речовини помаранчевого кольору (174 мг, 41 %-ий вихід).

ВЕРХ Rt_{M1}=0,78 хвил.; ESIMS: 265, 267 [(M+H)⁺].

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,95 (д, 1H), 7,50 (д, 1H), 6,70-6,59 (м, 1H), 3,26 (с, 3H), 2,82 (д, 3H).

Проміжна сполука ІА52: (5-Бром-2-метансульфонілпіридин-3-іл)-диметил-амін

а) (5-Бром-2-хлор-піридин-3-іл)-метил-амін



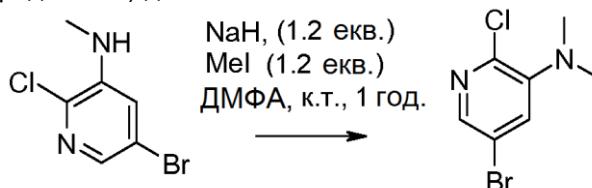
Розчин 5-бром-2-хлор-піридин-3-іламіну (CAS реєстр 588729-99-1) (1 г, 4,82 ммоль) у ТГФ (7 мл) при температурі 0 °С обробляли 1,6 М BuLi у гексані (6 мл, 9,64 ммоль), отриману суміш перемішували при температурі 0 °С впродовж 0,5 години, потім повільно додавали метилйодид (0,60 мл, 9,64 ммоль). Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури та перемішували впродовж 18 годин. Суміш помаранчевого/коричневого кольору виливали у насичений водний розчин NaHCO₃ та екстрагували EtOAc, органічний шар сушили над MgSO₄, концентрували та очищали за допомогою флеш хроматографії на силікагелі (циклогексан/EtOAc

від 95:05 до 70:30) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді твердої речовини помаранчевого кольору (182 мг, 17 %-ий вихід).

ВЕРХ $R_{tM1}=0,94$ хвил.; ESIMS: 221, 223[(M+H)⁺].

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 7,65 (д, 1H), 7,14 (д, 1H), 6,11 (д, 1H), 2,74 (д, 3H).

5 б) (5-Бром-2-хлор-піридин-3-іл)-диметил-амін

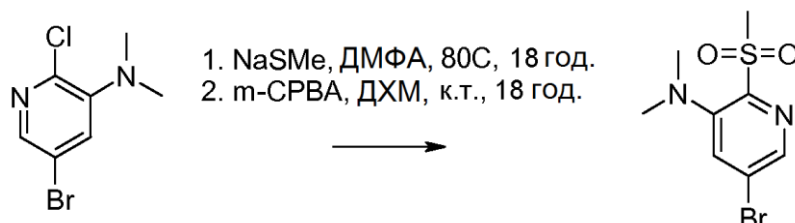


Розчин (5-бром-2-хлор-піридин-3-іл)-метил-аміну (182 мг, 0,82 ммоль) у ДМФА (4 мл) обробляли NaH (23 мг, 0,99 ммоль) при кімнатній температурі, та суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 0,5 години, додавали метилйодид (0,06 мл, 0,99 ммоль), та отриману суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Суміш розводили ТВМЕ та промивали насиченим водним розчином NaHCO₃, органічний шар сушили над MgSO₄ та концентрували з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді масла помаранчевого кольору (174 мг, 90 %-ий вихід). Її використовували без додаткового очищення.

ВЕРХ $R_{tM1}=1,03$ хвил.; ESIMS: 235, 237 [(M+H)⁺].

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 8,10 (д, 1H), 7,70 (д, 1H), 2,78 (с, 6H).

15 с) (5-Бром-2-метансульфонілпіридин-3-іл)-метил-амін

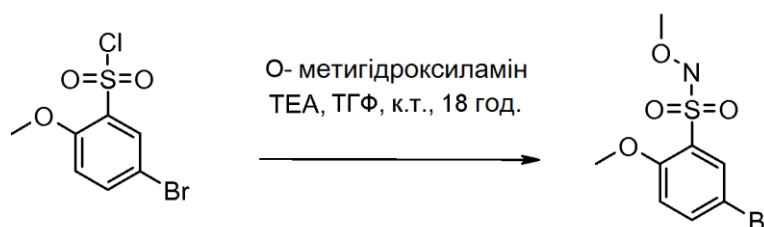


Розчин (5-бром-2-хлор-піридин-3-іл)-диметил-аміну (174 мг, 0,74 ммоль) у ДМФА (5 мл) обробляли метантиолатом натрію (104 мг, 1,48 ммоль) при кімнатній температурі, отриманий розчин перемішували при температурі 80 °C впродовж 18 годин. При температурі 0 °C суміш гасили шляхом додавання 2M водного розчину NaOH, потім екстрагували ТВМЕ. Об'єднані органічні шари сушили над MgSO₄ та концентрували з одержанням масла помаранчевого кольору, яке розчиняли у ДХМ (5 мл), обробляли при температурі 0 °C mCPBA (CAS реєстр 937-14-4) (382 мг, 2,21 ммоль) та перемішували впродовж 18 годин при кімнатній температурі. При температурі 0 °C суміш гасили шляхом додавання 2M водного розчину NaOH, потім екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари сушили над MgSO₄, концентрували та очищали за допомогою флеш хроматографії на силікагелі (циклогексан/EtOAc від 88:12 до 00:100) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді твердої речовини помаранчевого кольору (50 мг, 24 %-ий вихід).

ВЕРХ $R_{tM1}=0,83$ хвил.; ESIMS: 279, 281 [(M+H)⁺].

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 8,25 (д, 1H), 7,90 (д, 1H), 3,29 (с, 3H), 2,91 (с, 6H).

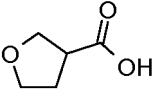
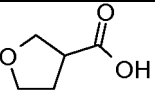
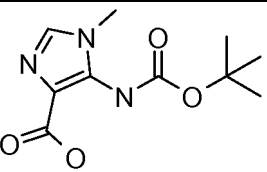
Проміжна сполука ІА65: 5-Бром-2,N-диметокси-бензолсульфонамід



Розчин 5-бром-2-метокси-бензолсульфоніл хлориду (CAS реєстр 23095-05-8) (218 мг, 0,76 ммоль) та Et₃N (0,55 мл, 3,99 ммоль) у ДХМ (20 мл) при температурі 0 °C перемішували впродовж 15 хвил. та обробляли О-метилгідроксиламіном (36 мг, 0,76 ммоль), отриману суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 годин. Суміш розподіляли між EtOAc та водою. Органічний шар промивали насиченим водним розчином NaHCO₃, сушили над MgSO₄, концентрували та очищали за допомогою флеш хроматографії на силікагелі (циклогексан/EtOAc від 100:0 до 0:100) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки (189 мг, 84 %-ий вихід).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,10 (д, 1 H), 7,78 (с, 1 H), 7,72 (дд, 1 H), 6,97 (д, 1 H), 4,01 (с, 3 H), 3,81 (с, 3 H).

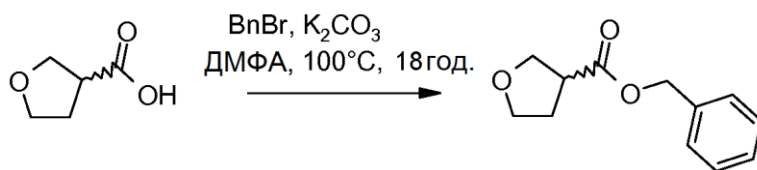
IB) Карбонові кислоти або хлорангідриди кислот

Проміжна сполука #	IB) Структури карбонових кислот або хлорангідридів кислот	Назва за AutoNom
IB1	 Енантіомер 1	Тетрагідрофуран-3-карбонова кислота (чистий енантіомер)
IB2	 Енантіомер 2	Тетрагідрофуран-3-карбонова кислота (чистий енантіомер)
IB3		5-трет-бутоксикарбоніламіно-1-метил-1H-імідазол-4-карбонова кислота

5

Приклад IB1/IB2: (S)-Тетрагідрофуран-3-карбонова кислота/(R)-тетрагідрофуран-3-карбонова кислота

а) Бензиловий ефір тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти



10

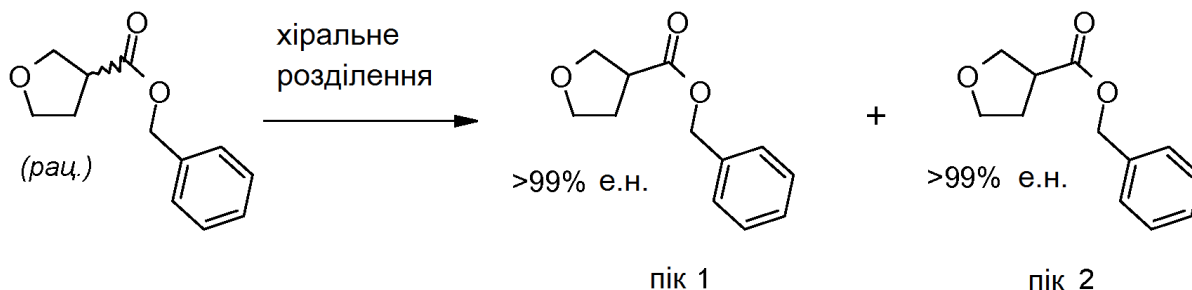
Розчин тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти (CAS реєстр 89364-31-8) (4,00 г, 34,40 ммоль) у ДМФА (20 мл) обробляли K_2CO_3 (9,52 г, 68,9 ммоль) та бензил бромідом (CAS реєстр 100-39-0) (8,18 мл, 68,9 ммоль) при температурі 100 °С впродовж 18 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили EtOAc, промивали водою та насиченим сольовим розчином. Об'єднані органічні шари сушили над MgSO_4 , концентрували та очищали за допомогою флеш хроматографії на силікагелі (циклогексан/EtOAc від 92:8 до 34:66) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла (6,93 г, 98 %-ий вихід).

ВЕРХ $R_{\text{M}2}=0,94$ хвил.; ESIMS: 207 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,50-7,26 (м, 5H), 5,17 (м, 2H), 4,05-3,75 (м, 4H), 3,29-3,05 (м, 1H), 2,36-2,09 (м, 2H).

20

б) Енантіомерне розділення бензилового ефіру тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти



Інформація про спосіб:

Колонка: Chiralpak AD-PREP

Розчинник: гептан/EtOH/MeOH 95/2,5/2,5

Потік: 1,0 мл/хвил.

Довжина хвилі: 210 нм

Прилад: Agilent 1200 DAD Magellan

25

Розчин EtOH

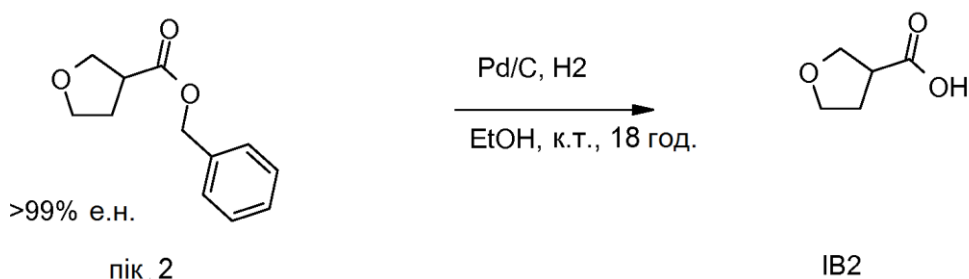
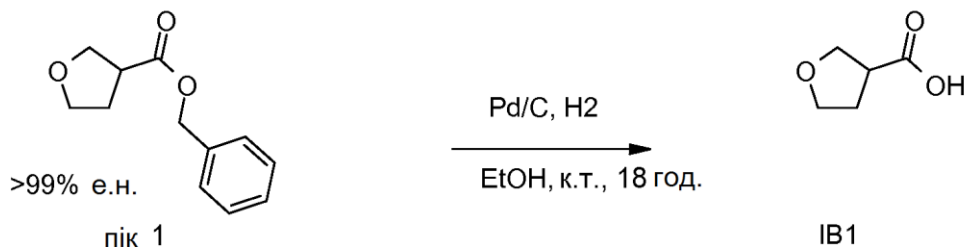
Після розділення 6,347 г рацемату, отримували 2 піки: пік 1 при 9,086 хвил. (2,43 г, е.н. >99 %) та пік 2 при 10,584 хвил. (2,19 г, е.н. >99 %).

ВЕРХ (пік 1 або 2) $R_{tM2}=0,92$ хвил.; ESIMS: 207 $[(M+H)^+]$.

5 1H ЯМР (пік 1) (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,48-7,29 (м, 5H), 5,23-5,07 (м, 2H), 4,05-3,77 (м, 4H), 3,23-3,10(м, 1H), 2,35-2,06 (м, 2H).

1H ЯМР (пік 2) (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,51-7,31 (м, 5H), 5,23-5,09 (м, 2H), 4,07-3,77 (м, 4H), 3,24-3,07 (м, 1H), 2,35-2,06 (м, 2H).

с) (S)-Тетрагідрофуран-3-карбонова кислота/(R)-тетрагідрофуран-3-карбонова кислота



10

Розчин енантіомерно чистого бензильового ефіру тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти (пік 1 або пік 2, 200 мг, 0,97 ммоль), Pd/C (103 мг, 0,97 ммоль) у EtOH (2 мл) піддавали гідруванню H_2 при кімнатній температурі впродовж 18 годин. Фільтрування реакційної суміші та концентрування фільтрату приводили до одержання зазначеної у заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла (125 мг (пік 1), 111 мг (пік 2), сирий).

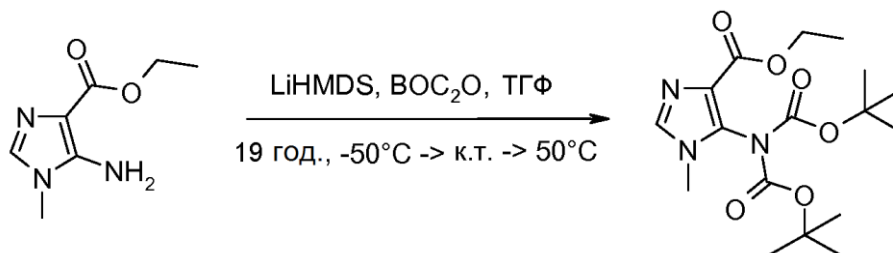
15

1H ЯМР (обидва енантіомери) (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 12,40 (ушир.с, 1H), 3,84-3,59 (м, 4H), 3,00 (м, 1H), 2,08-1,92(м, 1H).

Приклад IB3): 5-трет-Бутоксикарбоніламіно-1-метил-1H-імідазол-4-карбонова кислота

20

а) Етиловий ефір 5-ди(трет-бутоксикарбоніл)аміно-1-метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти



25

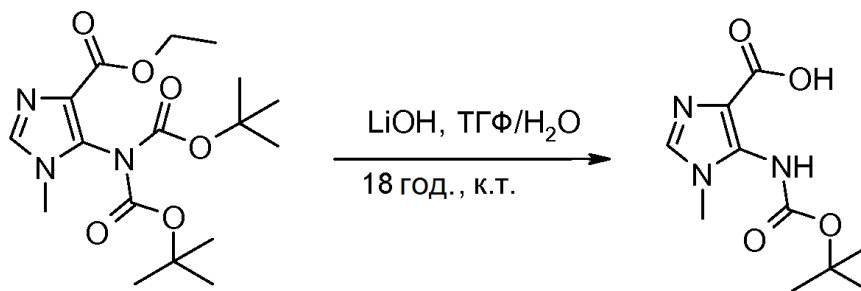
Розчин етилового ефіру 5-аміно-1-метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (CAS реєстр 54147-04-5) (82 мг, 0,49 ммоль) у ТГФ (4 мл) обробляли при температурі -50 °C 1M розчин LiHMDS у ТГФ (0,97 мл, 0,97 ммоль), та реакційну суміш перемішували при температурі -50 °C впродовж 10 хвил., потім додавали розчин Boc_2O (237 мг, 1,07 ммоль) у ТГФ (1,5 мл). Реакційній суміші давали повільно нагрітись до кімнатної температури, потім до 50 °C та перемішували впродовж 15 годин при температурі 50 °C. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили EtOAc та гасили H_2O . Органічний шар сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували, та зазначену у заголовку сполуку отримували після проведення флеш хроматографії на силікагелі (гептан/EtOAc, від 85:15 до 0:100) у вигляді твердої речовини білого кольору (140 мг, 78 %-ий вихід).

30

UPLC $R_{tM1}=0,96$ хвил.; ESIMS: 370 $[(M+H)^+]$

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$, 298 K): δ 4,33 (кв, 2H), 3,50 (с, 3H), 1,41 (с, 18H), 1,35 (т, 3H).

b) 5-трет-Бутоксикарбоніламіно-1-метил-1H-імідазол-4-карбонова кислота



Розчин етилового ефіру 5-ди(трет-бутоксикарбоніл)аміно-1-метил-1H-імідазол-4-карбонової
кислоти (167 мг, 0,452 ммоль) у ТГФ (2,2 мл) та H₂O (2,2 мл) обробляли LiOH (54,1 мг, 2,26
ммоль), та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 годин, потім
гасили 1 М водним розчином HCl до встановлення pH 2 та екстрагували EtOAc. Органічний шар
сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували з одержанням зазначеної у заголовку сполуки
(70 мг, 65 %-ий вихід).

UPLC Rt_{M1}=0,47 хвил.; ESIMS: 242 [(M+H)⁺]

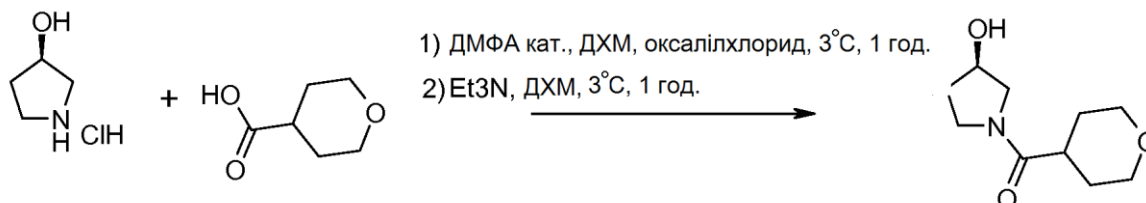
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,42 (ушир. с., 1H), 8,98 (ушир. с., 1H), 7,82 (с, 1H), 3,45 (с,
3H), 1,41 (с, 9H).

IC) Похідні або аналоги піролідинолу

Проміжна сполука #	Назва за AutoNom	Використовувані по прикладу #	Коментарі до синтезу
IC1	(R)-(тетрагідропіран-4-карбоніл)- піролідін-3-іловий ефір метансульфонової кислоти	C1	2 стадії виходячи з CAS 104706-47-0
IC2	(S)-(тетрагідропіран-4-карбоніл)- піролідін-3-іловий ефір метансульфонової кислоти	C2	2 стадії виходячи з CAS 100243-39-8
IC3	(S)-1-пропіоніл-піролідін-3-іловий ефір метансульфонової кислоти	C3	2 стадії виходячи з CAS 100243-39-8
IC4	(R)-1-пропіоніл-піролідін-3-іловий ефір метансульфонової кислоти	C4	2 стадії виходячи з CAS 2799-21-5

Проміжна сполука IC1: (R)-1-(тетрагідропіран-4-карбоніл)-піролідін-3-іловий ефір
метансульфонової кислоти

а) ((R)-3-Гідроксипіролідін-1-іл)-(тетрагідропіран-4-іл)-метанон

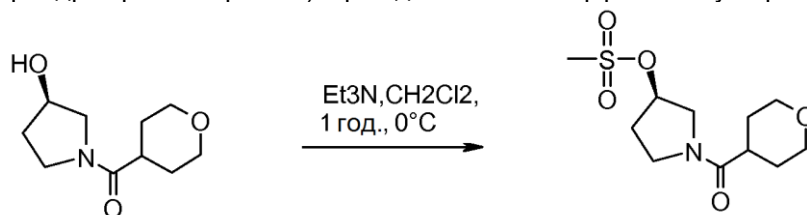


До розчину тетрагідропіран-4-карбонової кислоти (CAS реєстр 5337-03-1) та ДМФА (0,012
мл, 0,15 ммоль) додавали оксаліл-хлорид (0,20 мл, 3,84 ммоль). Реакційну суміш перемішували
при температурі 3 °C впродовж 1 години. Концентрування реакційної суміші при зниженому
тиску (170 мбар) при температурі 40 °C (водяна баня) давало ацильну проміжну сполуку у
вигляді безбарвного масла. Проміжну сполуку розчиняли у ДХМ (2 мл) та додавали до розчину
гідрохлориду (R)-піролідін-3-олу (CAS реєстр 104706-47-0) (190 мг, 1,54 ммоль) у ДХМ (3 мл),
охолоджували до температури 3 °C, утворену суспензію білого кольору перемішували при
температурі 3 °C впродовж 1 години. Реакційну суміш концентрували; EtOAc додавали до
залишку, який відфільтровували та промивали EtOAc. Концентрування та очищення фільтрату
за допомогою флеш хроматографії на силікагелі (ДХМ /ДХМ: MeOH (9:1), від 100:0 до 60:40
впродовж 11 хвил.) приводили до одержання зазначеної у заголовку сполуки у вигляді твердої
речовини білого кольору (250 мг, 82 %-ий вихід).

ESIMS: 200 [(M+H)⁺].

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 4,43-4,65 (м, 1H), 3,95-4,16 (м, 2H), 3,30-3,82 (м, 6H), 2,45-2,75
(м, 1H), 1,83-2,30 (м, 4H), 1,54-1,78 (м, 3H).

b) (R)-1-(тетрагідропіран-4-карбоніл)-піролідін-3-іловий ефір метансульфонової кислоти



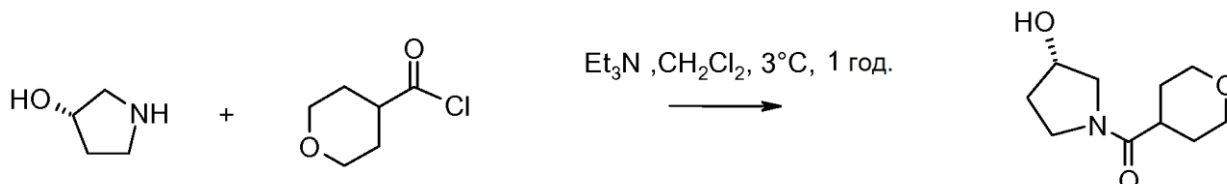
У атмосфері аргону до розчину ((R)-3-гідроксипіролідін-1-іл)-(тетрагідропіран-4-іл)-метанону (6 г, 22,6 ммоль) та Et₃N (6,30 мл, 45,2 ммоль) у ДХМ (100 мл) при температурі -10 °С додавали метансульфоніл-хлорид (CAS реєстр 124-63-0) (3,52 мл, 45,2 ммоль). Розчин перемішували при температурі 0 °С впродовж 1 години, розводили H₂O та ДХМ, органічний шар промивали два рази H₂O та насиченим сольовим розчином та сушили над MgSO₄. Концентрування та розтирання отриманого масла у діетиловому ефірі приводили до одержання зазначеної у заголовку сполуки у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору (5,3 г, 84 %).

ESIMS: 278 [(M+H)⁺].

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 5,22-5,44 (м, 1H), 3,96-4,13 (м, 2H), 3,85-3,96 (м, 1H), 3,56-3,83 (м, 3H), 3,36-3,53 (м, 2H), 3,08 (д, 3H), 2,07-2,75 (м, 3H), 1,93 (м, 2H), 1,51-1,75 (м, 3H).

Проміжна сполука IC2: (S)-(Тетрагідропіран-4-карбоніл)-піролідін-3-іловий ефір метансульфонової кислоти

а) ((S)-3-Гідроксипіролідін-1-іл)-(тетрагідропіран-4-іл)-метанон

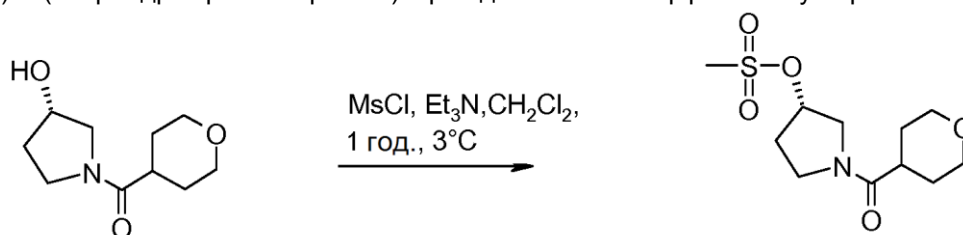


Розчин тетрагідропіран-4-карбонілхлориду (CAS реєстр 40191-32-0) (316 мг, 2,02 ммоль) у ДХМ (2 мл) додавали по краплям (0 °С < T < 10 °С) до розчину (S)-піролідін-3-олу (CAS реєстр 100243-39-8) (250 мг, 2,02 ммоль) та Et₃N (0,62 мл, 4,45 ммоль) у ДХМ (5 мл). Реакційну суміш перемішували при температурі 3 °С впродовж 1 години. Леткі продукти випарювали та до залишку додавали EtOAc, твердий продукт, що залишився, відфільтровували та промивали EtOAc, концентрування фільтрату приводило до одержання зазначеної у заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (390 мг, 97 %-ий вихід).

ESIMS: 200 [(M+H)⁺].

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 4,55 (д, 1H), 3,96-4,11 (м, 2H), 3,36-3,80 (м, 6H), 2,48-2,74 (м, 1H), 1,52-2,20 (м, 7H).

b) (S)-1-(Тетрагідропіран-4-карбоніл)-піролідін-3-іловий ефір метансульфонової кислоти



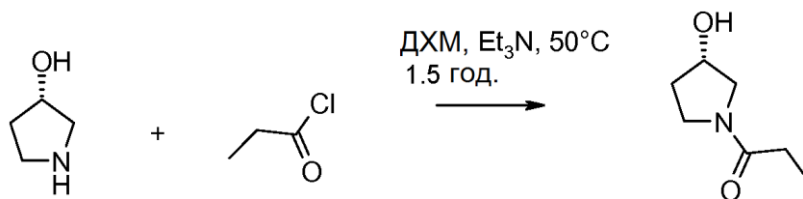
У атмосфері аргону до розчину ((S)-3-гідроксипіролідін-1-іл)-(тетрагідропіран-4-іл)-метанону (0,39 г, 1,96 ммоль) та Et₃N (0,55 мл, 3,91 ммоль) у ДХМ (10 мл) при температурі -10 °С додавали метансульфоніл-хлорид (CAS реєстр 124-63-0) (0,23 мл, 2,94 ммоль). Розчин перемішували при температурі 3 °С впродовж 1 години, розводили H₂O та ДХМ, органічний шар промивали два рази H₂O та насиченим сольовим розчином, потім сушили над MgSO₄. Концентрування та розтирання отриманого масла у діетиловому ефірі приводили до одержання зазначеної у заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (0,45 г, 83 %-ий вихід).

ESIMS: 278 [(M+H)⁺].

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 5,25-5,44 (м, 1H), 3,99-4,16 (м, 2H), 3,85-3,95 (м, 1H), 3,56-3,83 (м, 3H), 3,37-3,54 (м, 2H), 3,08 (д, 3H), 2,09-2,78 (м, 3H), 1,93 (м, 2H), 1,51-1,76 (м, 2H).

Проміжна сполука IC3: (S)-1-Пропіоніл-піролідін-3-іловий ефір метансульфонової кислоти

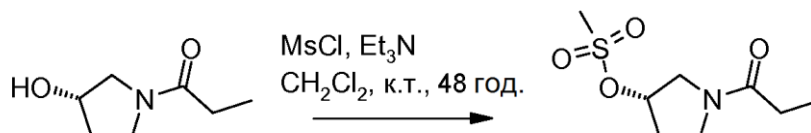
а) 1-((S)-3-Гідроксипіролідін-1-іл)-пропан-1-он



До розчину (S)-піролідін-3-олу (CAS реєстр 100243-39-8) (4,8 г, 55,9 ммоль) та Et₃N (8,74 мл, 63,1 ммоль) при температурі 5 °С впродовж 15 хвил. додавали по краплям пропіоніл-хлорид (CAS реєстр 79-03-8) (4,78 мл, 54,8 ммоль), розчину давали нагрітися до кімнатної температури та перемішували впродовж 1 години. До розчину додавали H₂O (10 мл) та насичений водний розчин NaHCO₃ (10 мл), органічну фазу промивали насиченим сольовим розчином (10 мл) та 0,25М водним розчином HCl (20 мл). Об'єднані водні шари концентрували та екстрагували EtOAc (2×100 мл), об'єднані органічні фази сушили над MgSO₄ та концентрували з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді масла блідо-жовтого кольору (4,80 г, 54 %-ий вихід).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 4,54 (д, 1H), 3,31-3,73 (м, 3H), 3,12 (м, 1H), 1,82-2,46 (м, 5H), 1,17 (т, 3H)

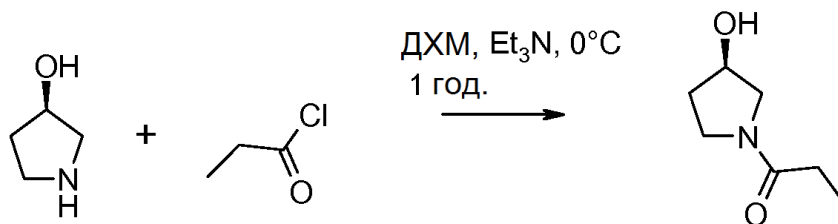
б) (S)-1-Пропіоніл-піролідін-3-іловий ефір метансульфонової кислоти



У атмосфері аргону впродовж 10 хвилин до розчину 1-((S)-3-гідроксипіролідін-1-іл)-пропан-1-ону (2,5 г, 17,4 ммоль) та Et₃N (2,43 мл, 17,4 ммоль) у ДХМ (50 мл) при температурі 5 °С додавали метансульфоніл-хлорид (CAS реєстр 124-63-0) (1,36 мл, 17,46 ммоль). Розчину давали нагрітися до кімнатної температури та перемішували впродовж 18 годин, потім у реакційну суміш додавали метансульфоніл-хлорид (CAS реєстр 124-63-0) (1,36 мл, 17,46 ммоль) та Et₃N (2,43 мл, 17,4 ммоль), перемішували впродовж 48 годин при кімнатній температурі. До розчину додавали ДХМ та H₂O, та органічну фазу відділяли через розділюючий фази картридж, концентрували, та зазначену у заголовку сполуку отримували після проведення флеш хроматографії на силікагелі (EtOAc/MeOH від 100:0 до 95:5 впродовж 40 хвил.) у вигляді безбарвного масла (2,7 г, 66 %-ий вихід).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 5,19-5,42 (м, 1H), 3,48-3,99 (м, 4H), 3,06 (д, 3H), 2,04-2,54 (м, 4H), 1,16 (т, 3H).

Проміжна сполука IC4: (R)-1-Пропіоніл-піролідін-3-іловий ефір метансульфонової кислоти
а) 1-((R)-3-Гідроксипіролідін-1-іл)-пропан-1-он

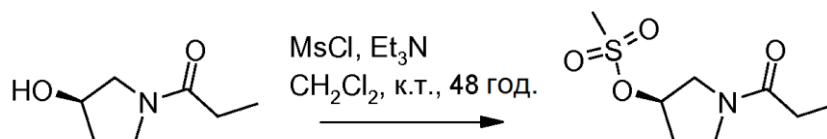


Впродовж 15 хвил. до суспензії (R)-піролідін-3-олу (CAS реєстр 2799-21-5) (10 г, 81 ммоль) та Et₃N (23,6 мл, 170 ммоль) у ДХМ (150 мл) додавали (0 °С < T < 10 °С) пропіоніл-хлорид (CAS реєстр 79-03-8) (7,06 мл, 81 ммоль), який попередньо охолоджували до температури -10 °С. Суспензію не зовсім білого кольору перемішували при температурі 0 °С впродовж 2 годин, додавали MeOH (9,82 мл, 243 ммоль), та суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі впродовж 1 години. Концентрування та розведення залишку Et₂O (200 мл) давали після фільтрування та концентрування фільтрату зазначену у заголовку сполуку у вигляді масла жовтого кольору (11,2 г, 95 %).

ESIMS: 144 [(M+H)⁺].

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 4,81-5,04 (м, 1H), 4,15-4,38 (м, 1H), 3,35-3,59 (м, 2H), 3,16-3,29 (м, 2H), 2,11-2,33 (м, 2H), 1,65-2,00 (м, 2H), 0,98 (тд, 3H).

б) (R)-1-Пропіоніл-піролідін-3-іловий ефір метансульфонової кислоти



У атмосфері аргону до розчину 1-((R)-3-гідроксипіролідін-1-іл)-пропан-1-ону (300 мг, 2,09 ммоль) та Et₃N (0,29 мл, 2,09 ммоль) у ДХМ (10 мл) при температурі 5 °С додавали по краплям впродовж 5 хвил. метансульфоніл-хлорид (CAS реєстр 124-63-0) (0,16 мл, 2,09 ммоль), реакційну суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі впродовж 18 годин. Потім у реакційну суміш додавали метансульфоніл хлорид (CAS реєстр 124-63-0) (0,16 мл, 2,09 ммоль) та Et₃N (0,29 мл, 2,09 ммоль), та цю суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 48 годин. До розчину додавали ДХМ та H₂O, та органічну фазу відділяли через розділюючий фази картридж та концентрували. Зазначену у заголовку сполуку отримували після проведення флеш хроматографії на силікагелі (EtOAc/MeOH від 100:0 до 95:5 впродовж 25 хвил.) у вигляді безбарвного масла (420 мг, 86 %).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 5,21-5,44 (м, 1H), 3,49-4,03 (м, 4H), 2,98-3,12 (м, 3H), 1,97-2,54 (м, 4H), 1,18 (т, 3H).

ID) Похідні або аналоги DBO

Проміжна сполука #	ID) Структура похідних або аналогів DBO	Назва за AutoNom	Коментарі до синтезу
ID1		3,3-Дидейтеро-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]-оксазин-6-ол	2 стадії виходячи з CAS 53412-38-7, дивись приклад Q, стадії а), b)

Біологічна оцінка

Активність сполуки у відповідності з даним винаходом може бути оцінена за наступними *in vitro* & *in vivo* способами.

Біологічні дослідження

1 Визначення інгібування ферментної альфа та дельта ізоформи PI3K

1.1 Дослідження активності ліпідкінази

Ефективність сполуки прикладів 1-117 як інгібіторів PI3 кінази може бути продемонстрована наступним чином:

Кіназну реакцію виконували у кінцевому об'ємі 50 мкл на лунку половини площі 96-луночного планшету COSTAR. Кінцеві концентрації АТФ та фосфатидилінозиту у аналізі складали 5 мкМ та 6 мкг/мл, відповідно. Реакцію ініціювали додаванням PI3 кінази, наприклад, PI3 кінази δ.

p110δ. Компоненти дослідження додавали у кожен лунку наступним чином:

- 10 мкл досліджуваної сполуки у 5 % ДМСО на лунку у колонки 2-1.

- Сумарну активність визначали шляхом додавання 10 мкл 5 % об./об. ДМСО у перші 4 лунки колонки 1 та останні 4 лунки колонки 12.

- Вихідні значення визначали шляхом додавання 10 мкМ контрольної сполуки у останні 4 лунки колонки 1 та перші 4 лунки колонки 12.

- Готували 2 мл "аналітичної суміші" на планшет:

- 1,912 мл аналітичного буферу HEPES

- 8,33 мкл 3 мМ вихідного розчину АТФ з одержанням кінцевої концентрації 5 мкМ на лунку

- 1 мкл [³³P]АТФ, виходячи з даних активності з одержанням 0,05 мкКі на лунку

- 30 мкл 1 мг/мл вихідного розчину PI з одержанням кінцевої концентрації 6 мкг/мл на лунку

- 5 мкл 1M вихідного розчину MgCl₂ з одержанням кінцевої концентрації 1 мМ на лунку

- у кожен лунку додавали 20 мкл аналітичної суміші.

- отримували 2 мл "ферментної суміші" для кожного планшету (x* мкл PI3 кінази p110β у 2 мл кіназного буферу). У процесі додавання у аналітичні планшети "ферментну суміш" тримали на льоду.

- Для початку реакції у кожен лунку додавали 20 мкл "суміші ферментів".

- Потім планшет інкубували при кімнатній температурі впродовж 90 хвилин.

- Реакцію зупиняли додаванням 50 мкл суспензії мікросфер WGA-SPA (мікросфери для сцинтиляційного аналізу зближення, покриті аглютиніном з паростків пшениці) у кожен лунку.

• Аналітичний планшет герметично закривали за допомогою Topseal-S (термозварювання для полістирольних мікропланшетів, PerkinElmer LAS [Німеччина] GmbH, Rodgau, Німеччина) та інкубували при кімнатній температурі впродовж, щонайменше, 60 хвилин.

5 • Потім аналітичний планшет центрифугували при 1500 оборотів на хвилину впродовж 2 хвилин, використовуючи лабораторну центрифугу Jouan (Jouan Inc., Nantes, Франція).

• Аналітичний планшет зчитували з використанням лічильника Packard TopCount, кожному лунку зчитували впродовж 20 секунд.

* Об'єм ферменту залежить від ферментативної активності використовуваної проби.

10 У більш переважному дослідженні кіназну реакцію здійснюють у кінцевому об'ємі 10 мкл на лунку малого об'єму незв'язуючого CORNING, 384-лункового чорного планшета (Кат. №. # 3676). Кінцеві концентрації АТФ та фосфатидилінозиту (PI) у дослідженні становлять 1 мкМ та 10 мкг/мл, відповідно. Реакцію ініціюють додаванням АТФ.

Компоненти дослідження додавали у лунку наступним чином:

15 50 нл тестуємої сполуки у 90 % ДМСО на лунку, у колонках 1-20, 8 концентрацій (1/3 та 1/3,33 стадія послідовного розведення) у один.

• Низький контроль: 50 нл 90 % ДМСО у половині лунок колонок 23-24 (0,45 % у підсумку).

• Високий контроль: 50 нл контрольної сполуки (наприклад, сполуки прикладу 7, описаного у WO 2006/122806) у іншій половині колонок 23-24 (2,5 мМ у підсумку).

20 • Стандарт: 50 нл контрольної сполуки, тільки що зазначеного, розводили як досліджувану сполуку у колонках 21-22.

• 20 мл 'буфер' готували на аналіз:

200 мкл тріс 1M HCl pH 7,5 (10 мМ у підсумку)

60 мкл 1M MgCl₂ (3 мМ у підсумку)

25 500 мкл 2M NaCl (50 мМ у підсумку)

100 мкл 10 % CHAPS (0,05 % у підсумку)

200 мкл 100 мМ DTT (1 мМ у підсумку)

18,94 мл води, очищеної за допомогою системи NanoPure

• 10 мл 'PI' готують на дослідження:

30 200 мкл 1 мг/мл L-альфа-Фосфатидилінозиту (печінка бика, Avanti Polar Lipids Cat. No. 840042C MW=909,12), отриманого у 3 % октилглюкозиді (10 мкг/мл у підсумку)

9,8 мл 'буферу'

• 10 мл "АТФ" готували на аналіз:

6,7 мкл 3 мМ суміші АТФ дає кінцеву концентрацію 1 мкМ на лунку

10 мл 'буферу'

35 • 2,5 мл кожної PI3K конструкції на дослідження у 'PI' із наступною кінцевою концентрацією:

10 нМ PI3K альфа EMV B1075

25 нМ бета EMV BV949

10 нМ дельта EMV BV1060

150 нМ гама EMV BV950

40 • додавали 5 мкл "PI/PI3K" на лунку.

• щоб почати реакцію додавали 5 мкл "АТФ" на лунку.

• Потім планшети інкубували при кімнатній температурі впродовж 60 хвилин (альфа, бета, дельта) або 120 хвилин (гама).

• Реакцію зупиняли додаванням 10 мкл кінрази-Glo (Promega Кат. Номер. # 6714).

45 • Через 10 хвилин аналітичні планшети зчитували за допомогою рідера Synergy 2 (BioTek, Vermont USA) з часом інтегрування 100 мілісекунд та встановленою чутливістю 191.

• Вихід: Високий контроль становить біля 60'000 імпульсів та Низький контроль становить 30'000 або нижче

• Цей люмінесцентний аналіз дає корисне Z' співвідношення між 0,4 та 0,7

50 Значення Z' є універсальним вимірюванням надійності аналізу. Z' між 0,5 та 1,0 вважається відмінним аналізом.

Для цього тесту, зазначені PI3K конструкції отримують наступним чином:

1.2 Побудова генетичних конструкцій

55 Для побудови α протеїнкінази PI3 для досліджуваної сполуки використовували два різних конструкта, BV 1052 та BV 1075.

PI3Kα BV-1052 p85(iSH2)-Gly linker-p110a(D20aa)-C-term His tag

Продукти PCR для внутрішнього SH2-домену (iSH2) p85-субодиниці та для p110-а субодиниці (з делецією перших 20 амінокислот) генерували та зливали шляхом перекривання PCR.

Продукт iSH2 PCR генерували з першого ланцюгу кДНК, використовуючи спочатку праймери gwG130-p01 (5'-CGAGAATATGATAGATTATATGAAGAAT-3") (SEQ ID №: 1) та gwG130-p02 (5'-TGGTTT-AATGCTGTTTCATACGTTTGTCAAT-3") (SEQ ID №: 2).

Далі у другій реакції PCR Gateway (Invitrogen AG, Basel, Switzerland) додавали сайти
5 рекомбінантної AttB1 та лінкерні послідовності по 5'кінцю та 3'кінцю фрагменту p85 iSH2,
відповідно, використовуючи праймери gwG130-p03 (5'-
GGGACAAGTTTGTACAAAAAAGCAGGCTACGAAGGAGATATACATAT-
GCGAGAATATGATAGATTATATGAAGAAT-3") (SEQ ID №: 3) та gwG152-p04 (5'-
TACCATAATTCCACCACCACCACCGGAAATCCCCCTGTTTT-
10 AATGCTGTTTCATACGTTTGTCAAT-3") (SEQ ID №: 4).

Фрагмент р110-а також генерували з першого ланцюгу кДНК, використовуючи спочатку праймери gwG152-p01 (5'-CTAGTGGGAATGTTTACTACCAAATGG-3") (SEQ ID №: 5) та gwG152-p02 (5'-GTTCAATG-CATGCTGTTTAATTGTGT-3") (SEQ ID №: 6).

15 Далі у другій реакції PCR додавали лінкерну послідовність та гістидиновий таг по 5'кінцю та 3'кінцю фрагменту фрагменту p110-а, відповідно, використовуючи праймери gw152-p03 (5'-GGGGGAATTTCCGGTGGTGGTGGTGGGAATTATGGTAC-TAGTGGAATGTTTACTACC-AAATGGA-3") (SEQ ID №: 7) та gwG152-p06 (5'-AGCTCCGTGATGGTGGTGGTGGTGGTCCGTTCAATG-CATGCTGTTTAATTGTGT-3") (SEQ ID №: 8).

Злитий білок p85-iSH2/p110-а збирали у третій реакції PCR шляхом перекривання лінкерів по 3'кінцю фрагменту iSH2 та по 5'кінцю фрагменту p110-а, використовуючи вищезгаданий праймер gwG130-p03 та праймер, що містить перекриваючий гістидиновий таг та рекомбінантні послідовності AttB2 (5'-GGGACCACTTTGTACAAGAAAGCTGGGTTTAAGCTCCGTGATGGTGGTGGTAT-GTGCTCC-3") (SEQ ID №: 9).

25 Даний кінцевий продукт рекомбінували у OR реакції (Invitrogen) у донорний вектор pDONR201 для генерування вихідного клону ORF318. Цей клон верифікували шляхом секвенування та використовували у реакції Gateway LR для переносу вставки у адаптований Gateway вектор pBlueBac4.5 (Invitrogen) для генерації експресуючого бакуловірусного вектору LR410.

30 PI3K α BV-1075 p85(iSH2)-12 XGly linker-p110a(D20aa)-C-term His tag
Конструкт для бакуловірусу BV-1075 генерували трьохступінчатим лігуванням, що включає
фрагмент p85 та фрагмент p110-а, клоновані у вектор pBlueBac4.5. Фрагмент p85 отримували з
плазмід р1661-2, ферментованої з Nhe/Spe. Фрагмент p110-а отриманий з LR410 (дивись
вище) у вигляді фрагменту SpeI/HindIII. Вектор клонування pBlueBac4.5 (Invitrogen)
35 ферментували у Nhe/HindIII. Це приводило до конструкту PED 153.8

Компонент р85 (iSH2) генерували за допомогою PCR, використовуючи ORF 318 (описаний вище) у вигляді матричного та одного прямого праймеру KAC1028 (5'-GCTAGCATGCGAGAATATGATAGATTATATGAAGAATATACC) (SEQ ID №: 10) та двох обернених праймерів, KAC1029 (5'-GCCTCCACCACCTCCGCCTGGTTTAATGCTGTTTCATACGTTTGTC) (SEQ ID №: 11) та KAC1039 (5'-TACTAGTCCGCCTCCACCACCTCCGCCTCCACCACCTCCGCC) (SEQ ID №: 12).

Два обернені праймери перекривали та включали лінкер 12x Gly та N-кінцеву послідовність гену p110a у сайт SpeI. Лінкер 12x Gly лінкер замінював лінкер у конструкті BV1052. Фрагмент PCR клонувався у pCR2.1 TOPO (Invitrogen). З отриманих клонів p1661-2 визначали як правильний. Дану плазмідну ферментували у Nhe та SpeI, та отриманий фрагмент гелізолювали та очищали для суб-клонування.

Клонуючий фрагмент p110-а генерували за допомогою ферментативної обробки клону LR410 (дивись вище) з Spe I та HindIII. Сайт SpeI знаходився у кодуючій області гену p110a. Отриманий фрагмент гель-ізолювали та очищали для суб-клонування.

Клонуючий вектор pBlueBac4.5 (Invitrogen) отримували за допомогою ферментативної обробки з Nhe та HindIII. Рестриктований вектор очищали на колонці Qiagen (Quiagen N.V, Venlo, Netherlands) та потім дефосфорильовали за допомогою лужної фосфатази Calf Intestine (CIP) (New England BioLabs, Ipswich, MA). Після завершення реакції CIP рестриктований вектор знову очищали на колонці для генерування цільового вектору. Здійснювали 3 ступені лігування, використовуючи лігазу Roche Rapid та рекомендації постачальника.

PI3Kβ BV-949 p85(iSH2)-Gly linker-p110b(full-length)-C-term His tag

Продукти PCR для внутрішнього SH2-домену (iSH2) субодиниці p85 та для повнорозмірної субодиниці p110-b генерували та зливали шляхом перекривання PCR.

Продукт iSH2 PCR генерували з першого ланцюгу кДНК, спочатку використовуючи праймери gwG130-p01 (5'-CGAGAATATGATAGATTATATGAAGAAT-3") (SEQ ID №: 1) та gwG130-p02 (5'-TGGTTT-AATGCTGTTCATACGTTTGTCAAT-3") (SEQ ID №: 2).

Далі у другій реакції PCR Gateway (Invitrogen AG, Basel, Switzerland) додавали сайти рекомбінантної AttB1 та лінкерні послідовності по 5'кінцю та 3'кінцю фрагменту p85 iSH2, відповідно, використовуючи праймери gwG130-p03 (5'-GGGACAAGTTTGTACAAAAAAGCAGGCTACGAAGGAGATA-ACATATGCGAGAATATGATAGATTATATGAAGAAT-3") (SEQ ID №: 3) та gwG130-p05 (5'-ACTGAAGCATCCTCCTCCTCCTCCTGTTTAAT-GCTGTTTCATACGTTTGTGTC-3") (SEQ ID №: 13).

Фрагмент p110-b також генерували з першого ланцюгу кДНК, спочатку використовуючи праймери gwG130-p04 (5'-ATTAAACCAGGAGGAGGAGGAGGAGGATGCTTCAGTTTCATAATGCC-TCCTGCT-3") (SEQ ID №: 4), що містить лінкерну послідовність та 5'кінець p110-b, та gwG130-p06 (5'-AGCTCCGTGATGGTGTGATGGTGTGCTCCAGATCTGTAGTCTTT-CCGAAGTGTGTG-3") (SEQ ID №: 14), що містить послідовності 3'кінця p110-b, злитого з гістидиновим тагом.

Злитий білок p85-iSH2/p110-b об'єднували шляхом реакції перекривання PCR лінкерів по 3'кінцю фрагменту iSH2 та по 5'кінцю фрагменту p110-b, використовуючи згаданий вище праймер gwG130-p03 та праймер, що містить перекриваючий гістидиновий таг та рекомбінантні послідовності AttB2 (5'-GGGACCACTTTGTACAAGAAAGCTGGGTTT-AAGCTCCGTGATGGTGTGATGGTGTGCTCC-3") (SEQ ID №: 15).

Даний цільовий продукт рекомбінували у OR реакції Gateway (Invitrogen) у донорний вектор pDONR201 для генерування вихідного клону ORF253. Цей клон верифікували шляхом секвенування та використовували у реакції Gateway LR для переносу вставки у адаптований Gateway вектор pBlueBac4.5 (Invitrogen) з метою генерації експресуючого бакуловірусного вектору LR280.

PI3Kδ BV-1060 p85(iSH2)-Gly linker-p110d(full-length)-C-term His tag

Продукти PCR для внутрішнього SH2-домену (iSH2) субодиниці p85 та для повнорозмірної субодиниці p110-b генерували та зливали шляхом перекривання PCR.

Продукт iSH2 PCR генерували з першого ланцюгу кДНК, спочатку використовуючи праймери gwG130-p01 (5'-CGAGAATATGATAGATTATATGAAGAAT-3") (SEQ ID №: 1) та gwG130-p02 (5'-TGGTTT-AATGCTGTTCATACGTTTGTCAAT-3") (SEQ ID №: 2).

Далі у другій реакції PCR Gateway (Invitrogen AG, Basel, Switzerland) додавали сайти рекомбінантної AttB1 та лінкерну послідовність по 5'кінцю та 3'кінцю фрагменту p85 iSH2, відповідно, використовуючи праймери gwG130-p03 (5'-GGGACAAGTTTGTACAAAAAAGCAGGCTACGAAGGAGATATACAT-ATGCGAGAATATGATAGATTATATGAAGAAT-3") (SEQ ID №: 3) та gwG154-p04 (5'-TCCTCCTCCTCCTCCTCCTGTTTAATGCTGTTTCATACGTTTGTGTC-3") (SEQ ID №: 16).

Фрагмент p110-a також генерували з першого ланцюгу кДНК, спочатку використовуючи праймери gwG154-p01 (5'-ATGCCCCCTGGGGTGGACTGCCCCAT-3") (SEQ ID №: 17) та gwG154-p02 (5'-CTACTG-CCTGTTGTCTTTGGACACGT-3") (SEQ ID №: 18).

У наступній реакції PCR додавали лінкерну послідовність та гістидиновий таг по 5'кінцю та 3'кінцю фрагменту p110-d, відповідно, використовуючи праймери gw154-p03 (5'-ATTAAACCAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGACCCCTGGGGTGGAC-TGCCCCATGGA-3") (SEQ ID №: 19) та gwG154-p06 (5'-AGCTCCGTGATGGTGTGAT-GGTGTGCTCCCTGCCTGTTGTCTTTGGACACGTTGT-3") (SEQ ID №: 20).

Злитий білок p85-iSH2/p110-b об'єднували у третій реакції PCR шляхом перекривання лінкерів по 3'кінцю фрагменту iSH2 та по 5'кінцю фрагменту p110-b, використовуючи згаданий вище праймер gwG130-p03 та праймер, що містить перекриваючий гістидиновий таг та рекомбінантні послідовності AttB2 Gateway (Invitrogen) (5'-GGGACCACTTTGTACAAGAAAGCTGGGTTT-AAGCTCCGTGATGGTGTGATGGTGTGCTCC-3") (SEQ ID №: 21).

Даний цільовий продукт рекомбінували у OR реакції Gateway (Invitrogen) у донорний вектор pDONR201 для генерування вихідного клону ORF319. Цей клон верифікували шляхом секвенування та використовували у реакції Gateway LR для переносу вставки у адаптований Gateway вектор pBlueBac4.5 (Invitrogen) з метою генерації експресуючого бакуловірусного вектору LR415.

PI3Kγ BV-950 p110g(D144aa)-C-term His tag

Даний конструкт був отриманий від лабораторії Roger Williams lab, MRC Laboratory of Molecular Biology, Cambridge, UK (November, 2003). Опис конструкту приведено у: Pacold M. E. et al. (2000) Cell 103, 931-943.

1.3 Експресія та очищення білків

Способи генерування рекомбінантного бакуловірусу та білку для ізоформ P13K:

Плазміди pBlue-Bac4.5 (для α , β та δ ізоформ) або pVL1393 (для γ), що містять різні P13-кіназні гени, разом трансфікували з геномною ДНК BaculoGold WT (BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ, USA), використовуючи способи, рекомендовані виробником. Далі, рекомбінантний бакуловірус отриманий при трансфекції, очищали методом бляшок, використовуючи клітини Sf9 комах, з одержанням декількох ізолятів, експресуючих рекомбінантний білок. Позитивні клони відбирали за допомогою вестерн-блот антитіл анти-HIS або анти-ізоформи. Для ізоформ P13K альфа та дельта друге очищення методом бляшок здійснювали на перших продуктах P13K. Ампліфікацію всіх бакуловірусних ізолятів проводять при низькій множинності інфекції (moi) для генерації високого титру, низький пасаж для утворення білку. Бакуловіруси позначали як BV1052 (α) та BV1075 (α), BV949 (β), BV1060 (δ) та BV950 (γ).

Утворення білку включало інфікування (пасаж 3 або нижче) суспендованих клітин Tn5 (Trichoplusia ni) або TiniPro (Expression Systems, LLC, Woodland, CA, USA) у вільному від білку середовищі при moi 2-10 впродовж 39-48 годин у 2 л скляних колбах Ерленмейера (110 об./хвил.) або у біореакторах хвильового типу (22-25 об./хвил.). Спочатку біореактор хвильового типу, що має 10 л робочого об'єму, засівали при щільності 3×10^5 клітин/мл на половину ємності (5 л). Реактор качали при 15 оборотах на хвилину впродовж фази росту клітин впродовж 72 годин з додаванням 5 %-ного кисню, змішаного з повітрям (0,2 л на хвилину). Безпосередньо перед інфікуванням культури з реактора хвильового типу аналізували на щільність, життєздатність та розводили до приблизно $1,5 \times 10^6$ клітин/мл. Додавали 100-500 мл вірусу високого титру, низького пасажу, потім 2-4 години додатково культивували. Кисень збільшували до 35 % впродовж 39-48 годин. періоду інфікування та число оборотів хитної платформи збільшували до 25. У процесі інфікування на аналізаторі життєздатності клітин Vicell (Beckman Coulter, Inc, Fullerton, CA, USA) відслідковували процеси, що відбуваються у клітинах, за їхньою життєздатністю, діаметром та щільністю. Показання Nova Bioanalyzer (NOVA Biomedical Corp., Waltham, MA, USA) різних параметрів та метаболітів (pH, насичення O_2 , глюкоза та т.д.) знімалися кожні 12-18 годин аж до збору клітин.

Клітини з біореактору хвильового типу збирали не пізніше 40 годин після інфікування. Клітини збирали центрифугуванням (4 градуса С при 1500 об./хвил.) та потім витримували у льоді впродовж об'єднання гранул для лізису та очищення. Пули гранул робили з невеликою кількістю холодного не доповненого середовища Грейса (без інгібіторів протеази).

Протокол очищення P13K альфа для HTS (BV1052)

P13K альфа очищали у три хроматографічні стадії: афінна хроматографія з використанням іммобілізованого металу на колонці зі смолою Ni Sepharose (GE Healthcare, філія головної Electric Company, Fairfield, CT, USA), гель-фільтрування з використанням колонки Superdex 200 26/60 (GE Healthcare), та наприкінці - катіонообмінна стадія на колонці SP-XL (GE Healthcare). Усі буфери були охолоджені до температури 4°C та лізис здійснювали при охолодженні на льоді. Колонкове фракціонування здійснювали швидко при кімнатній температурі.

Звичайно, заморожені клітини комах лізували у гіпертонічному лізисному буфері та наносили на підготовлену колонку IMAC. Смоли промивали 3-5 разовим від об'єму колонки лізисним буфером, потім 3-5 разовим від об'єму колонки промивним буфером, що містить 45 мМ імідазолу, та цільовий білок потім елюювали буфером, що містить 250 мМ імідазолу. Фракції аналізували за допомогою пофарбованих Coomassie SDS-PAGE гелів, та фракції, що містять цільовий білок, поєднували та наносили на підготовлену колонку GFC. Фракції з колонки GFC аналізували за допомогою пофарбованих Coomassie SDS-PAGE гелів, та фракції, що містять цільовий білок, поєднували. Пул із колонки GFC розводили у низькосольовому буфері та наносили на підготовлену колонку SP-XL. Колонку промивали низькосольовим буфером до досягнення стабільного вихідного рівня поглинання A280, та елюювали, використовуючи 20 разовий від об'єму колонки градієнт від 0 мМ NaCl до 500 мМ NaCl. Знову фракції з колонки SP-XL аналізували за допомогою пофарбованих Coomassie SDS-PAGE гелів, та фракції, що містять цільовий білок, поєднували. Кінцевий пул піддавали діалізу у накопичувальному буфері, що містить 50 % гліцерину, та зберігали при температурі -20°C. Кінцевий пул аналізували на активність у аналізі фосфоінозитол кінази.

Протокол очищення P13K бета для HTS (BV949)

P13K бета очищали у дві хроматографічні стадії: афінна хроматографія з використанням іммобілізованого металу на колонці (IMAC) зі смолою Ni Sepharose (GE Healthcare) та гель-фільтрування (GFC) з використанням колонки Superdex 200 26/60 (GE Healthcare). Усі буфери були охолоджені до температури 4°C та лізис здійснювали при охолодженні на льоді. Колонкове фракціонування здійснювали швидко при кімнатній температурі.

Звичайно, заморожені клітини комах лізували у гіпертонічному лізисному буфері та наносили на підготовлену колонку IMAC. Смолу промивали 3-5 разовим від об'єму колонки лізисним буфером, потім 3-5 разовим від об'єму колонки промивним буфером, що містить 45 мМ імідазолу, та цільовий білок потім елюювали буфером, що містить 250 мМ імідазолу. Фракції

аналізували за допомогою пофарбованих Coomassie SDS-PAGE гелів, та фракції, що містять цільовий білок, поєднували та наносили на підготовлену колонку GFC. Фракції з колонки GFC аналізували за допомогою пофарбованих Coomassie SDS-PAGE гелів, та фракції, що містять цільовий білок, поєднували. Кінцевий пул піддавали діалізу у накопичувальному буфері, що містить 50 % гліцерину, та зберігали при температурі -20°C. Кінцевий пул аналізували на активність у аналізі фосфоінозитол кінази.

Протокол очищення PI3K гама для HTS (BV950)

PI3K гама очищали у дві хроматографічні стадії: афінна хроматографія з використанням іммобілізованого металу на колонці (IMAC) зі смолою Ni Sepharose (GE Healthcare) та гель-фільтрування (GFC) з використанням колонки Superdex 200 26/60 (GE Healthcare). Усі буфери були охолоджені до температури 4°C, та лізис здійснювали при охолодженні на льоді. Колонкове фракціонування здійснювали швидко при кімнатній температурі. Звичайно, заморожені клітини комах лізували у гіпертонічному лізисному буфері та наносили на підготовлену колонку IMAC. Смолу промивали 3-5 разовим від об'єму колонки лізисним буфером, потім 3-5 разовим від об'єму колонки промивним буфером, що містить 45 мМ імідазолу, та цільовий білок потім елюювали буфером, що містить 250 мМ імідазолу. Фракції аналізували за допомогою пофарбованих Coomassie SDS-PAGE гелів, та фракції, що містять цільовий білок, поєднували та наносили на підготовлену колонку GFC колонку. Фракції з колонки GFC колонки аналізували за допомогою пофарбованих Coomassie SDS-PAGE гелів, та фракції, що містять цільовий білок, поєднували. Кінцевий пул піддавали діалізу у накопичувальному буфері, що містить 50 % гліцерину, та зберігали при температурі -20°C. Кінцевий пул аналізували на активність у аналізі фосфоінозитол кінази.

Протокол очищення PI3K дельта для HTS (BV1060)

PI3K дельта очищали у три хроматографічні стадії: афінна хроматографія з використанням іммобілізованого металу на колонці зі смолою Ni Sepharose (GE Healthcare), гель-фільтрування з використанням колонки Superdex 200 26/60 (GE Healthcare), та наприкінці - аніонообмінна стадія на колонці Q-HP (GE Healthcare). Усі буфери були охолоджені до температури 4°C, та лізис здійснювали при охолодженні на льоді. Колонкове фракціонування здійснювали швидко при кімнатній температурі. Звичайно, заморожені клітини комах лізували у гіпертонічному лізисному буфері та наносили на підготовлену колонку IMAC. Смолу промивали 3-5 разовим від об'єму колонки лізисним буфером, потім 3-5 разовим від об'єму колонки промивним буфером, що містить 45 мМ імідазолу, та цільовий білок потім елюювали буфером, що містить 250 мМ імідазолу. Фракції аналізували за допомогою пофарбованих Coomassie SDS-PAGE гелів, та фракції, що містять цільовий білок, поєднували та наносили на підготовлену колонку GFC. Фракції з колонки GFC аналізували за допомогою пофарбованих Coomassie SDS-PAGE гелів, та фракції, що містять цільовий білок, поєднували. Пул з колонки GFC розводили у низькосольовому буфері та наносили на підготовлену колонку Q-HP. Колонку промивали низькосольовим буфером до досягнення стабільного вихідного рівня поглинання A280, та елюювали, використовуючи 20 разовий від об'єму колонки градієнт від 0 мМ NaCl до 500 мМ NaCl. Знову фракції з колонки Q-HP аналізували за допомогою пофарбованих Coomassie SDS-PAGE гелів, та фракції, що містять цільовий білок, поєднували.

Кінцевий пул піддавали діалізу у накопичувальному буфері, що містить 50 % гліцерину, та зберігали при температурі -20°C. Кінцевий пул аналізували на активність у аналізі фосфоінозитол кінази.

IC₅₀ визначається за допомогою чотирипараметрової кривої, підігнаної до режиму з "excel fit". Для розрахунків значень IC₅₀ (IDBS XLfit) відсотку інгібування кожною сполукою для 8 концентрацій (звичайно 10, 3,0, 1,0, 0,3, 0,1, 0,030, 0,010 та 0,003 мкМ) використовувалося логістичне рівняння із чотирма параметрами. Альтернативно, значення IC₅₀ розраховували, використовуючи idbsXLfit model 204, яка являє собою логістичну модель із чотирма параметрами.

Ще альтернативно, для аналізу виснаження АТФ тестуємі сполуки формули I розчиняли у ДМСО та прямо розподіляли на білому 384-лунковому планшеті при 0,5 мкл на лунку. Для початку реакції у кожен лунку додавали 10 мкл 10 нМ PI3 кінази та 5 мкг/мл альфа-фосфатидилінозиту (PI), потім 10 мкл 2 мМ АТФ. Реакцію продовжували доти, поки не було вичерпано приблизно 50 % АТФ, та потім зупиняли додаванням 20 мкл розчину кінази-Glo

(Promega Corp., Madison, WI, USA). Зупинену реакцію інкубували впродовж 5 хвилин, та потім залишкову АТФ визначали за допомогою люмінесценції. Далі визначали значення IC_{50} .

У одному варіанті здійснення даного винаходу інгібітор PI3K, де зазначений інгібітор має інгібуючу активність у відношенні PI3K ізоформи дельта, де діапазон показника активності, вираженої у вигляді IC_{50} , у ферментативному аналізі PI3K дельта знаходиться між 1 нМ та 500 нМ.

У іншому варіанті здійснення даного винаходу інгібітор PI3K, де зазначений інгібітор має інгібуючу активність у відношенні PI3K ізоформи дельта, де діапазон показника активності, вираженої у вигляді IC_{50} , у ферментативному аналізі PI3K дельта знаходиться між 1 нМ та 100 нМ.

У іншому варіанті здійснення даного винаходу інгібітор PI3K, де зазначений інгібітор має інгібуючу активність у відношенні PI3K ізоформи дельта, де діапазон показника активності, вираженої у вигляді IC_{50} , у ферментативному аналізі PI3K дельта знаходиться між 0,5 нМ та 10 нМ.

У одному варіанті здійснення даного винаходу інгібітор PI3K, де зазначений інгібітор має інгібуючу активність у відношенні PI3K ізоформи дельта, де діапазон показника активності, вираженої у вигляді IC_{50} , у клітинному аналізі PI3K дельта знаходиться між 1 нМ та 1000 нМ.

У іншому варіанті здійснення даного винаходу інгібітор PI3K, де зазначений інгібітор має інгібуючу активність у відношенні PI3K ізоформи дельта, де діапазон показника активності, вираженої у вигляді IC_{50} , у клітинному аналізі PI3K дельта знаходиться між 1 нМ та 500 нМ.

У іншому варіанті здійснення даного винаходу інгібітор PI3K, де зазначений інгібітор має інгібуючу активність у відношенні PI3K ізоформи дельта, де інгібітор показує селективність для PI3K ізоформи дельта відносно однієї або декількох інших ізоформ, де зазначена селективність є, щонайменше, 10 разовою.

У іншому варіанті здійснення даного винаходу інгібітор PI3K, де зазначений інгібітор має інгібуючу активність у відношенні PI3K ізоформи дельта, де інгібітор показує селективність для PI3K ізоформи дельта відносно однієї або декількох інших ізоформ, де зазначена селективність є, щонайменше, 20 разовою.

У іншому варіанті здійснення даного винаходу інгібітор PI3K, де зазначений інгібітор має інгібуючу активність у відношенні PI3K ізоформи дельта, де інгібітор показує селективність для PI3K ізоформи дельта у відношенні різних паралогів PI3K α та β , де зазначена селективність є, щонайменше, 10 разовою.

У іншому варіанті здійснення даного винаходу інгібітор PI3K, де зазначений інгібітор має інгібуючу активність у відношенні PI3K ізоформи дельта, де інгібітор показує селективність для PI3K ізоформи дельта у відношенні різних паралогів PI3K α та β , де зазначена селективність є, щонайменше, 20 разовою.

У іншому варіанті здійснення даного винаходу інгібітор PI3K, де зазначений інгібітор має інгібуючу активність у відношенні PI3K ізоформи дельта, де діапазон показника активності, вираженої у вигляді IC_{50} , у клітинному аналізі PI3K дельта знаходиться між 1 нМ та 500 нМ, та де зазначений інгібітор має інгібуючу активність у відношенні PI3K ізоформи дельта, де інгібітор показує селективність для PI3K ізоформи дельта у відношенні різних паралогів PI3K α та β , де зазначена селективність є, щонайменше, 10 разовою.

У іншому варіанті здійснення даного винаходу інгібітор PI3K, де зазначений інгібітор має інгібуючу активність у відношенні PI3K ізоформи дельта, де діапазон показника активності, вираженої у вигляді IC_{50} , у клітинному аналізі PI3K дельта знаходиться між 1 нМ та 500 нМ, та де зазначений інгібітор має інгібуючу активність у відношенні PI3K ізоформи дельта, де інгібітор показує селективність для PI3K ізоформи дельта у відношенні різних паралогів PI3K α та β , де зазначена селективність є, щонайменше, 20 разовою.

2. Клітинні аналізи

2.1 Фосфоінозитид-3-кіназа (PI3K)-опосередковане Akt 1/2 (S473) фосфорилування у клітинах Rat-1

Rat-1 клітини, що стабільно надекспресують міристоїльовану форму каталітичної субодиниці людської фосфоінозитид-3-кінази (PI3K) альфа, бета або дельта, висівали у 384-лункові планшети при щільності 7500 (PI3K альфа), 6200 (PI3K бета) або 4000 (PI3K дельта) клітин у 30 мкл повному середовищі росту (середовище Ігла у модифікації Дульбеко (DMEM склад з високим вмістом глюкози), доповненому 10 % (об./об.) фетальної бичачої сироватки, 1 % (об./об.) MEM незамінних амінокислот, 10 мМ HEPES, 2 мМ L-глутаміну, 10 мкг/мл пуроміцину та 1 % (об./об.) пеніцилін/стрептоміцин) та інкубували при температурі 37 °C/5 %CO₂/95 % вологість впродовж 24 годин. Сполуку розводили на 384-лункових планшетах з одержанням 8-точкових серійних розведень для 40 досліджуваних сполук у 90 % ДМСО, а також 4 посиляльних сполук

плюс 16 високих контролів та 16 низьких (інгібованих) контролів. Попередньо розведені планшети були отримані шляхом розподілу з піпетки 250 нл розчинів сполук на 384-лункові поліпропіленові планшети, використовуючи нанолітровий дозатор Hummingwell. Сполуки попередньо розводили додаванням 49,75 мкл повного середовища росту. 10 мкл попередньо розведеного розчину сполуки переносили на клітинний планшет, використовуючи 384-лунковий піпеттор, у результаті чого кінцева концентрація ДМСО становила 0,11 %. Клітини інкубували впродовж 1 години при температурі 37 °C/5 %CO₂/95 % вологість. Супернатант видаляли, клітини лізували у 20 мкл лізисного буферу для виявлення за допомогою AlphaScreen® SureFire®.

Для визначення p-AKT(Ser473) використовували набір для аналізу SureFire® p-Akt 1/2 (Ser473) (PerkinElmer, U.S.A.). 5 мкл клітинного лізату переносили на 384-лункові планшети низького об'єму Proxiplates для виявлення, використовуючи 384-лунковий піпеттор. Додавання реагентів AlphaScreen® SureFire® проводили у відповідності з протоколом виробника. По-перше, додавали 5 мкл реакційного буферу плюс активаційну буферну суміш, що містить акцепторні бусини AlphaScreen®, планшет герметично закривали, та інкубували на струшувачі для планшетів впродовж 2 годин при кімнатній температурі. По-друге, додавали 2 мкл розріджувачого буферу, що містить донорні бусини AlphaScreen®, та планшет інкубували на струшувачі для планшетів, як зазначено вище, впродовж наступних 2 годин. Планшет зчитували AlphaScreen® за допомогою сумісного планшетного рідера, використовуючи стандартні налаштування AlphaScreen®.

2.2 Визначення активації мишачих В клітин

Було визнано, що PI3Kδ модулюють функцію В-клітин, коли клітини стимулюються через В-клітинний рецептор (BCR) (Okkenhaug et al. Science 297:1031 (2002)). Для оцінки інгібуючих властивостей сполук по активації В клітин визначали підвищення експресії маркерів активації CD86 та CD69 на мишачих В клітинах, отриманих з антитіла селезінки миші після стимуляції з анти-IgM. CD69 є добре відомим маркером активації В та Т клітин (Sancho et al. Trends Immunol. 26:136 (2005)). CD86 (також відомий як B7-2), насамперед, експресується на антигенпрезентуючих клітинах, включаючи В клітини. Спочиваючі В клітини CD86 експресують на низьких рівнях, але підвищення експресії йде після стимуляції, наприклад, BCR або рецептору IL-4. CD86 на В клітині взаємодіє з CD28 на Т клітинах. Ця взаємодія необхідна для оптимальної активації Т клітин та для генерації оптимальної відповіді IgG1 (Carreno et al. Annu Rev Immunol. 20:29 (2002)).

У мишей Balb/c робили забір селезінок, виділяли спліноцити та промивали два рази за допомогою RPMI, що містить 10 % фетальної бичачої сироватки (FBS), 10 mM HEPES, 100 Одиниць/мл пеніцилін/стрептоміцин. RPMI, доповнена таким чином, далі вказується як середовище. Клітини доводять до $2,5 \times 10^6$ клітин/мл у середовищі та 200 мкл суспензії клітин (5×10^6 клітин) додавали у відповідні лунки 96-лункового планшету.

Потім клітини стимулювали шляхом додавання 50 мкл анти-IgM mAb у середовищі (кінцева концентрація: 30 мкг/мл). Після інкубування впродовж 24 годин при температурі 37 °C, клітини позначали за допомогою наступних сумішей антитіл: мишачі антитіла CD86-FITC, мишачі антитіла CD69-PerCP-Cy5.5, мишачі антитіла CD19-PerCP для оцінки В клітин, та мишачі антитіла CD3-FITC, мишачі антитіла CD69-PE для оцінки Т клітин (по 2 мкл кожного антитіла/лунку). Після однієї години витримування при кімнатній температурі у темряві клітини переносили на 96 планшети із глибокими лунками Deerwell. Клітини один раз промивали 1 мл PBS, що містять 2 % FBS, та після ресуспендування у 200 мкл зразки аналізували на проточному цитометрі FACS Calibur. Лімфоцити ідентифікували по точковій діаграмі FSC/SSC у відповідності з розміром та гранулометричним складом та потім аналізували на експресію CD19, CD3 та маркерів активації (CD86, CD69). Дані розраховували по точковій діаграмі у відсотках клітин, позитивно мічених для маркерів активації у фенотипах CD19+ або CD3+, використовуючи програмне забезпечення BD CellQuest Software.

Для оцінки інгібуючої властивості сполук, сполуки спочатку розчиняли та розводили у ДМСО, потім розводили 1:50 у середовищі. Здійснювали забір спліноцитів у мишей Balb/c, ресуспендували та переносили на 96-лункові планшети, як описано вище (200 мкл/лунку). Розведені сполуки або розчинник додавали на планшети (25 мкл) та інкубували при температурі 37 °C впродовж 1 години. Потім культури стимулювали за допомогою 25 мкл анти-IgM mAb/лунку (кінцева концентрація 30 мкг/мл) впродовж 24 годин при температурі 37 °C та позначали мишачими антитілами CD86-FITC та мишачими антитілами CD19-PerCP (2 мкл кожного антитіла/лунку). Експресію CD86 на CD19 позитивні В клітини визначали кількісно за допомогою проточної цитометрії, як описано вище.

2.3 Визначення активації щурячих В клітин

Було визнано, що PI3Kδ модулюють функцію В-клітин, коли клітини стимулюються через В-клітинний рецептор (BCR) (Okkenhaug et al. Science 297:1031 (2002). Для оцінки інгібуючих властивостей сполук по активації В-клітин визначали підвищення експресії маркерів активації CD86 на щурячих В-клітинах, отриманих із цільної крові після стимуляції з анти-IgM та рекомбінантним IL-4. Молекула CD86 (також відома як B7-2) у першу чергу експресує на антиген-презентуючі клітини, включаючи В-клітини. Спочиваючі В-клітини CD86 експресують на низьких рівнях, але підвищення експресії йде після стимуляції, наприклад, BCR або рецептору IL-4. CD86 на В-клітині взаємодіє з CD28 на Т-клітинах. Ця взаємодія необхідна для оптимальної активації Т-клітин та для генерації оптимальної відповіді IgG1 (Carreno et al. Annu Rev Immunol. 20:29 (2002)).

Забір крові у щурів

Цільну кров забирали із черевної аорти дорослих самців щурів Льюїса (LEW/HanHsd) oby, використовуючи 10 мл-овий шприц із голкою для підшкірних ін'єкцій, попередньо покритий гепарином натрію. Кров переносили у 50 мл пробірки Фалькона та концентрацію антикоагулянту довели до 100 Од/мл

Стимуляція щурячих В-клітин та обробка специфічним інгібітором

Для оцінки *in vitro* ефектів лікарських імуносупресантів гепаринізовану кров попередньо розводили до 50 % за допомогою середовища. У якості середовища слугувала DMEM з високим вмістом глюкози (Animed cat# 1-26F01-I), доповнене 100 Од/мл пеніциліну, 100 мг/мл стрептоміцину, 2 мМ L-глутаміну, 50 мг/мл декстрану 40 та 5 %-ної фетальної телячої сироватки (FCS, Fetaclone I, Gibco #10270-106). Потім 190 мкл попередньо розведеної крові поміщали з 10 мкл попередньо розведеної досліджуваної сполуки на 96-лункові з U-подібним дном планшети для титрування (Nunc), отримуючи при 3-разовому серійному розведенні діапазон концентрацій від 20 до 0,0003 мкМ. Контрольні лунки попередньо обробляли ДМСО з одержанням кінцевої концентрації 0,5 % ДМСО. Культури готували у двох екземплярах, добре та змішували на струшувачі для планшетів (Heidolph Titramax 101; 30 сек, швидкість 900), відмірювали піпеткою скрізь (up та down) та знову змішували на струшувачі для планшетів. Культури інкубували при температурі 37 °C, 5 % CO₂ впродовж 1 години. Потім додавали 20 мкл поліклональних антитіл кози до IgM Ab щурів (Serotec, cat# 302001) та 10 мкл розведеного рекомбінантного rIL-4 (Immunotools # 340085) з одержанням кінцевих концентрацій 30 мкг/мл та 5 нг/мл, відповідно. Планшети піддавали змішуванню на струшувачі для планшетів, як зазначено вище, та інкубували впродовж 24 годин при температурі 37 °C, 5 % CO₂.

Визначення активації В-клітин за допомогою проточної цитометрії

Після інкубування додавали по 15 мкл 25 мМ розчину EDTA на лунку та струшували впродовж 15 хвил. для відділення прилиплих клітин. Для аналізу маркерів, що активують поверхню, зразки потім забарвлювали PE-Cy5-міченими антитілами щурів anti-ratCD45RA (BD cat# 557015) для можливості здійснення аналізу FACS на В-клітинах. Крім того, зразки забарвлювали PE-міченими антитілами щурів anti-rat CD86 (BD cat# 551396). Усі процедури забарвлення проводили при кімнатній температурі впродовж 30 хвил. у темряві. Після інкубування зразки переносили на 96-лункові із глибокими V-подібними лунками планшетами для мікротитрування (Corning # 396096), що містять 2 мл/лунку лізуючого розчину BD (BD # 349202). Після лізису еритроцитів зразки промивали 2 мл CellWASH (BD # 349524). Дані були отримані за допомогою LSRII або FACSCalibur проточного цитометру (BD Biosciences), використовуючи програмне забезпечення CellQuest Plus або DIVA (версія 6.1.1), відповідно. Лімфоцити піддавали FSC/SSC дот-блот аналізу в залежності від розміру та ступеню деталізації та потім аналізували на експресію та активацію маркерів CD45RA. Дані розраховували з дот-блот аналізу або гістограм у вигляді відсотків клітин, позитивно забарвлених для активації маркерів у фенотипі CD45RA+.

Статистична оцінка

Відсоток інгібування активації В-клітин після впливу лікарського засобу розраховували за наступною формулою:

$$\% \text{ Інгібування} = 100 \times \frac{\text{стимулювання без лік. засобу} - \text{стимулювання з лік. засобом}}{\text{стимулювання без лік. засобу} - \text{нестимульовані}}$$

Для побудови нелінійної кривої регресії використовували програмне забезпечення ORIGIN 7 (OriginLab Corporation, Northampton, MA). Концентрацію лікарського засобу, що приводить до 50 %-ого інгібування (IC₅₀), отримували шляхом застосування рівняння Хіла для даних щодо інгібування.

2.4 Визначення TLR9-індукованих IL-6 у мишачих спленоцитах

Одержання окремій суспензії клітин з мишачої селезінки

У мишей C57BL/6 відразу після евтаназії висікали селезінки. Із селезінок видаляли надлишок жиру, потім протирали селезінки через сито із чарунками 0,4 мкм, використовуючи поршень 5 мл-вого шприца. Отримували однорідну суспензію клітин та об'єм доводили до 15 мл у 50 мл-овій пробірці Falcon, використовуючи холодну PBS. Клітини центрифугували при температурі 1500 об./хвил. впродовж 5 хвилин при температурі 4 °C градуси, потім видаляли супернатант та повторно суспендували у 5 мл лізисному буфері червоних кров'яних клітин на селезінку та інкубування впродовж 5 хвилин при кімнатній температурі. До клітин додавали крижану PBS (30 мл), потім центрифугували при 1500 об./хвил. впродовж 5 хвилин при температурі 4 °C. Супернатант видаляли, та клітини промивали два рази 40 мл культурального середовища з мишачими спленоцитами (MSCM). MSCM складалася з RPMI, доповненого 100 одиниць/мл пеніциліну та 100 мкг/мл стрептоміцину, 1х замінними амінокислотами, 1 мМ пірувату натрію, 0,05 мМ β-меркаптоетанолу та 10 %-ої активованої нагріванням фетальної сироватки теляти (FBS). Клітини знову суспендували у 10-20 мл MSCM та підраховували, використовуючи лічильник клітин Countess. З однієї мишачої селезінки C57BL/6 отримували приблизно 60×10^6 спленоцитів.

Стимуляція мишачих спленоцитів та обробка специфічним інгібітором

Спленоцити висівали при кінцевій щільності 2×10^5 клітин/лунку об'ємом по 100 мкл на 96 лункові плоскодонні планшети та інкубували у зволоженому інкубаторі при 37 °C впродовж 2-4 годин. Після цього досліджувану сполуку розподіляли, використовуючи автоматизовану машину для обробки рідини, застосовуючи заздалегідь підготовлені планшети для вихідних сполук. Вихідні планшети містили сполуки (у суміші 90 %/10 % ДМСО/ ddH₂O), розподілені у 8-10 точці, використовуючи 2- або 3-разові розведення. Машина для обробки рідини розподіляла по 1 мкл кожного розведення із планшету з попередньо підготовленим джерелом сполук пластини у відповідну визначену лунку на 96-лунковому планшеті. Остаточна вихідна концентрація сполук у клітинній культурі становила 10 мкм. Кінцева концентрація ДМСО у клітинних культурах була 0,5 %. Клітини інкубували зі сполуками впродовж 1 години, потім додавали ліганд TLR. Потім додавали 10х EC80 концентрацію CpG1826 у об'ємі 20 мкл (для кінцевого об'єму культури у 200 мкл), після чого культури інкубували впродовж ночі у зволоженому інкубаторі при 37 °C.

Визначення інтерлейкіну-6 за допомогою ELISA

Після культивування впродовж ночі планшети центрифугували при 2000 об./хвил. впродовж 5 хвилин при кімнатній температурі. Потім 150 мкл кожної культури переносили на 96-лунковий планшет з V-подібним дном та визначали рівні IL-6, використовуючи комерційно доступний набір для сендвіч-методу ELISA для аналізу мишачого IL-6. Коротко, планшети покривали впродовж ночі іммобілізованим антитілом для блокування впродовж 1 години з PBS/0,1 % БСА. Зразки та стандарти додавали у об'ємі 50 мкл та планшет інкубували впродовж 2 годин при кімнатній температурі. Після видалення стандартів/зразків планшет промивали, використовуючи PBS/0,05 % Твін, потім додавали 50 мкл біотинільованого ідентифікуючого антитіла, після чого планшет інкубували впродовж 2 годин при кімнатній температурі при перемішуванні. Планшети знову промивали перед додаванням 50 мкл стрептавідин-пероксидази хрину на лунку впродовж 20 хвилин. Після додаткового промивання планшету у кожну лунку додавали 50 мкл субстрату ТМБ, та пластини інкубували впродовж 20 хвилин, потім додавали 25 мкл/лунку стоп-реагенту. Рівні IL-6 визначали, використовуючи планшети для зчитування SpectraMax 190 Plate Reader (450 нм), та аналізували, використовуючи програмне забезпечення SoftMax Pro and GraphPad Prism.

2.5 Визначення індукованого TLR9 IFN-альфа у мононуклеарних клітинах периферичної крові людини (PBMC)

Одержання PBMC із свіжої крові людини

Людську кров (приблизно 75 мл) збирали у 10 пробірок S-Monovette, що містять гепарин (S-Monovette 7,5 мл NH-гепарину 16 МОд/мл крові; Starstedt). Пробірки Leucosep™ (30 мл #227290; Greiner Bio-он) готували шляхом додавання 15 мл на пробірку середовища розділення лімфоцитів LSM1077™ (#J15-004; PAA Laboratories) та центрифугуванням впродовж 30 сек при 1000g. Близько 25 мл крові переносили у пробірки Leucosep™, потім розводили рівними частинами PBS (без Ca²⁺/Mg²⁺; #14190-094). Зразки центрифугували при 800g впродовж 20 хвил. при температурі 22 °C, використовуючи центрифугу Eppendorf 5810R без гальма. Кулю PBMC обережно видаляли з поверхні плазма:розділювальне середовище та переносили у чисту 50 мл-ову пробірку. Клітини один раз промивали шляхом додавання PBS (аж до 45 мл) та центрифугували (1400 об./хвил., 10 хвил. при температурі 22 °C) з гальмом (встановлене на швидкості 9), використовуючи Eppendorf 5810R. Осаджені клітини знову акуратно суспендували у середовищі (RPMI 1640+GlutaMAX-I, 0,05 мМ 2-меркаптоетанолу, 10 мМ HEPES та 5 % об./об. FCS), та зразки поєднували. Компоненти середовища 2-меркаптоетанолу (#31350-010; 50 мМ),

Hepes (#15630-056, 1M) та RPMI 1640 (1x) + GlutaMAX-I (#61870-010) отримували від фірми Gibco. FCS (#2-01F36-1) отримували від фірми Amimed. PBMC розраховували, використовуючи лічильник клітин Countess® Automated (зразок попередньо розводили 1:10 у середовищі, потім додавали рівний об'єм (10 мкл) Trypan Blue). Клітини розводили до 4×10^6 клітин /мл та засівали у 384-лункові планшети (#353962; Becton Dickinson AG) з одержанням кінцевого об'єму у 25 мкл (тобто 1×10^5 клітин/лунку).

Стимуляція PBMC та обробка специфічним інгібітором

Сполуки попередньо розводили у 100 % об./об. ДМСО (#41640-100 мл; Sigma-Aldrich), потім переносили у середовище (для досягнення кінцевої концентрації ДМСО у 0,25 %). Клітини обробляли відповідною розведеною сполукою (5 мкл) або контрольним наповнювачем (5 мкл) та інкубували впродовж 30 хвил. при температурі 37 °C у зволоженому інкубаторі у повітрі з 5 % (об./об.) CO₂. Клітини стимулювали за допомогою CpG2216 (0,3 μM; #tlrl-hodna; Invivogen) або контрольним наповнювачем (10 мкл/лунку) та інкубували впродовж 20 годин. Планшети швидко центрифугували (200g впродовж 2 хвил. при температурі 22 °C) та зразки супернатанту (30 мкл) видаляли для якісної оцінки рівнів IFNα.

Якісна оцінка IFNα, використовуючи метод AlphaLisa

Для якісної оцінки IFNα використовували набір AlphaLisa Kit з людським інтерфероном AlphaLisa Kit (#AL264F) від фірми PerkinElmer. Суміш антитіл, що містить анти-IFNα акцепторні гранули (5 мкг/мл кінцева) та біотинільоване антитіло анти-IFNα (0,5 нм кінцева) готували свіжою та розподіляли (5 мкл) на 384-лунковий Optiplates™ (#6007299; Perkinelmer). Готували розведення відомих стандартів IFNα (людський IFNα B (2b)) та разом із клітинними супернатантами (5 мкл) додавали на зазначені вище планшети. Планшети швидко центрифугували (імпульс при 200g), покривали липкою ущільнювальною плівкою, струшували та інкубували 1 годину при кімнатній температурі у темряві. Отримували покриті стрептавідином донорні гранули (20 мкг/мл кінцева) та додавали у кожну лунку (5 мкл) у світлотіньовій області (світлочутливий мікс). Планшети інкубували 30 хвил. при кімнатній температурі (Планшети не повинні зазнати центрифугування або бути покритими). Після інкубування планшети зчитували за допомогою Envision™ багатодискового рідеру, забезпеченого опцією ALPHA, використовуючи прилад, власність "AlphaScreen standard settings" (наприклад, загальний час вимірювання: 550 мсек, час збудження лазера 680 нм: 180 мсек, дзеркало: D640 as, емісійний фільтр: M570w, центральна довжина хвилі 570 нм, ширина смуги 100 нм, прозорість 75 %). Збирали дані для аналізу та кількісної оцінки рівнів IFNα.

Оцінка та аналіз даних

Дані були проаналізовані, використовуючи Excel XL відповідний 4,0 (Microsoft) з XLfit надбудови (IDBS; версія 4.3.2). Конкретні концентрації IFNα визначали шляхом екстраполяції на стандартних кривих, використовуючи людський IFNα B (2b). Індивідуальні значення IC₅₀ для сполук визначали шляхом нелінійної регресії після приведення кривих у відповідність із експериментальними даними.

3. Визначення продукції антитіл у овечих червоних кров'яних клітинах (SRBC).

Коротко, щурам OFA внутрішньовенно вводили овечі еритроцити у день 0 та обробляли перорально впродовж чотирьох днів (від дня 0 до дня 3) досліджуваними сполуками. Суспензії клітин селезінки отримували у день 4, та висівали лімфоцити на м'якому агарі у присутності індикаторних клітин (SRBC) та комплементу. Лізис індикаторних клітин через секрецію SRBC-специфічного антитіла (переважно підкласу IgM) та присутність комплементу приводила до утворення бляшок. Число бляшок на чашку підраховували та виражали у вигляді кількості бляшок на селезінці.

Імунізація: Групи з п'яти самок щурів OFA імунізували у день 0 2×10^8 /мл SRBC (отримані від фірми Laboratory Animal Services LAS, Novartis Pharma AG) у об'ємі 0,5 мл на щура шляхом внутрішньовенної ін'єкції.

Обробка сполуками: Тварин обробляли сполукою, суспендованою у 0,5 % CMC, 0,5 % Tween80 впродовж 4 наступних днів (дні 0, 1, 2 та 3), починаючи від дня імунізації. Сполуку вводили перорально два рази на день із 12 годинними інтервалами між дозами у застосовуваному об'ємі 5 мл/кг маси тіла.

Одержання суспензії клітин селезінки:

У день 4, тварин піддавали евтаназії за допомогою CO₂. Селезінки відділяли, зважували, та поміщали у пластикові пробірки, що містять 10 мл холодного (4 °C) збалансованого сольового розчину Хенкса (HBSS; Gibco, pH 7,3, що містить 1 мг Phenolred/100 мл) на кожну селезінку щура. Селезінки гомогенізували у скляному гомогенізаторі Поттера, залишали на льоду впродовж 5 хвилин, та 1 мл супернатанту переносили у нову пробірку. Клітини промивали один раз у 4 мл HBSS, потім супернатанти відкидали та гранули ресуспендували у 1 мл HBSS. Число

лімфоцитів у селезінці визначали за допомогою автоматизованого лічильника клітин, та суспензії клітин селезінки доводили до клітинної концентрації у 30×10^6 /мл.

Аналіз утворення бляшок:

- Чашки Петрі з м'яким агаром отримували з 0,7 % агарозою (SERVA) у HBSS. Крім того, один
 5 мл 0,7 % агарози отримували у пластикових пробірках та зберігали при температурі 48 °C на
 водяній бані. Додавали приблизно 50 мкл 30×10^6 /мл суспензії клітин селезінки та 50 мкл
 SRBC при 40×10^8 /мл, швидко змішували (Vortex) та виливали на підготовлені з агаром чашки.
 Чашки Петрі злегка нахилили, щоб досягти рівномірного розподілу клітин клітинної суміші на
 шарі агарози. Чашки витримували при кімнатній температурі впродовж 15 хвилин та потім
 10 інкубували при температурі 37 °C впродовж 60 хвилин. Потім додавали 1,4 мл комплекменту
 морської свинки (Harlan; 10 %) та інкубування продовжували протягом ще 60 хвилин при
 температурі 37 °C. SRBC-специфічні антитіла, вироблені осадженими В клітинами зв'язувалися
 з антигеном (SRBC) у його оточенні. Ці антиген-антитіло комплекси активували комплекмент та
 15 приводили до лізису SRBC, залишаючи ярку пляму (бляшку) у шарі червоних еритроцитів.
 Бляшки обраховували за допомогою мікроскопу.

Була використана наступна формула для визначення інгібування утворення бляшок:

$$\% \text{Інгібування} = C \cdot 100 / V - 100$$

де: V = означає кількість бляшок/селезінка для групи з наповнювачем; C= означає кількість
 бляшок/селезінка для групи, обробленої сполукою

- 20 Посилання:

N.K. Jerne & A.A. Nordin (1963) Plaque formation in agar by single antibody-producing cells.
 Science 140:405.

- N.K. Jerne, A.A. Nordin & C. Henry (1963) The agar plaque technique for Recognizing antibody-
 producing cells. In: "Cell Bound Antibodies", B. Amos & H. Koprowski, Eds., Wistar Inst. Press,
 25 Philadelphia pp.109-125.

Біологічні дані

Ферментний аналіз

Приклад	PI3K альфа (мкМ)	PI3K дельта (мкМ)
A1	0,322	0,006
A2	0,047	0,006
A3	0,313	0,003
A4	> 9,1	
A5	4,663	0,037
A6	0,377	0,009
A7	1,915	0,031
A8	5,928	0,04
A9	0,410	0,014
A10	0,220	0,018
A11	2,279	0,069
A12	0,182	0,003
A13	0,292	0,005
A14	> 9,1	5,399
A15	4,892	0,184
A16	> 9,1	0,323
A17	0,104	0,014
A18	0,895	0,011
A19	7,547	0,38
A20	> 9,1	
A21	8,429	
A22	0,757	0,021
A23	1,573	0,17
A24	6,878	0,317
A25	5,755	
A26	0,152	0,022
A27	> 9,1	
A28	0,531	0,016
A29	2,730	0,042
A30	0,260	0,031

Приклад	PI3K альфа (мкМ)	PI3K дельта (мкМ)
A31	6,022	0,088
A32	3,195	0,074
A33	1,702	0,085
A34	0,773	0,009
A35	5,589	1,419
A36	1,269	0,078
A37	0,370	0,078
A38	0,343	0,064
A39	0,071	0,009
A40	5,361	0,462
A41	2,794	0,296
A42	1,141	0,03
A43	4,689	0,054
B1	0,390	0,014
B2	1,641	0,026
B3	> 9,1	
B4	1,234	0,083
B5	0,236	0,025
B6	2,242	0,11
B7	3,544	0,114
B8	0,188	0,025
B9	1,770	0,078
B10	0,870	0,035
B11	0,823	0,014
B12	0,365	0,011
B13	0,862	0,062
B14	0,244	0,006
B15	2,647	0,031
B16	4,117	0,037
B17	2,087	0,023
B18	0,723	0,012
B19	1,158	0,033
B20	0,339	0,047
B21	0,666	0,013
B22	0,589	0,005
B23	1,004	0,028
B24	0,212	0,008
B25	0,665	0,04
B26	0,281	< 0,009
B27	2,507	0,055
B28	0,788	0,012
B29	0,558	0,041
B30	0,216	0,0155
B31	0,977	0,003
B32	0,369	0,036
B33	0,610	< 0,009
B34	0,795	0,046
B35	1,387	0,027
B36	0,801	< 0,003
B37	1,104	0,103
B38	0,166	0,003
B39	0,176	0,011
B40	0,249	0,012
B41	0,421	0,025
B42	0,502	0,033
B43	0,514	0,057
B44	0,071	0,022

Приклад	PI3K альфа (мкМ)	PI3K дельта (мкМ)
B45	0,574	0,0745
B46	2,076	0,2265
B47	0,241	0,0106667
B48	0,109	0,007
B49	0,450	0,007
B50	0,933	0,013
B51	1,026	0,01
B52	0,556	< 0,003
B53	0,343	0,0045
B54	0,756	0,011
B55	3,850	0,065
B56	1,415	0,023
B57	2,270	0,095
B58	0,366	0,004
B59	0,461	0,017
B60	0,463	0,011
B61	0,732	0,037
B62	0,496	0,041
B63	1,518	0,068
B64	0,193	0,032
B65	0,795	0,035
B66	0,446	0,011
B67	0,804	0,025
B68	0,840	0,039
B69	0,189	0,005
B70	0,134	0,003
B71	0,360	0,0055
B72	2,057	0,032
B73	1,771	0,03
B74	0,054	0,009
B75	0,211	0,011
B76	0,399	0,061
B77	0,897	0,032
B78	0,243	0,023
B79	0,661	0,003
B80	0,295	0,004
B81	0,482	0,081
B82	0,353	0,066
B83	0,214	0,029
B84	0,346	0,08
B85		
B86	6,626	0,061
B87	7,092	0,029
B88	0,234	0,008
B89	0,133	0,009
B90	1,456	0,011
B91	0,353	0,012
B92	0,346	0,008
B93	0,525	0,004
B94	0,416	0,005
B95	0,438	0,009
B96	> 9,1	0,118
B97	0,476	0,0215
B98	0,910	0,013
B99	0,302	0,057
B100	0,567	0,014
B101	0,471	0,015

Приклад	PI3K альфа (мкМ)	PI3K дельта (мкМ)
B102	0,209	0,01025
B103	0,241	0,046
B104	1,374	0,162
B105	0,762	0,02
B106	0,247	0,017
B107	0,239	0,004
B108	0,094	< 0,003
B109	0,118	< 0,003
B110	0,148	0,003
B111	0,685	0,06
B112	0,38	0,026
B113	2,73	0,109
B114	1,440	0,071
B115	0,468	0,023
B116	0,304	0,022
B117	1,212	0,008
B118	0,498	0,01
B119	0,124	0,006
B120	0,088	0,006
B121	3,357	0,075
B122	0,425	0,024
C1	0,300	0,0190
C2	1,218	0,243
C3	3,377	1,207
C4	3,001	0,028
C5	5,510	0,095
C6	4,259	0,181
C7	> 9,1	
C8	0,374	0,013
C9	0,185	0,006
C10	0,147	0,015
C11	0,353	0,023
C12	0,303	0,116
C13	0,667	0,077
C14	0,250	0,005
C15	0,383	0,017
C16	0,478	0,015
C17	0,358	0,008
C18	0,425	0,012
C19	0,488	0,021
C20	0,193	0,006
C21	0,698	0,028
C22	0,202	0,02
C23	0,658	0,032
C24	0,560	0,003
C25	0,474	0,0125
C26	6,946	3,219
D1	0,424	0,005
D2	2,743	0,149
D3	4,418	0,219
D4	0,236	
D5	0,802	0,042
D6	0,650	0,009
D7	0,234	
D8	0,463	0,011
D9	0,494	0,015
D10	0,385	0,062

Приклад	PI3K альфа (мкМ)	PI3K дельта (мкМ)
D11	0,442	0,019
D12	0,142	< 0,003
D13	0,5225	0,005
D14	0,415	
D15	0,711	0,058
D16	0,503	0,007
D17	0,705	0,012
D18	0,281	0,019
D19	0,273	0,013
D20	0,206	0,007
D21	0,519	0,041
D22	1,018	0,024
D23	2,534	0,214
D24	> 9,1	7,085
D25	> 9,1	2,693
D26	1,236	0,028
D27	1,574	0,064
D28	0,411	0,005
D29	0,534	0,003
D30	5,150	0,127
D31	0,135	0,009
D32	0,094	0,009
D33	0,117	0,008
D34	0,273	0,009
D35	0,414	< 0,003
D36	0,346	
D37	0,298	0,127
D38	0,516	0,018
D39	0,987	0,036
D40	0,7045	0,025
E1	0,098	0,004
E2		
E3	0,494	< 0,003
E4	0,870	0,010
E5		
E6	0,341	0,009
E7	0,133	0,022
E8		
E9	0,593	0,007
E10	0,229	0,013
E11	0,377	< 0,003
F1	0,109	0,003
F2	0,725	0,005
F3	0,337	0,006
F4	0,577	0,003
F5	0,444	0,025
F6	0,783	0,003
F7	0,071	< 0,003
F8	0,038	0,005
F9	0,028	< 0,003
F10	0,039	< 0,003
F11	0,078	0,076
F12	0,440	< 0,003
F13	0,704	0,024
G1	0,049	0,017
G2	1,195	0,207
G3	0,372	0,056

Приклад	PI3K альфа (мкМ)	PI3K дельта (мкМ)
H1	0,850	0,008
H2	0,913	0,013
H3	0,559	0,008
H4	0,8475	0,011
H5	0,477	0,011
H6	0,846	0,053
H7	0,703	0,005
H8	0,521	0,007
H9	0,616	0,011
H10	0,727	0,018
H11	0,299	0,008
H12	0,530	0,007
H13	0,387	0,009
H14	0,103	0,005
H15	0,724	0,008
H16	0,871	0,016
I1	0,842	0,018
I2	0,308	0,005
I3	0,836	0,006
J	0,998	0,065
K	0,393	< 0,003
L	0,538	0,013
M	0,304	0,006
N	0,838	0,012
O1	4,574	0,053
O2	5,692	0,049
P	0,954	0,072
Q	1,144	0,014
R	0,602	0,011
S	0,612	0,036
T	1,876	0,076
U	0,192	0,015
V	3,196	0,079
W	2,979	0,056
X	3,575	0,061
Y	1,925	

Клітинний аналіз

Приклад	Клітина PI3Kδ /IC50 [мкмоль л ⁻¹]	RWB/IC50 CD86 [нмоль л ⁻¹]
A1	0,043	37
B1	0,154	29
C1	0,081	68
D1	0,147	84
E1	0,007	78
E3	0,018	14
F1	0,011	7
F3	0,050	
F7	0,018	40
Q	0,145	37

ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

<110>	Novartis AG	
<120>	ПОХІДНІ ДИГІДРОБЕНЗООКСАЗИНУ ТА ДИГІДРОПІРИДООКСАЗИНУ	
<130>	PAT054932P1	
<160>	21	
<170>	PatentIn version 3.3	
<210>	1	
<211>	28	
<212>	ДНК	
<213>	Штучна	
<220>		
<223>	Праймер	
<400>	1	
	cgagaatatg atagattata tgaagaat	28
<210>	2	
<211>	30	
<212>	ДНК	
<213>	Штучна	
<220>		
<223>	Праймер	
<400>	2	
	tggtttaatg ctgttcatac gtttgtcaat	30
<210>	3	
<211>	76	
<212>	ДНК	
<213>	Штучна	
<220>		
<223>	Праймер	
<400>	3	
	gggacaagtt tgtacaaaaa agcaggctac gaaggagata tacatatgcg agaatatgat	60
	agattatatg aagaat	76
<210>	4	
<211>	66	
<212>	ДНК	
<213>	Штучна	
<220>		
<223>	Праймер	
<400>	4	
	taccataatt ccaccaccac caccggaaat tccccctggt ttaatgctgt tcatacgttt	60
	gtcaat	66
<210>	5	
<211>	26	
<212>	ДНК	
<213>	Штучна	
<220>		

<223>	Праймер	
<400>	5	
	ctagtggaaat gtttactacc aaatgg	26
<210>	6	
<211>	26	
<212>	ДНК	
<213>	Штучна	
<220>		
<223>	Праймер	
<400>	6	
	gttcaatgca tgctgttttaa ttgtgt	26
<210>	7	
<211>	63	
<212>	ДНК	
<213>	Штучна	
<220>		
<223>	Праймер	
<400>	7	
	gggggaattt ccggtggtgg tgggtggaatt atggtactag tggaatgttt actaccaaat	60
	gga	63
<210>	8	
<211>	56	
<212>	ДНК	
<213>	Штучна	
<220>		
<223>	Праймер	
<400>	8	
	agctccgtga tgggtgatggt gatgtgctcc gttcaatgca tgctgttttaa ttgtgt	56
<210>	9	
<211>	61	
<212>	ДНК	
<213>	Штучна	
<220>		
<223>	Праймер	
<400>	9	
	gggaccactt tgtacaagaa agctggggtt aagctccgtg atggtgatgg tgatgtgctc	60
	с	61
<210>	10	
<211>	42	
<212>	ДНК	
<213>	Штучна	
<220>		
<223>	Праймер	
<400>	10	
	gctagcatgc gagaatatga tagattatat gaagaatata cc	42

<210> 11
 <211> 45
 <212> ДНК
 <213> Штучна

 <220>
 <223> Праймер

 <400> 11
 gcctccacca cctccgcctg gtttaatgct gttcatatcg ttgtc 45

 <210> 12
 <211> 42
 <212> ДНК
 <213> Штучна

 <220>
 <223> Праймер

 <400> 12
 tactagtccg cctccaccac ctccgcctcc accacctccg cc 42

 <210> 13
 <211> 54
 <212> ДНК
 <213> Штучна

 <220>
 <223> Праймер

 <400> 13
 actgaagcat cctcctcctc ctctcctgg tttaatgctg ttcatacggt tgtc 54

 <210> 14
 <211> 57
 <212> ДНК
 <213> Штучна

 <220>
 <223> Праймер

 <400> 14
 agctccgtga tggatgatgg gatgtgctcc agatctgtag tctttccgaa ctgtgtg 57

 <210> 15
 <211> 61
 <212> ДНК
 <213> Штучна

 <220>
 <223> Праймер

 <400> 15
 gggaccactt tgtacaagaa agctgggttt aagctccgtg atggatgatgg tgatgtgctc 60
 с 61

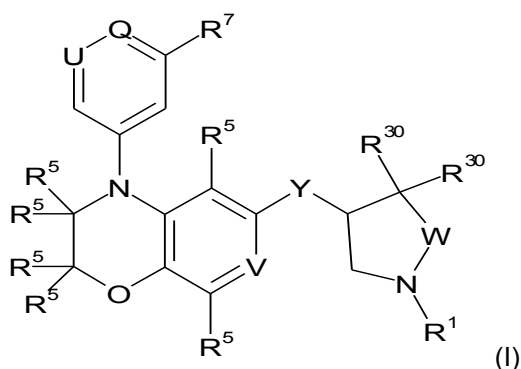
 <210> 16
 <211> 45
 <212> ДНК
 <213> Штучна

 <220>
 <223> Праймер

<400> 16	
tcctcctcct cctcctcctg gtttaatgct gttcatacgt ttgtc	45
<210> 17	
<211> 26	
<212> ДНК	
<213> Штучна	
<220>	
<223> Праймер	
<400> 17	
atgccccctg gggtaggactg ccccat	26
<210> 18	
<211> 26	
<212> ДНК	
<213> Штучна	
<220>	
<223> Праймер	
<400> 18	
ctactgcctg ttgtctttgg acacgt	26
<210> 19	
<211> 53	
<212> ДНК	
<213> Штучна	
<220>	
<223> Праймер	
<400> 19	
attaаассаg gaggaggagg aggaggaccc cctgggggtgg actgccccat gga	53
<210> 20	
<211> 56	
<212> ДНК	
<213> Штучна	
<220>	
<223> Праймер	
<400> 20	
agctccgtga tggtagtggt gatgtgctcc ctgcctgttg tctttggaca cgttgt	56
<210> 21	
<211> 61	
<212> ДНК	
<213> Штучна	
<220>	
<223> Праймер	
<400> 21	
gggaccactt tgtacaааа agctgggttt aagctccgtg atggtgatgg tgatgtgctc	60
с	61

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

5 1. Сполука формули (I)



або її сіль, де

Y вибраний з O або NH;

V вибраний з CR⁵ або N;

W вибраний з CH₂ або O;

U вибраний з N або CH;

Q вибраний з N або CR⁶;

де U та Q обидва не являють собою N;

R¹ вибраний з фенолу, піридилу, піримідину, піразинілу, піридазинілу, 1,2,3-триазинілу, 1,2,4-триазинілу, 1,3,5-триазинілу

або

-X-R⁴,

де X вибраний з C(O), S(O)₂ або CH₂,

та

R⁴ вибраний з C₁-C₈-алкілу, галоген-C₁-C₈-алкілу, гідроксі-C₁-C₈-алкілу, C₁-C₈-алкокси-C₁-C₈-алкілу, ціано-C₁-C₈-алкілу, N,N-ді-C₁-C₄-алкіламіно-C₁-C₈-алкілу, C₁-C₄-алкілсульфоніл-C₁-C₈-алкілу, фенолу, гетероциклілу, гетероциклілоксигрупи, гетероцикліл-C₁-C₈-алкілу, C₃-C₁₂-циклоалкілу, C₃-C₁₂-циклоалкілоксигрупи, C₃-C₁₂-циклоалкіл-C₁-C₈-алкілу, гетероарилу, гетероарилоксигрупи, гетероарил-C₁-C₈-алкілу, гідроксигрупи, C₁-C₈-алкоксигрупи, аміногрупи, N-C₁-C₈-алкіламіногрупи або N,N-ді-C₁-C₈-алкіламіногрупи,

де C₁-C₈-алкіл у N-C₁-C₈-алкіламіногрупі та у N,N-ді-C₁-C₈-алкіламіногрупі може бути незаміщеним або заміщеним галогеном, гідроксигрупою або C₁-C₄-алкоксигрупою,

де C₃-C₁₂-циклоалкіл у C₃-C₁₂-циклоалкілі та у C₃-C₁₂-циклоалкіл-C₁-C₈-алкілі може бути незаміщеним або заміщеним 1-5 замісниками, вибраними з галогену, гідроксигрупи або C₁-C₄-алкоксигрупи;

де 'гетероцикліл' являє собою від 3- до 7-членну насичену або частково ненасичену моноциклічну кільцеву систему, що містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з N, O або S, кожен з яких є незаміщеним або заміщеним 1-5 замісниками, вибраними з оксогрупи, галогену, C₁-C₈-алкілу, галоген-C₁-C₈-алкілу, гідроксі-C₁-C₈-алкілу, гідроксилу, C₁-C₈-алкоксигрупи, C₁-C₈-алкокси-C₁-C₈-алкілу, аміногрупи, N-C₁-C₈-алкіламіногрупи, N,N-ді-C₁-C₈-алкіламіногрупи, C₁-C₈-алкілкарбонілу, галоген-C₁-C₈-алкілкарбонілу, гідроксі-C₁-C₈-алкілкарбонілу або C₁-C₈-алкокси-C₁-C₈-алкілкарбонілу; де 'гетероцикліл' може бути приєднаний по гетероатому або по атому вуглецю, та де N- та/або S-гетероатоми, крім того, можуть бути окислені до різних ступенів окислення,

де 'гетероарил' являє собою від 3- до 7-членну повністю ненасичену моноциклічну кільцеву систему, що містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з N, O або S, або піразоло[1,5-a]піримідин, або імідазо[2,1-b]тіазол, кожен з яких є незаміщеним або заміщеним 1-5 замісниками, вибраними з галогену, C₁-C₈-алкілу, галоген-C₁-C₈-алкілу, гідроксі-C₁-C₈-алкілу, гідроксилу, C₁-C₈-алкоксигрупи, C₁-C₈-алкокси-C₁-C₈-алкілу, аміногрупи, N-C₁-C₈-алкіламіногрупи, N,N-ді-C₁-C₈-алкіламіногрупи, C₁-C₈-алкілкарбонілу, галоген-C₁-C₈-алкілкарбонілу, гідроксі-C₁-C₈-алкілкарбонілу або C₁-C₈-алкокси-C₁-C₈-алкілкарбонілу; де 'гетероарил' може бути приєднаний по гетероатому або по атому вуглецю, та де N- та/або S-гетероатоми, крім того, можуть бути окислені до різних ступенів окислення;

R⁶ вибраний з водню, галогену, C₁-C₄-алкілу, галоген-C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-алкоксигрупи, C₁-C₄-алкілсульфонілу, C₁-C₄-алкілсульфінілу, C₁-C₄-алкілсульфанілу, галоген-C₁-C₄-алкоксигрупи, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкілу, аміногрупи, N-C₁-C₈-алкіламіногрупи, N,N-ді-C₁-C₈-алкіламіногрупи;

R⁷ вибраний з водню, галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, C₁-C₄-алкілу, галоген-C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-алкоксигрупи, N(R⁸)₂-сульфонілу, C₁-C₄-алкілсульфонілу, C₁-C₄-алкілсульфоніламіногрупи, C₁-C₈-алкокси-C₁-C₈-алкілу, аміногрупи, N-C₁-C₈-алкіламіногрупи або N,N-ді-C₁-C₈-алкіламіногрупи;

або R⁶ та R⁷ разом являють собою CH=CH-CH=CH,

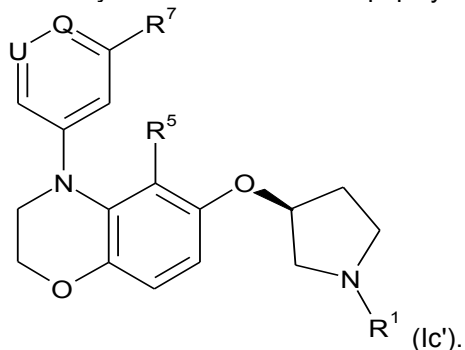
де R^8 незалежно вибраний з водню, C_1 - C_4 -алкілу, C_1 - C_4 -алкоксигрупи, або два R^8 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 4-7-членне гетероциклічне кільце, що містить 1-2 гетероатоми, вибрані з N, O, S,

які є незаміщеними або заміщеними 1-3 замісниками, вибраними з C_1 - C_4 -алкілу;

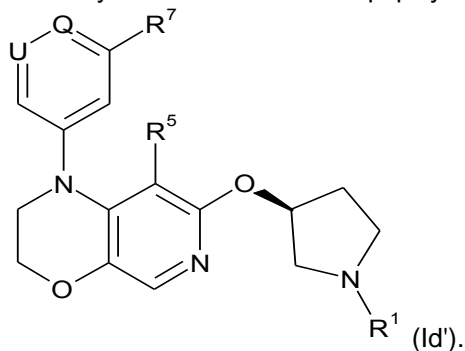
5 R^5 незалежно вибраний з H, D, F або C_1 - C_2 -алкілу;

R^{30} незалежно вибраний з H, D або F.

2. Сполука за п. 1 або її сіль формули (Ic')

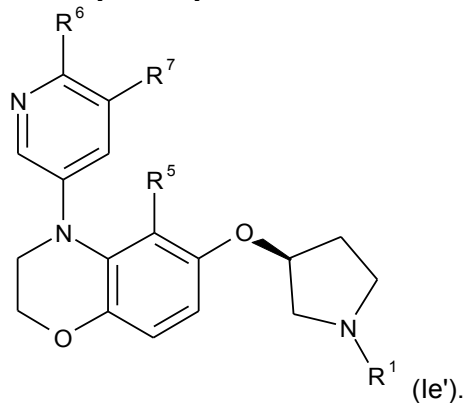


3. Сполука за п. 1 або її сіль формули (Id')

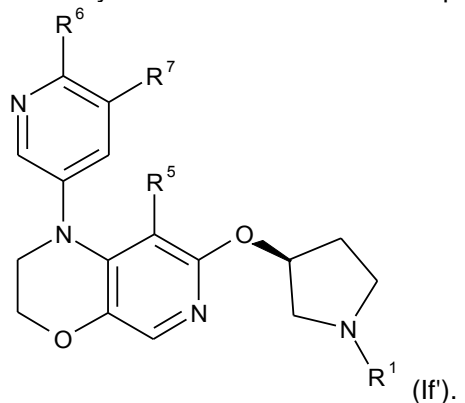


10

4. Сполука за будь-яким з пп. 1 або 2 або її сіль формули (Ie')



5. Сполука за п. 1 або 3 або її сіль формули (If')



15

6. Сполука за будь-яким з пп. 1-5 або її сіль, де

R¹ вибраний з фенілу, піридилу, піримідинілу, піразинілу, піридазинілу, 1,2,3-триазинілу, 1,2,4-триазинілу, 1,3,5-триазинілу

або

-X-R⁴, де

- 5 R⁴ вибраний з C₁-C₈-алкілу, гідроксі-C₁-C₈-алкілу, C₁-C₈-алкокси-C₁-C₈-алкілу, ціано-C₁-C₈-алкілу, N,N-ді-C₁-C₄-алкіламіно-C₁-C₈-алкілу, C₁-C₄-алкілсульфоніл-C₁-C₈-алкілу, фенілу, гетероциклілу, гетероцикліл-C₁-C₈-алкілу, C₃-C₁₂-циклоалкілу, гетероарилу, гетероарил-C₁-C₈-алкілу, C₁-C₈-алкоксигрупи, де C₁-C₈-алкіл у N-C₁-C₈-алкіламіногрупі та у N,N-ді-C₁-C₈-алкіламіногрупі може бути незаміщеним або заміщеним галогеном, гідроксигрупою або C₁-C₄-алкоксигрупою,
- 10 де C₃-C₁₂-циклоалкіл у C₃-C₁₂-циклоалкілі та у C₃-C₁₂-циклоалкіл-C₁-C₈-алкілі може бути незаміщеним або заміщеним галогеном, гідроксигрупою або C₁-C₄-алкоксигрупою;
- де 'гетероцикліл' являє собою від 3- до 7-членну насичену або частково ненасичену моноциклічну кільцеву систему, що містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з N, O або S, які є
- 15 незаміщеними або заміщеними 1-5 замісниками, вибраними з оксогрупи, галогену, C₁-C₈-алкілу, галоген-C₁-C₈-алкілу, гідроксі-C₁-C₈-алкілу, гідроксилу, C₁-C₈-алкоксигрупи, C₁-C₈-алкокси-C₁-C₈-алкілу, аміногрупи, N-C₁-C₈-алкіламіногрупи, N,N-ді-C₁-C₈-алкіламіногрупи, C₁-C₈-алкілкарбонілу, галоген-C₁-C₈-алкілкарбонілу, гідроксі-C₁-C₈-алкілкарбонілу або C₁-C₈-алкокси-C₁-C₈-алкілкарбонілу; де 'гетероцикліл' може бути приєднаний по гетероатому або по атому вуглецю,
- 20 та де N- та/або S-гетероатоми, крім того, можуть бути окиснені до різних ступенів окислення, де 'гетероарил' являє собою від 3- до 7-членну повністю ненасичену моноциклічну кільцеву систему, що містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з N, O або S, або піразоло[1,5-а]піримідин, або імідазо[2,1-b]тіазол, кожен з яких є незаміщеним або заміщеним 1-5
- 25 замісниками, вибраними з галогену, C₁-C₈-алкілу, галоген-C₁-C₈-алкілу, гідроксі-C₁-C₈-алкілу, гідроксилу, C₁-C₈-алкоксигрупи, C₁-C₈-алкокси-C₁-C₈-алкілу, аміногрупи, N-C₁-C₈-алкіламіногрупи, N,N-ді-C₁-C₈-алкіламіногрупи, C₁-C₈-алкілкарбонілу, галоген-C₁-C₈-алкілкарбонілу, гідроксі-C₁-C₈-алкілкарбонілу або C₁-C₈-алкокси-C₁-C₈-алкілкарбонілу; де 'гетероарил' може бути приєднаний по гетероатому або по атому вуглецю, та де N- та/або S-гетероатоми, крім того, можуть бути окиснені до різних ступенів окислення.

7. Сполука за будь-яким з пп. 1-6 або її сіль, де

- 30 R¹ вибраний з

-X-R⁴, де

- R⁴ вибраний з C₁-C₈-алкілу, гідроксі-C₁-C₈-алкілу, C₁-C₈-алкокси-C₁-C₈-алкілу, ціано-C₁-C₈-алкілу, N,N-ді-C₁-C₄-алкіламіно-C₁-C₈-алкілу, C₁-C₄-алкілсульфоніл-C₁-C₈-алкілу, фенілу, гетероциклілу, гетероцикліл-C₁-C₈-алкілу, C₃-C₁₂-циклоалкілу, гетероарилу, гетероарил-C₁-C₈-алкілу, C₁-C₈-алкоксигрупи, де C₁-C₈-алкіл у N-C₁-C₈-алкіламіногрупі та у N,N-ді-C₁-C₈-алкіламіногрупі може бути незаміщеним або заміщеним галогеном, гідроксигрупою або C₁-C₄-алкоксигрупою,
- 35 де C₃-C₁₂-циклоалкіл у C₃-C₁₂-циклоалкілі та у C₃-C₁₂-циклоалкіл-C₁-C₈-алкілі може бути незаміщеним або заміщеним галогеном, гідроксигрупою або C₁-C₄-алкоксигрупою;
- де 'гетероцикліл' являє собою від 3- до 7-членну насичену або частково ненасичену моноциклічну кільцеву систему, що містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з N, O або S, які є
- 40 незаміщеними або заміщеними 1-5 замісниками, вибраними з оксогрупи, галогену, C₁-C₈-алкілу, галоген-C₁-C₈-алкілу, гідроксі-C₁-C₈-алкілу, гідроксилу, C₁-C₈-алкоксигрупи, C₁-C₈-алкокси-C₁-C₈-алкілу, аміногрупи, N-C₁-C₈-алкіламіногрупи, N,N-ді-C₁-C₈-алкіламіногрупи, C₁-C₈-алкілкарбонілу, галоген-C₁-C₈-алкілкарбонілу, гідроксі-C₁-C₈-алкілкарбонілу або C₁-C₈-алкокси-C₁-C₈-алкілкарбонілу; де 'гетероцикліл' може бути приєднаний по гетероатому або по атому вуглецю,
- 45 та де N- та/або S-гетероатоми, крім того, можуть бути окиснені до різних ступенів окислення, де 'гетероарил' являє собою від 3- до 7-членну повністю ненасичену моноциклічну кільцеву систему, що містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з N, O або S, або піразоло[1,5-а]піримідин, або імідазо[2,1-b]тіазол, кожен з яких є незаміщеним або заміщеним 1-5
- 50 замісниками, вибраними з галогену, C₁-C₈-алкілу, галоген-C₁-C₈-алкілу, гідроксі-C₁-C₈-алкілу, гідроксилу, C₁-C₈-алкоксигрупи, C₁-C₈-алкокси-C₁-C₈-алкілу, аміногрупи, N-C₁-C₈-алкіламіногрупи, N,N-ді-C₁-C₈-алкіламіногрупи, C₁-C₈-алкілкарбонілу, галоген-C₁-C₈-алкілкарбонілу, гідроксі-C₁-C₈-алкілкарбонілу або C₁-C₈-алкокси-C₁-C₈-алкілкарбонілу; де 'гетероарил' може бути приєднаний по гетероатому або по атому вуглецю, та де N- та/або S-гетероатоми, крім того, можуть бути
- 55 окиснені до різних ступенів окислення;

R⁶ вибраний з галогену, C₁-C₄-алкоксигрупи, C₁-C₄-алкілсульфонілу або галоген-C₁-C₄-алкоксигрупи,

та R⁷ вибраний з водню, галогену, ціаногрупи, C₁-C₄-алкілу, галоген-C₁-C₄-алкілу або C₁-C₄-алкоксигрупи.

- 60 8. Сполука за п. 1, яка вибрана з групи, що складається з наступних сполук:

- (S)-(3-((4-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-іл)окси)піролідін-1-іл)(тетрагідро-2H-піран-4-іл)метанон;
5-{6-[(S)-1-(тетрагідропіран-4-карбоніл)піролідін-3-ілокси]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}піридин-3-сульфонової кислоти диметиламід;
- 5 ((S)-3-[4-[5-(морфолін-4-сульфоніл)піридин-3-іл]-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-іл)-(тетрагідропіран-4-іл)-метанон;
{(S)-3-[4-(6-метил-5-нітропіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-іл)-(тетрагідропіран-4-іл)-метанон;
{(S)-3-[4-(6-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-іл)-(тетрагідропіран-4-іл)метанон;
- 10 (тетрагідропіран-4-іл)-(S)-3-[4-(5-трифторметилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-іл}метанон;
5-{6-[(S)-1-(тетрагідропіран-4-карбоніл)піролідін-3-ілокси]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}нікотинонітрил;
- 15 1-[(S)-3-[4-(6-метансульфоніл)піридин-3-іл]-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-іл}пропан-1-он;
2-метокси-5-[6-((S)-1-пропіонілпіролідін-3-ілокси)-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл]нікотинонітрил;
- 20 1-[(S)-3-[4-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-іл}пропан-1-он;
1-[(S)-3-[4-(5-фтор-6-метоксипіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-іл}пропан-1-он;
1-[(S)-3-[4-(5-хлор-6-метоксипіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-іл}пропан-1-он;
- 25 1-[(S)-3-[4-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-іл}пропан-1-он;
1-[(S)-3-[4-(6-аміно-5-метоксипіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-іл}пропан-1-он;
2-метокси-N,N-диметил-5-[6-((S)-1-пропіонілпіролідін-3-ілокси)-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл]бензолсульфонамід;
- 30 1-[(S)-3-[4-(3-метансульфоніл-4-метоксифеніл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-іл}пропан-1-он;
1-[(S)-3-[4-(6-аміно-5-трифторметилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-іл}пропан-1-он;
- 35 1-((S)-3-[4-[6-метокси-5-(4-метилпіперазин-1-сульфоніл)піридин-3-іл]-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-іл)пропан-1-он;
{(S)-3-[4-(2-метилпіридин-4-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-іл)-(тетрагідропіран-4-іл)метанон;
{(S)-3-[4-(6-метоксиметилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-іл)-(тетрагідропіран-4-іл)метанон;
- 40 (тетрагідропіран-4-іл)-(S)-3-[4-(2-трифторметилпіридин-4-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-іл}метанон;
{(S)-3-[4-(2-метоксипіридин-4-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-іл)-(тетрагідропіран-4-іл)метанон;
- 45 {(S)-3-[4-(6-аміно-5-трифторметилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-іл)-(тетрагідропіран-4-іл)метанон;
1-((S)-3-[4-[4-метил-3-(піперидин-1-сульфоніл)феніл]-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-іл)пропан-1-он;
1-((S)-3-[4-[4-метокси-3-(морфолін-4-сульфоніл)феніл]-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-іл)пропан-1-он;
- 50 1-((S)-3-[4-[5-(морфолін-4-сульфоніл)піридин-3-іл]-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-іл)пропан-1-он;
1-((S)-3-[4-[4-метокси-3-(4-метилпіперазин-1-сульфоніл)феніл]-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-іл)пропан-1-он;
- 55 1-((S)-3-[4-[5-(4-метилпіперазин-1-сульфоніл)піридин-3-іл]-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-іл)пропан-1-он;
2,N-диметокси-N-метил-5-[6-((S)-1-пропіонілпіролідін-3-ілокси)-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл]бензолсульфонамід;
- 60 5-[6-((S)-1-пропіонілпіролідін-3-ілокси)-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл]піридин-3-сульфонової кислоти метоксиметиламід;

- 2,N-диметокси-5-[6-((S)-1-пропіонілпіролідін-3-ілокси)-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл]бензолсульфонамід;
 5-[6-((S)-1-пропіонілпіролідін-3-ілокси)-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл]нікотинонітрил;
 {(S)-3-[4-(5-метоксипіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-іл}-
 5 (тетрагідропіран-4-іл)метанон;
 {(S)-3-[4-(5-хлорпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-іл}(тетрагідропіран-4-іл)метанон;
 1-{(S)-3-[4-(3,4-диметоксифеніл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-іл}пропан-1-он;
 10 1-[(S)-3-(4-хінолін-3-іл-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси)піролідін-1-іл]пропан-1-он;
 1-{(S)-3-[4-(5-метансульфонілпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-іл}пропан-1-он;
 1-{(S)-3-[4-(5-трифторметилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-іл}пропан-1-он;
 15 5-[6-((S)-1-пропіонілпіролідін-3-ілокси)-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл]піридин-3-сульфонової кислоти диметиламід;
 2-метил-5-[6-((S)-1-пропіонілпіролідін-3-ілокси)-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл]бензонітрил;
 1-{(S)-3-[4-(4-метокси-3-трифторметилфеніл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-іл}пропан-1-он;
 20 (тетрагідропіран-4-іл)-{(S)-3-[4-(6-трифторметилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-іл}метанон;
 {(S)-3-[4-(6-метансульфонілпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-іл}(тетрагідропіран-4-іл)метанон;
 {(S)-3-[4-(6-метансульфоніл-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-іл}(тетрагідропіран-4-іл)метанон;
 25 {(S)-3-[4-(6-етокси-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-іл}(тетрагідропіран-4-іл)метанон;
 4-[6-((S)-1-пропіонілпіролідін-3-ілокси)-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл]піридин-2-карбонітрил;
 1-{(S)-3-[4-(5,6-диметоксипіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-іл}пропан-1-он;
 30 1-((S)-3-[4-(5-(пропан-2-сульфоніл)піридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-іл)пропан-1-он;
 ((S)-3-[4-(5-(пропан-2-сульфоніл)піридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-іл)(тетрагідропіран-4-іл)метанон;
 35 {(S)-3-[4-(6-етансульфонілпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-іл}(тетрагідропіран-4-іл)метанон;
 {(S)-3-[4-(6-метансульфоніл-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-іл}(1-метил-1H-імідазол-4-іл)метанон;
 {(S)-3-[4-(6-метансульфоніл-5-метоксипіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-іл}(тетрагідропіран-4-іл)метанон;
 40 (4,4-дифторциклогексил)-{(S)-3-[4-(6-метансульфоніл-5-метоксипіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-іл}метанон;
 (1,1-діоксогексагідро-1лямбда*6*-тіопіран-4-іл)-{(S)-3-[4-(5-фтор-6-метоксипіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-іл}метанон;
 45 {(S)-3-[4-(5-хлор-6-метоксипіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-іл}(1,1-діоксогексагідро-1лямбда*6*-тіопіран-4-іл)метанон;
 (1,1-діоксотетрагідро-1лямбда*6*-тіофен-3-іл)-{(S)-3-[4-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-іл}метанон;
 (1,1-діоксогексагідро-1лямбда*6*-тіопіран-4-іл)-{(S)-3-[4-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-іл}метанон;
 50 {(S)-3-[4-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-іл}(тетрагідрофуран-3-іл)метанон;
 {(S)-3-[4-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-іл}(тетрагідрофуран-3-іл)метанон;
 55 (1,1-діоксогексагідро-1лямбда*6*-тіопіран-4-іл)-{(S)-3-[4-(6-етокси-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-іл}метанон;
 {(S)-3-[4-(5-фтор-6-метоксипіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-іл}(тетрагідропіран-4-іл)метанон;
 (1,1-діоксогексагідро-1лямбда*6*-тіопіран-4-іл)-{(S)-3-[4-(5-етил-6-метоксипіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-іл}метанон;
 60

[illegible]

[illegible]

6-((S)-1-циклопропансульфонілпіролідін-3-ілокси)-4-(6-метансульфоніл-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин;
6-((S)-1-етансульфонілпіролідін-3-ілокси)-4-(6-метансульфоніл-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин;
5 (S)-3-[4-(5-фтор-6-метансульфонілпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер;
{(S)-3-[4-(5-фтор-6-метансульфонілпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-іл}-(тетрагідропіран-4-іл)метанон;
{(S)-3-[4-(6-етансульфонілпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-іл}-(тетрагідропіран-4-іл)метанон;
10 {(S)-3-[4-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-іл}-(3-метил-3H-імідазол-4-іл)метанон;
{(S)-3-[4-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-іл}-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)метанон;
15 1-(4-{(S)-3-[4-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-карбоніл}пiperидин-1-іл)етанон;
4-{(S)-3-[4-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-карбоніл}-1H-піридин-2-он;
5-{(S)-3-[4-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-карбоніл}-1H-піридин-2-он;
20 (1,1-діоксогексатрідро-1лямбда*6*-тіопіран-4-іл)-{(S)-3-[4-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-іл}метанон;
{(S)-3-[4-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-іл}-(тетрагідрофуран-3-іл)метанон;
25 5-{(S)-3-[4-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-карбоніл}-1-метил-1H-піридин-2-он;
1-{(S)-3-[4-(6-етансульфонілпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-іл}пропан-1-он;
1-{(S)-3-[4-(6-метансульфоніл-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-іл}пропан-1-он;
30 {(S)-3-[4-(5-фтор-6-метоксіпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-іл}-(тетрагідрофуран-3-іл)метанон;
1-{(S)-3-[4-(5-фтор-6-метоксіпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-іл}-2-метоксіетанон;
35 {(S)-3-[4-(5-фтор-6-метоксіпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-іл}оксазол-4-ілметанон;
(1,1-діоксотетрагідро-1лямбда*6*-тіофен-3-іл)-{(S)-3-[4-(5-фтор-6-метоксіпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-іл}метанон;
{(S)-3-[4-(5-фтор-6-метоксіпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-іл}-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)метанон;
40 {(S)-3-[4-(5-фтор-6-метоксіпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-іл}оксазол-5-ілметанон;
{(S)-3-[4-(5-фтор-6-метоксіпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-іл}примідин-5-ілметанон;
45 {(S)-3-[4-(5-хлор-6-метоксіпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-іл}-(1,1-діоксотетрагідро-1лямбда*6*-тіофен-3-іл)метанон;
1-{(S)-3-[4-(5-хлор-6-метоксіпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-іл}-3-метансульфонілпропан-1-он;
1-{(S)-3-[4-(5-хлор-6-метоксіпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-іл}-3-гідроксіпропан-1-он;
50 {(S)-3-[4-(5-хлор-6-метоксіпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-іл}оксазол-5-ілметанон;
3-{(S)-3-[4-(5-хлор-6-метоксіпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-іл}-3-оксопропіонітрил;
55 1-{(S)-3-[4-(5-хлор-6-метоксіпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-іл}-2-метансульфонілметанон;
1-{(S)-3-[4-(5-фтор-6-метоксіпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-іл}-2-метансульфонілметанон;
1-{(S)-3-[4-(5-фтор-6-метоксіпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-іл}-3-метансульфонілпропан-1-он;

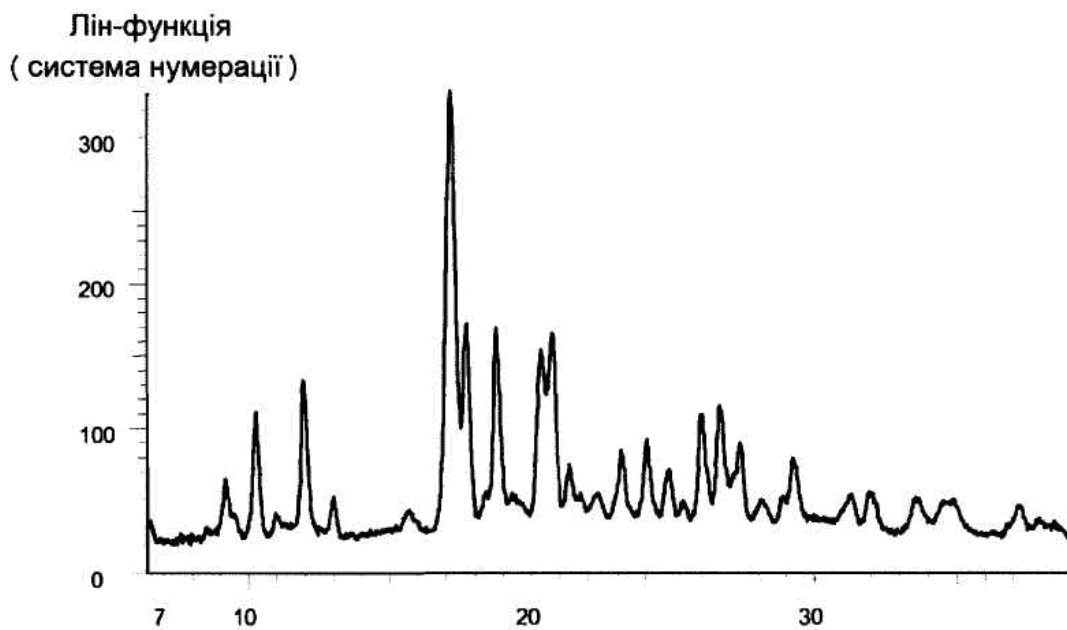
- 1-((S)-3-[4-(5-фтор-6-метоксипіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідин-1-іл)-3-гідроксипропан-1-он;
 1-((S)-3-[4-(5-фтор-6-метоксипіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідин-1-іл)-3-метоксипропан-1-он;
 5 [1,4]діоксан-2-іл-((S)-3-[4-(5-фтор-6-метоксипіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідин-1-іл)метанон;
 3-((S)-3-[4-(5-фтор-6-метоксипіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідин-1-іл)-3-оксопропіонітрил;
 10 ((S)-3-[4-(5-фтор-6-метоксипіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідин-1-іл)-(4-гідроксициклогексил)метанон;
 ((S)-3-[4-(5-диформетил-6-метоксипіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідин-1-іл)-(1,1-діоксогексагідро-6-тіопіран-4-іл)метанон;
 ((S)-3-[4-(5-диформетил-6-метоксипіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідин-1-іл)-(тетрагідропіран-4-іл)метанон;
 15 1-((S)-3-[4-(6-етансульфінілпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідин-1-іл)пропан-1-он;
 1-((R)-3-((S)-3-[4-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідин-1-карбоніл)піролідин-1-іл)етанон;
 2-метокси-5-{6-[(S)-1-(тетрагідропіран-4-карбоніл)піролідин-3-ілокси]-2,3-
 20 дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}нікотинонітрил;
 2-метокси-5-{6-[(R)-1-(тетрагідропіран-4-карбоніл)піролідин-3-ілокси]-2,3-
 дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}нікотинонітрил;
 1-((R)-3-[4-(6-метоксипіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідин-1-іл)пропан-1-он;
 25 1-((S)-3-[4-(6-метоксипіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідин-1-іл)-
 пропан-1-он;
 2-метокси-5-{3-метил-6-[(S)-1-(тетрагідропіран-4-карбоніл)піролідин-3-ілокси]-2,3-
 дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}нікотинонітрил;
 5-{6-[(S)-1-(фуразан-3-карбоніл)піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}-2-
 30 метоксинікотинонітрил;
 2-метокси-5-{6-[(S)-1-(2-метил-2H-піразол-3-карбоніл)піролідин-3-ілокси]-2,3-
 дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}нікотинонітрил;
 5-{6-[(S)-1-(ізоксазол-5-карбоніл)піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}-2-
 метоксинікотинонітрил;
 35 2-метокси-5-{6-[(S)-1-(1H-піразол-4-карбоніл)піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-
 іл}нікотинонітрил;
 5-{6-[(S)-1-(2-метансульфонілацетил)піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}-2-
 метоксинікотинонітрил;
 2-метокси-5-{6-[(S)-1-(5-метил-[1,3,4]оксадіазол-2-карбоніл)піролідин-3-ілокси]-2,3-
 40 дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}нікотинонітрил;
 2-метокси-5-{6-[(S)-1-(піримідин-5-карбоніл)піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-
 іл}нікотинонітрил;
 2-метокси-5-{6-[(S)-1-(тіазол-5-карбоніл)піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-
 іл}нікотинонітрил;
 45 2-метокси-5-{6-[(S)-1-(піразин-2-карбоніл)піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-
 іл}нікотинонітрил;
 2-метокси-5-{6-[(S)-1-(піридин-3-карбоніл)піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-
 іл}нікотинонітрил;
 2-метокси-5-{6-[(S)-1-(піридин-4-карбоніл)піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-
 50 іл}нікотинонітрил;
 5-{6-[(S)-1-(1,3-диметил-1H-піразол-4-карбоніл)піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-
 4-іл}-2-метоксинікотинонітрил;
 2-метокси-5-{6-[(S)-1-(5-оксопіролідин-3-карбоніл)піролідин-3-ілокси]-2,3-
 дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}нікотинонітрил;
 55 5-{6-[(S)-1-(2,4-диметиллоксазол-5-карбоніл)піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-
 іл}-2-метоксинікотинонітрил;
 5-{6-[(S)-1-(6,6-диметил-4-оксо-5,6-дигідро-4H-піран-2-карбоніл)піролідин-3-ілокси]-2,3-
 дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}-2-метоксинікотинонітрил;
 2-метокси-5-{6-[(S)-1-(піразоло[1,5-a]піримідин-3-карбоніл)піролідин-3-ілокси]-2,3-
 60 дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}нікотинонітрил;

- 2-метокси-5-{6-[(S)-1-(5-оксопіролідин-2-карбоніл)піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}нікотинонітрил;
5-{6-[(S)-1-[(1,4)діоксан-2-карбоніл)піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}-2-метоксинікотинонітрил;
- 5 5-{6-[(S)-1-[(1,4)діоксан-2-карбоніл)піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}-2-метоксинікотинонітрил;
2-метокси-5-{6-[(S)-1-(тетрагідропіран-3-карбоніл)піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}нікотинонітрил;
(S)-2-метокси-5-(6-((1-(1-метил-1Н-імідазол-4-карбоніл)піролідин-3-іл)окси)-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-4(3Н)-іл)нікотинонітрил;
- 10 1-{(S)-3-[4-(6-метоксипіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідин-1-іл}-2-морфолін-4-ілетанон;
2-диметиламіно-1-{(S)-3-[4-(6-метоксипіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідин-1-іл}етанон;
- 15 2-метокси-5-{6-[(S)-1-(тетрагідропіран-4-карбоніл)піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}нікотинонітрил;
5-{6-[(S)-1-(1-ацетилпіперидин-4-карбоніл)піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}-2-метоксинікотинонітрил;
5-{6-[(S)-1-(2-диметиламіноацетил)піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}-2-метоксинікотинонітрил;
- 20 2-метокси-5-{6-[(S)-1-(2-морфолін-4-ілацетил)піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}нікотинонітрил;
5-[6-((S)-1-ізобутирилпіролідин-3-ілокси)-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл]-2-метоксинікотинонітрил;
- 25 5-{6-[(S)-1-(3,3-диметилбутирил)піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}-2-метоксинікотинонітрил;
2-метокси-5-{6-[(S)-1-(3-метилбутирил)піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}нікотинонітрил;
(S)-3-[4-(5-ціано-6-метоксипіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідин-1-
- 30 карбонової кислоти метиловий естер;
2-метокси-5-{6-[(S)-1-(2-метоксіяцетил)піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}нікотинонітрил;
5-[6-((S)-1-циклогексанкарбонілпіролідин-3-ілокси)-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл]-2-метоксинікотинонітрил;
- 35 2-метокси-5-{6-[(S)-1-(1-метилпіперидин-4-карбоніл)піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}нікотинонітрил;
5-{6-[(S)-1-(2-гідрокси-2-метилпропіоніл)піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}-2-метоксинікотинонітрил;
- 40 5-{6-[(S)-1-(1,1-діоксогексагідро-1лямбда*6*-тіопіран-4-карбоніл)піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}-2-метоксинікотинонітрил;
2-метокси-5-{6-[(S)-1-(1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-карбоніл)піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}нікотинонітрил;
2-метокси-5-{6-[(S)-1-(оксазол-4-карбоніл)піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}нікотинонітрил;
- 45 2-метокси-5-{6-[(S)-1-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-карбоніл)піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}нікотинонітрил;
2-метокси-5-{6-[(S)-1-(6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-карбоніл)піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}нікотинонітрил;
2-метокси-5-{6-[(S)-1-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-карбоніл)піролідин-3-ілокси]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}нікотинонітрил;
- 50 2-метокси-5-{6-[(R)-2-(тетрагідропіран-4-карбоніл)ізоксазолідин-4-ілокси]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}нікотинонітрил;
2-метокси-5-[6-((R)-2-пропіонілізоксазолідин-4-ілокси)-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}нікотинонітрил;
- 55 2-метокси-5-{6-[(S)-2-(тетрагідропіран-4-карбоніл)ізоксазолідин-4-ілокси]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}нікотинонітрил;
2-метокси-5-[6-((S)-2-пропіонілізоксазолідин-4-ілокси)-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}нікотинонітрил;
2-метокси-5-{6-[(R)-2-(1-метил-1Н-імідазол-4-карбоніл)ізоксазолідин-4-ілокси]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}нікотинонітрил;
- 60

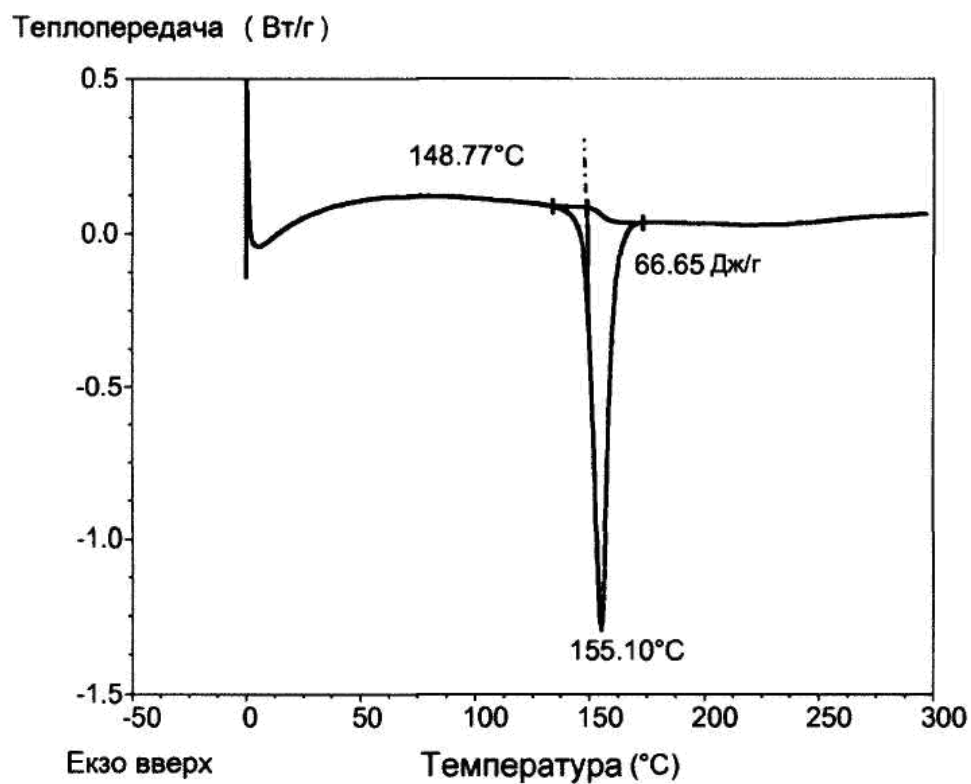
- 2-метокси-5-{6-[{(S)-1-(1-метил-1Н-піразол-4-карбоніл)піролідін-3-ілокси]}-2,3-
дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}нікотинонітрил;
2-метокси-5-{6-[{(S)-1-(тетрагідрофуран-3-карбоніл)піролідін-3-ілокси]}-2,3-
дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}нікотинонітрил;
5 {(S)-3-[4-(6-метоксипіридин-3-іл)]-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-іл}-
(тетрагідропіран-4-іл)метанон;
2-метокси-5-{6-[{(S)-1-(3-метил-3Н-імідазол-4-карбоніл)піролідін-3-ілокси]}-2,3-
дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}нікотинонітрил;
2-метокси-5-{6-[{(S)-1-(оксазол-5-карбоніл)піролідін-3-ілокси]}-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-
10 іл}нікотинонітрил;
2-метокси-5-{6-[{(S)-1-(4-метилоксазол-5-карбоніл)піролідін-3-ілокси]}-2,3-
дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}нікотинонітрил;
2-метокси-5-{6-[{(S)-1-(морфолін-4-карбоніл)піролідін-3-ілокси]}-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-
іл}нікотинонітрил;
15 2-метокси-5-{6-[{(S)-1-(4-метоксициклогексанкарбоніл)піролідін-3-ілокси]}-2,3-
дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}нікотинонітрил;
2-метокси-5-{6-[{(S)-1-(4-метоксициклогексанкарбоніл)піролідін-3-ілокси]}-2,3-
дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}нікотинонітрил;
2-метокси-5-{6-[{(S)-1-[2-(1-метил-1Н-імідазол-4-іл)ацетил]піролідін-3-ілокси]}-2,3-
20 дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}нікотинонітрил;
2-метокси-5-{6-[{(S)-1-(пiperидин-4-карбоніл)піролідін-3-ілокси]}-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-
іл}нікотинонітрил;
2-метокси-5-{6-[{(S)-1-((R)піролідін-3-карбоніл)піролідін-3-ілокси]}-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-
4-іл}нікотинонітрил;
25 2-метокси-5-{6-[{(S)-1-((R)піролідін-3-карбоніл)піролідін-3-ілокси]}-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-
4-іл}нікотинонітрил;
{(S)-3-[1-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)]-2,3-дигідро-1Н-піrido[3,4-b][1,4]оксазин-7-
ілокси]піролідін-1-іл}-(1-метил-1Н-імідазол-4-іл)метанон;
(S)-3-[1-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)]-2,3-дигідро-1Н-піrido[3,4-b][1,4]оксазин-7-
ілокси]піролідін-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер;
30 {(S)-3-[1-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)]-2,3-дигідро-1Н-піrido[3,4-b][1,4]оксазин-7-
ілокси]піролідін-1-іл}-(тетрагідропіран-4-іл)метанон;
{(S)-3-[1-(6-дифторметокси-5-метилпіридин-3-іл)]-2,3-дигідро-1Н-піrido[3,4-b][1,4]оксазин-7-
ілокси]піролідін-1-іл}-(1,1-діоксогексагідро-1лямбда*6*-тіопіран-4-іл)метанон;
35 {(S)-3-[1-(5-хлор-6-метоксипіридин-3-іл)]-2,3-дигідро-1Н-піrido[3,4-b][1,4]оксазин-7-
ілокси]піролідін-1-іл}-(1,1-діоксогексагідро-1лямбда*6*-тіопіран-4-іл)метанон;
(1,1-діоксогексагідро-1лямбда*6*-тіопіран-4-іл)-{[(S)-3-[1-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-
іл)]-2,3-дигідро-1Н-піrido[3,4-b][1,4]оксазин-7-ілокси]піролідін-1-іл}метанон;
{(S)-3-[1-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)]-2,3-дигідро-1Н-піrido[3,4-b][1,4]оксазин-7-
40 ілокси]піролідін-1-іл}-(1-метил-1Н-імідазол-4-іл)метанон;
{(S)-3-[1-(5-хлор-6-метоксипіридин-3-іл)]-2,3-дигідро-1Н-піrido[3,4-b][1,4]оксазин-7-
ілокси]піролідін-1-іл}-(1-метил-1Н-імідазол-4-іл)метанон;
{(S)-3-[1-(6-дифторметокси-5-метилпіридин-3-іл)]-2,3-дигідро-1Н-піrido[3,4-b][1,4]оксазин-7-
ілокси]піролідін-1-іл}-(тетрагідропіран-4-іл)метанон;
45 {(S)-3-[1-(6-дифторметокси-5-метилпіридин-3-іл)]-2,3-дигідро-1Н-піrido[3,4-b][1,4]оксазин-7-
ілокси]піролідін-1-іл}-(1-метил-1Н-імідазол-4-іл)метанон;
циклопропіл-{(S)-3-[1-(6-дифторметокси-5-метилпіридин-3-іл)]-2,3-дигідро-1Н-піrido[3,4-
b][1,4]оксазин-7-ілокси]піролідін-1-іл}метанон;
(1,1-діоксогексагідро-1лямбда*6*-тіопіран-4-іл)-{[(S)-3-[1-(6-гідрокси-5-метилпіридин-3-іл)]-2,3-
50 дигідро-1Н-піrido[3,4-b][1,4]оксазин-7-ілокси]піролідін-1-іл}метанон;
(1,1-діоксогексагідро-1лямбда*6*-тіопіран-4-іл)-{[(S)-3-[1-(5-гідроксиметил-6-метоксипіридин-3-іл)]-
2,3-дигідро-1Н-піrido[3,4-b][1,4]оксазин-7-ілокси]піролідін-1-іл}метанон;
(1,1-діоксогексагідро-1лямбда*6*-тіопіран-4-іл)-{[(S)-3-[1-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)]-2,3-
дигідро-1Н-піrido[3,4-b][1,4]оксазин-7-ілокси]піролідін-1-іл}метанон;
55 (1,1-діоксогексагідро-1лямбда*6*-тіопіран-4-іл)-{[(S)-3-[1-(5-фтор-6-метоксипіридин-3-іл)]-2,3-
дигідро-1Н-піrido[3,4-b][1,4]оксазин-7-ілокси]піролідін-1-іл}метанон;
{(S)-3-[1-(5-фтор-6-метоксипіридин-3-іл)]-2,3-дигідро-1Н-піrido[3,4-b][1,4]оксазин-7-
ілокси]піролідін-1-іл}-(1-метил-1Н-імідазол-4-іл)метанон;
2-метокси-5-{7-[{(S)-1-(тетрагідропіран-4-карбоніл)піролідін-3-ілокси]}-2,3-дигідропіrido[3,4-
60 b][1,4]оксазин-1-іл}нікотинонітрил;

- 2-метокси-5-{7-[(S)-1-(1-метил-1H-імідазол-4-карбоніл)піролідін-3-ілокси]-2,3-дигідропіrido[3,4-b][1,4]оксазин-1-іл}нікотинонітрил;
 {(S)-3-[1-(6-метансульфоніл-5-метилпіридин-3-іл)-2,3-дигідро-1H-піrido[3,4-b][1,4]оксазин-7-ілокси]піролідін-1-іл}-(тетрагідропіран-4-іл)метанон;
- 5 {(S)-3-[1-(5-дифторметил-6-метоксипіридин-3-іл)-2,3-дигідро-1H-піrido[3,4-b][1,4]оксазин-7-ілокси]піролідін-1-іл}-(1,1-діоксогексагідро-1лямбда*6*-тіопіран-4-іл)метанон;
 {(S)-3-[1-(5-дифторметил-6-метоксипіридин-3-іл)-2,3-дигідро-1H-піrido[3,4-b][1,4]оксазин-7-ілокси]піролідін-1-іл}-(тетрагідропіран-4-іл)метанон;
 1-{(S)-3-[1-(5-дифторметил-6-метоксипіридин-3-іл)-2,3-дигідро-1H-піrido[3,4-b][1,4]оксазин-7-ілокси]піролідін-1-іл}-2-метоксіетанон;
- 10 {(S)-3-[1-(5-дифторметил-6-метоксипіридин-3-іл)-2,3-дигідро-1H-піrido[3,4-b][1,4]оксазин-7-ілокси]піролідін-1-іл}-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)метанон;
 1-{(S)-3-[1-(5-дифторметил-6-метансульфонілпіридин-3-іл)-2,3-дигідро-1H-піrido[3,4-b][1,4]оксазин-7-ілокси]піролідін-1-іл}-2-метоксіетанон;
- 15 (1,1-діоксогексагідро-1лямбда*6*-тіопіран-4-іл)-{3-[1-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-2,3-дигідро-1H-піrido[3,4-b][1,4]оксазин-7-ілокси]піролідін-1-іл}метанон;
 5-{7-[(S)-1-(1,1-діоксогексагідро-1лямбда*6*-тіопіран-4-карбоніл)піролідін-3-ілокси]-2,3-дигідропіrido[3,4-b][1,4]оксазин-1-іл}-2-метоксинікотинонітрил;
 (1,1-діоксогексагідро-1лямбда*6*-тіопіран-4-іл)-{(R)-3-фтор-4-[1-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-2,3-дигідро-1H-піrido[3,4-b][1,4]оксазин-7-ілокси]піролідін-1-іл}метанон;
- 20 імідазо[2,1-b]тіазол-6-іл)-{(S)-3-[1-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-2,3-дигідро-1H-піrido[3,4-b][1,4]оксазин-7-ілокси]піролідін-1-іл}метанон;
 (1,1-діоксогексагідро-1лямбда*6*-тіопіран-4-іл)-{(R)-3-[1-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-2,3-дигідро-1H-піrido[3,4-b][1,4]оксазин-7-ілокси]піролідін-1-іл}метанон;
- 25 (5-аміно-1-метил-1H-імідазол-4-іл)-{(S)-3-[1-(6-метокси-5-трифторметилпіридин-3-іл)-2,3-дигідро-1H-піrido[3,4-b][1,4]оксазин-7-ілокси]піролідін-1-іл}метанон;
 (1,1-діоксотетрагідро-1лямбда*6*-тіофен-3-іл)-{(S)-3-[1-(6-метансульфоніл-5-метилпіридин-3-іл)-2,3-дигідро-1H-піrido[3,4-b][1,4]оксазин-7-ілокси]піролідін-1-іл}метанон;
 {(S)-3-[4-(5,6-диметоксипіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-іл}-(тетрагідрофуран-2-іл)метанон;
- 30 (1,1-діоксогексагідро-1лямбда*6*-тіопіран-4-іл)-{(S)-3-[5-фтор-4-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-іл}метанон;
 {(S)-3-[4-(5-дифторметил-6-метоксипіридин-3-іл)-5-фтор-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-іл}-(1,1-діоксогексагідро-1лямбда*6*-тіопіран-4-іл)метанон;
- 35 {(S)-3-[5-фтор-4-(6-метансульфоніл-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-іл}-(тетрагідропіран-4-іл)метанон;
 5-{6-[(S)-1-((S)-1-ацетилпіролідін-3-карбоніл)піролідін-3-ілокси]-2,3-дигідробензо[1,4]-оксазин-4-іл}-2-метоксинікотинонітрил;
 5-{6-[(S)-1-((R)-1-ацетилпіролідін-3-карбоніл)піролідін-3-ілокси]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}-2-метоксинікотинонітрил;
- 40 2-метокси-5-{6-[(S)-1-((R)-1-метилпіролідін-3-карбоніл)піролідін-3-ілокси]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}нікотинонітрил;
 4-(6-метансульфоніл-5-метилпіридин-3-іл)-6-((S)-1-піридин-2-ілпіролідін-3-ілокси)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин;
- 45 4-(6-метансульфоніл-5-метилпіридин-3-іл)-6-((S)-1-піримідін-2-ілпіролідін-3-ілокси)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин;
 2-метокси-5-{2-метил-6-[(S)-1-(тетрагідропіран-4-карбоніл)піролідін-3-ілокси]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}нікотинонітрил;
 2-метокси-5-{(S)-2-метил-6-[(S)-1-(тетрагідропіран-4-карбоніл)піролідін-3-ілокси]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}нікотинонітрил;
- 50 2-метокси-5-{6-[(S)-1-(1-метилпіперидин-4-ілметил)піролідін-3-ілокси]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}нікотинонітрил;
 {(S)-3-[4-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-іл}-(тетрагідропіран-4-іл)метанон;
- 55 5-{6-[(S)-1-(4-гідроксициклогексанкарбоніл)піролідін-3-ілокси]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}-2-метоксинікотинонітрил;
 2-метокси-5-{6-[(S)-1-(2-піридин-4-ілацетил)піролідін-3-ілокси]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}нікотинонітрил;
 {(S)-3-[4-(5-аміно-6-метоксипіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-іл}-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)метанон;
- 60

- N-(2-метокси-5-{6-[(S)-1-(1-метил-1H-імідазол-4-карбоніл)піролідін-3-ілокси]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}піридин-3-іл)метансульфонамід;
(1,1-діоксогексагідро-1лямбда*6*-тіопіран-4-іл)-{(S)-3-[4-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-5-метил-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-іл}-(тетрагідропіран-4-іл)метанон;
5 {(S)-3-[4-(6-метансульфоніл-5-метилпіридин-3-іл)-5-метил-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-іл}-(тетрагідропіран-4-іл)метанон;
{(S)-3-[4-(5-диформетил-6-метоксипіридин-3-іл)-5-метил-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-іл}-(1,1-діоксогексагідро-1лямбда*6*-тіопіран-4-іл)метанон або
10 2-метокси-5-{6-[(S)-1-(тетрагідропіран-4-карбоніл)піролідін-3-іламіно]-2,3-дигідробензо[1,4]оксазин-4-іл}нікотинонітрил;
або її сіль.
9. (S)-3-((4-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-іл)окси)піролідін-1-іл(тетрагідро-2H-піран-4-іл)метанон або його сіль.
10. {(S)-3-[4-(6-метансульфоніл-5-метилпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-ілокси]піролідін-1-іл}-(тетрагідропіран-4-іл)метанон або його сіль.
- 15 11. {(S)-3-[1-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-2,3-дигідро-1H-піридо[3,4-b][1,4]оксазин-7-ілокси]піролідін-1-іл}-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)метанон або його сіль.
12. (1,1-Діоксогексагідро-1лямбда*6*-тіопіран-4-іл)-{(S)-3-[1-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)-2,3-дигідро-1H-піридо[3,4-b][1,4]оксазин-7-ілокси]піролідін-1-іл}метанон або його сіль.
- 20 13. Сполука за будь-яким з пп. 1-12 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування як лікарського засобу.
14. Комбінація, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-12 або її фармацевтично прийнятної солі та один або декілька терапевтично активних співагентів.
15. Сполука за будь-яким з пп. 1-12 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування у лікуванні розладу або захворювання, вибраного з наступних: ревматоїдний артрит (RA), звичайна пухирчатка (PV), ендемічна форма бразильської пухирчатки (Fogo selvagem), ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура (ITP), тромботична тромбоцитопенічна пурпура (TTP), аутоімунна гемолітична анемія (AIHA), набута гемофілія типу А (АНА), системний червоний вовчак (SLE), розсіяний склероз (MS), міастенія (MG), синдром Шегрена (SS), ANCA-асоційовані
- 30 васкуліти, криоглобулінемія, аутоімунна хронічна кропив'янка (CAU), алергія (атопічний дерматит, контактний дерматит, алергійний риніт), синдром Гудпасчера, відторгнення трансплантата, злоякісні захворювання кровотворної системи, важка церебральна форма малярії, трипаносомоз, лейшманіоз, токсоплазмоз та нейроцистицеркоз.
16. Фармацевтична композиція, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-12 або її фармацевтично прийнятної солі та один або декілька фармацевтично прийнятних носіїв.
- 35 17. Спосіб лікування розладу або захворювання, вибраного з наступних: ревматоїдний артрит (RA), звичайна пухирчатка (PV), ендемічна форма бразильської пухирчатки (Fogo selvagem), ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура (ITP), тромботична тромбоцитопенічна пурпура (TTP), аутоімунна гемолітична анемія (AIHA), набута гемофілія типу А (АНА), системний червоний вовчак (SLE), розсіяний склероз (MS), міастенія (MG), синдром Шегрена (SS), ANCA-асоційовані
- 40 васкуліти, криоглобулінемія, аутоімунна хронічна кропив'янка (CAU), алергія (атопічний дерматит, контактний дерматит, алергійний риніт), синдром Гудпасчера, відторгнення трансплантата, злоякісні захворювання кровотворної системи, важка церебральна форма малярії, трипаносомоз, лейшманіоз, токсоплазмоз та нейроцистицеркоз, що включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-12 або її фармацевтично прийнятної солі.
- 45 18. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-12 або її фармацевтично прийнятної солі для одержання лікарського засобу для лікування розладу або захворювання, вибраного з наступних: ревматоїдний артрит (RA), звичайна пухирчатка (PV), ендемічна форма бразильської пухирчатки (Fogo selvagem), ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура (ITP), тромботична тромбоцитопенічна пурпура (TTP), аутоімунна гемолітична анемія (AIHA), набута гемофілія типу А (АНА), системний червоний вовчак (SLE), розсіяний склероз (MS), міастенія (MG), синдром Шегрена (SS), ANCA-асоційовані васкуліти, криоглобулінемія, аутоімунна хронічна кропив'янка
- 50 (CAU), алергія (атопічний дерматит, контактний дерматит, алергійний риніт), синдром Гудпасчера, відторгнення трансплантата, злоякісні захворювання кровотворної системи, важка церебральна форма малярії, трипаносомоз, лейшманіоз, токсоплазмоз та нейроцистицеркоз.
- 55



Фіг. 1



Фіг. 2

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601