

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201992489** (13) **A2**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.02.28

(22) Дата подачи заявки
2015.09.18

(51) Int. Cl. *C07D 401/12* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/4704 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)

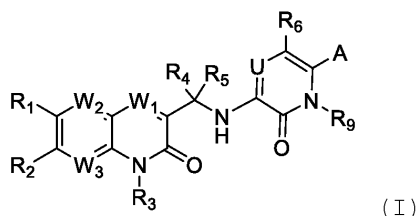
**(54) ХИНОЛИНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИДИН-2(1H)-ОНА КАК ИНГИБИТОРЫ
МУТАНТНОЙ ИЗОЦИТРАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ**

(31) 62/053,006; 62/128,089; 62/150,812
(32) 2014.09.19; 2015.03.04; 2015.04.21
(33) US
(62) 201790657; 2015.09.18
(71) Заявитель:
ФОРМА ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Эшвелл Сьюзан, Кэмпбелл Анн-
Мари, Каравелла Джастин Эндрю,
Дайболд Р. Брюс, Эрикссон Анна,
Густафсон Гари, Лансия, мл., Дэвид Р.,
Линь Цзянь, Лу Вэй, Ван Чжунго (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Данное изобретение относится к ингибиторам белков мутантной изоцитратдегидрогеназы (mt-ИДГ), обладающим неоморфной активностью, пригодным для лечения нарушений клеточной пролиферации и различных видов рака, имеющим формулу



где A, U, W₁, W₂, W₃, R₁-R₆ и R₉ описаны в данном документе.

201992489

A2

A2

201992489
684766107

**ХИНОЛИНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИДИН-2(1H)-ОНА КАК ИНГИБИТОРЫ
МУТАНТНОЙ ИЗОЦИТРАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ**

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает приоритет, согласно предварительной заявке на патент США №62/053006, поданной 19 сентября 2014, и патента США №62/128089, поданного 4 марта 2015, и патента США №62/150812, поданного 21 апреля 2015, полное содержание которых включено в данное описание посредством ссылки.

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение направлено на ингибиторы белков мутантной изоцитратдегидрогеназы (*mt*-ИДГ), обладающих неоморфной активностью, пригодных для лечения заболеваний или нарушений, связанных с такими ИДГ мутантными белками, включающими нарушения пролиферации клеток и различные виды рака. Конкретнее, изобретение относится к соединениям и композициям, ингибирующим *mt*-ИДГ, способам лечения заболеваний или нарушений, связанных с *mt*-ИДГ, и методам синтеза указанных соединений.

Уровень техники

Изоцитратдегидрогеназы (ИДГ) представляют собой ферменты, участвующие в цикле Кребса (клеточном метаболизме). Данные ферменты катализируют декарбоксилирование изоцитрата в 2-оксоглутарат (т.е. α -кетоглутарат, α -КГ). В пределах семейства ИДГ существует три изоформы. ИДГ-1, экспрессируемый в цитоплазме и пероксисоме, ИДГ-2, находящийся в митохондрии, оба используют NADP⁺ в качестве кофактора и существуют в виде гомодимеров. ИДГ-3 находится в матриксе митохондрии и использует NAD⁺ в качестве кофактора, и существует в виде тетрамера. Мутации в ИДГ-1 (цитозольном) и ИДГ-2 (митохондриальном) обнаружены в разнообразных заболеваниях или нарушениях, включающих глиому, мультиформную глиобластому, параганглиому, супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли, острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), рак предстательной железы, рак щитовидной железы, рак толстой кишки, хондросаркому, холангиокарциному,

периферическую Т-клеточную лимфому и меланому (L.Deng et al., Trends Mol.Med., 2010, 16, 387; T.Shibata et al., Am.J.Pathol., 2011, 178(3), 1395; Gaal et al., J.Clin.Endocrinol.Metab. 2010; Hayden et al., Cell Cycle, 2009; Balss et al., Acta Neuropathol., 2008). Мутации обнаружили на или рядом с основными остатками в активном центре: G97D, R100, R132, H133Q и A134D для ИДГ1 и R140 и R172 для ИДГ2. (См. L.Deng et al., Nature, 2009, 462, 739; L.Sellner et al., Eur.J.Haematol., 2011, 85, 457).

Было показано, что мутантные формы ИДГ-1 и ИДГ-2 теряют активность дикого типа, и вместо этого проявляют неоморфную активность (также известную, как мутация с приобретением функции), восстановления альфа-кетоглутарата до 2-гидроксиглутарата (2-HG). (См. P.S.Ward et al., Cancer Cell, 2010, 17, 225; Zhao et al., Science 324, 261(2009); Dang et al. Nature 462, 739 (2009)). В общем, продуцирование 2-HG является энантиоселективным, приводя к образованию D-энантиомера также известного, как R энантиомер или R-2-HG). Нормальные клетки имеют низкие основные уровни 2-HG, в то время, как клетки, экспрессирующие мутации в ИДГ1 или ИДГ2, демонстрируют значительно более повышенные уровни 2-HG. Высокие уровни 2-HG также были обнаружены в опухолях, экспрессирующих указанные мутации. Например, обнаружены высокие уровни 2-HG в плазме больных ОМЛ с мутантной ИДГ. (См. S.Gross et al., J.Exp.Med., 2010, 207(2), 339). Показано, что высокие уровни 2-HG блокируют α -КГ зависимые ДНК и гистон деметилазы, и в конечном счете приводят к неправильной дедифференциации гематopoэтических клеток-предшественников у больных ОМЛ (Wang et al., Science 340, 622 (2013); Losman et al., Science 339, 1621 (2013)).

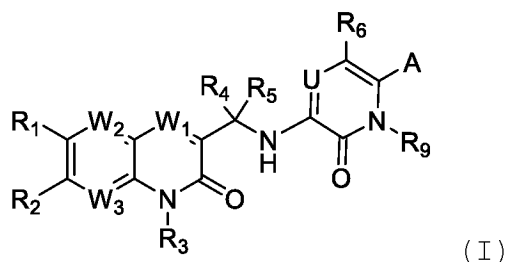
Более того, показано, что у больных хондроматозом костей и синдромом Маффуччи (двумя редкими нарушениями, которые обуславливают предрасположенность к хрящевым опухолям) присутствует соматический мозаицизм для мутации ИДГ1 и 2 и больные показывают высокие уровни D-2-HG. (См. Amary et

al., Nature Genetics, 2011 и Pansuriya et al., Nature Genetics, 2011).

Поэтому ингибирование mt-ИДГ и их неоморфной активности низкомолекулярными ингибиторами имеет потенциал для лечения различных видов рака и других нарушений клеточной пролиферации.

Сущность изобретения

Первый аспект изобретения относится к соединениям Формулы I:



и их фармацевтическим солям, энантиомерам, гидратам, сольватам, пролекарствам, изомерам и таутомерам,

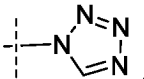
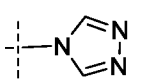
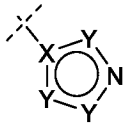
где:

каждый W_1 и W_2 независимо представляет собой CH, CF или N;

W_3 независимо представляет собой CR_2 или N;

U представляет собой N или CR_6 ;

A выбран из группы, состоящей из H, D, галогена, CN, -CHO, -COOH, -COOR, -C(O)NH₂, -C(O)NHR, R'S(O)₂-, -O(CH₂)_nC(O)R', R'S(O)-,

гетероарила, -SOMe, -SO₂Me, ,  и ;

причем X и Y в каждом случае независимо представляют собой C, N, NR', S и O, при условии, что содержащее X и Y, кольцо не может иметь более, чем 4 N или NH атомов или более, чем один S или O атом, и при том, что S и O не являются смежными;

R и R' в каждом случае независимо выбраны из группы, состоящей из H, OH, CN, -CH₂CN, галогена, -NR₇R₈, CHCF₂, CF₃, C₁-C₆ алкила, R₇S(O)₂-, C₁-C₆ алкокси, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₃-C₈ циклоалкила, C₃-C₈ циклоалкилалкила, от 3- до 8-членного гетероцикла, арила и гетероарила, при этом каждый R необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из OH, галогена, C₁-C₆ алкокси, NH₂, R₇S(O)₂-

, CN, C₃-C₈ циклоалкила, от 3- до 8-членного гетероциклила, арила, гетероарила и R₇S(O)-;

R₁ независимо представляет собой OH, CN, галоген, CHF₂, CF₃, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ алкокси, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкенил, C₃-C₈ циклоалкил, от 3- до 8-членный гетероциклил, арил или гетероарил, причем каждый C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₈ циклоалкил, от 3- до 8-членный гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен один или несколько раз заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, OH, NH₂, CN, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ алкокси;

каждый R₂ независимо представляет собой H, OH, CN, галоген, CF₃, CHF₂, бензил, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ алкокси, NH₂, -O(CH₂)_nR', -O(CH₂)_nC(O)NHR', -O(CH₂)_nC(O)R', NHR₇, -N(R₇)(R₈), NHC(O)R₇, NHS(O)R₇, NHS(O)₂R₇, NHC(O)OR₇, NHC(O)NHR₇, -S(O)₂NHR₇, NHC(O)N(R₈)R₇, OCH₂R₇, CHRR' or OCHR'R₇, причем C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ алкокси необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкокси, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₃-C₈ циклоалкила, C₃-C₈ циклоалкилалкила замещенного одним или более галогенами, от 3- до 8-членного гетероциклила, арила, -гетероарила-C(O)NH₂ и гетероарила;

или R₁ и R₂ могут быть объединены с образованием C₄-C₆ циклоалкила или от 3- до 8-членного гетероциклила, содержащего по меньшей мере один атом, выбранный из группы, состоящей из N, O и S;

R₃ представляет собой H, D, C₁-C₆ алкил или -OH;

R₄ и R₅ независимо представляют собой H, D, галоген, CH₂OH, C₁-C₃ алкил или C₁-C₃ алкил, замещенный галогеном, или R₄ и R₅, когда объединены, могут образовывать C₃-C₆ циклоалкил или C₃-C₆ гетероциклил;

каждый R₆ представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ алкил, замещенный галогеном, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ алкокси, замещенный одним или более галогенами, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₈ циклоалкил, от 3- до 8-членный гетероциклил, арил или гетероарил;

R₇ и R₈ независимо представляют собой H, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ алкокси, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₈ циклоалкил, от 3- до 8-членный гетероциклил, арил и гетероарил; или когда объединенные R₇ и R₈ могут образовывать от 3- до 8-членное гетероциклическое или гетероарильное кольцо;

R₉ независимо представляет собой H, D, CD₃, CF₃, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₃-C₆ алкинил, C₃-C₈ циклоалкил, причем алкил, алкенил, алкинил и циклоалкил необязательно замещен амино, OH, галогеном или алкокси;

n равен 0, 1 или 2; и

r равен 0, 1 или 2;

при условии, что когда A представляет собой H, тогда R₁ не представляет собой C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ алкокси и R₁ и R₂ не могут быть объединены с образованием от 3- до 8- членного гетероциклила.

Другой аспект данного изобретения относится к способу лечения заболевания или нарушения, связанного с мутантной изоцитратдегидрогеназой. Способ, включающий введение эффективного количества соединения Формулы I, испытывающему в этом потребность пациенту, для лечения заболеваний или нарушений, связанных с мутантной изоцитратдегидрогеназой.

Другой аспект данного изобретения направлен на способ ингибирования мутантной изоцитратдегидрогеназы. Способ, включающий введение, испытывающему в этом потребность, пациенту эффективного количества соединения Формулы I.

Другой аспект изобретения относится к способу восстановления 2-гидроксиглутарата. Способ включает введение эффективного количества соединения Формулы I пациенту, испытывающему в этом потребность.

Другой аспект данного изобретения направлен на фармацевтические композиции, содержащие соединение Формулы I и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемый носитель может дополнительно включать вспомогательное вещество, разбавитель или поверхностно-активное соединение.

В настоящем изобретении дополнительно предлагаются способы лечения клеточных пролиферативных заболеваний и различных видов

рака, включающих, без ограничения, глиому, мультиформную глиобластому, паранглиому, супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли, острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), рак предстательной железы, рак щитовидной железы, рак толстой кишки, хондросаркому, холангиокарциному, периферическую Т-клеточную лимфому, меланому, внутripеченочную холангиокарциному (IHCC), миелодиспластический синдром (МДС), миелопролиферативный синдром (МПС) и другие солидные опухоли.

В настоящем изобретении также предлагаются потенциальные *mt*-ИДГ ингибиторы, обладающие превосходными свойствами, подобными лекарствам против различных видов рака и других клеточных пролиферативных нарушений. Ингибиторы по данному изобретению могут нацеливаться на мутировавшие ИДГ1 или ИДГ2.

В настоящем изобретении дополнительно предлагается развитие потенциальных перорально активных и селективных ингибиторов ИДГ в качестве лекарственных средств для разнообразных заболеваний или нарушений, включающих разнообразные виды рака. В данном изобретении также предлагается лечение для разнообразных видов солидного рака и гемобластоза, для которых в настоящее время нет прицельных терапий, доступных для пациентов, страдающих от указанных патологических состояний или нарушений.

Краткое описание графических материалов данного изобретения

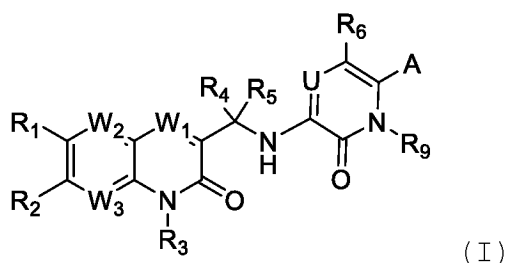
Фигура 1 иллюстрирует кривую зависимости, показывающую активность ингибиторов ИДГ1 в Ферментном анализе ИДГ1-R132H с использованием соединений I-1, I-5 и I-20.

Подробное описание сущности изобретения

Мутации ИДГ1 или ИДГ2 представляют собой генетически обоснованную цель во многих видах солидного рака и гемобластоза, но в настоящее время нет прицельных терапий, доступных пациентам, испытывающим потребности в лечении специфических патологических состояний, связанных с активностью *mt*-ИДГ. Немутантный ИДГ (например, дикий тип) катализирует окислительное декарбоксилирование изоцитрата в α -кетоглутарат, восстанавливая таким образом NAD^+ (NADP^+) до NADH (NADPH) (WO 2013/102431 Cianchetta et al., включено в данный документ в полном объеме

посредством ссылки). Мутации ИДГ, присутствующих в некоторых видах раковых клеток, приводят фермент к новой способности катализировать NADPH-зависимое восстановление α -кетоглутарат R(-)-2-гидроксиглутарата (2HG). 2HG не продуцируется диким типом ИДГ. Продуцирование 2HG способствует возникновению и развитию рака (Dang, L et al., Nature, 2009, 462:739-44, включено в данный документ в полном объеме посредством ссылки). В настоящем изобретении предлагаются ингибиторы *mt*-ИДГ и профилактические меры для снижения образования и развития 2HG в клетках.

В первом аспекте данного изобретения описаны соединения Формулы I:



и их фармацевтически приемлемые соли, энантиомеры, гидраты, сольваты, пролекарства, изомеры и таутомеры, где A, U, W₁, W₂, W₃, R₁-R₆ и R₉ описаны выше.

Детали данного изобретения изложены в прилагаемом ниже описании. При том, что на практике или при тестировании настоящего изобретения могут быть применены способы и материалы, аналогичные или эквивалентные описанным в данном документе, в настоящем документе описаны иллюстративные примеры способов и материалов. Другие отличительные признаки, объекты и преимущества данного изобретения будут очевидны, исходя из описания и формулы изобретения. В описании и прилагаемой формуле изобретения единичные формы также могут включать множественные, если из контекста не следует обратное. Если не указано иное, то все технические и научные термины, использованные в данном документе, имеют то же значение, которое является общепринятым для среднего специалиста в области техники, к которой относится указанное изобретение. Все патенты и публикации, процитированные в данном описании, включены в данный документ в полном объеме посредством ссылки.

Определения

Использованные в данном описании, формы единственного числа относятся к одному или более, чем один (т.е. к по меньшей мере одному) грамматическому объекту такой формы. В качестве примера, "элемент" означает один элемент или более, чем один элемент.

Под термином "и/или" в данном описании понимают как "и", так и "или", если не указано иное.

Термин "необязательно замещенный" понимают, как любой взятый химический фрагмент (например, алкильная группа), который может (но не обязательно) быть связан с другими заместителями (например, гетероатомами). Например, алкильная группа, которая является необязательно замещенной, может представлять собой полностью насыщенную алкильную цепь (т.е. чистый углеводород). В ином случае, та же необязательно замещенная алкильная группа может иметь заместители отличные от водорода. Например, в любой точке вдоль цепи она может быть связана с атомом галогена, гидроксильной группой или любым другим заместителем, описанным в данном документе. Поэтому термин "необязательно замещенный" означает, что любой взятый химический фрагмент имеет потенциальную возможность содержать другие функциональные группы, но не обязательно имеет любые дополнительные функциональные группы. Подходящие заместители, использованные при необязательном замещении описанных групп, включают, без ограничения, галоген, оксо, CN, $-\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_6\text{алкил}$, $\text{C}_1-\text{C}_6\text{алкил}$, $-\text{OC}_1-\text{C}_6\text{алкенил}$, $-\text{OC}_1-\text{C}_6\text{алкинил}$, $-\text{C}_1-\text{C}_6\text{алкенил}$, $-\text{C}_1-\text{C}_6\text{алкинил}$, $-\text{OH}$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{C}_1-\text{C}_6\text{алкил}$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1-\text{C}_6\text{алкил}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OC}_1-\text{C}_6\text{алкил}$, NH_2 , $\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{алкил})$, $\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{алкил})_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}_1-\text{C}_6\text{алкил}$,

$-\text{C}(\text{O})\text{NHC}_1-\text{C}_6\text{алкил}$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_1-\text{C}_6\text{алкил}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NHC}_1-\text{C}_6\text{алкил}$ и $\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{алкил})_2$

Если специально не указано иное, термин "арил" относится к циклическим, ароматическим углеводородным группам, имеющим от 1 до 2 ароматических кольца, включающим моноциклические или бициклические группы, такие как фенил, бифенил или нафтил. Когда содержится два ароматических кольца (бициклические, и т.д.),

ароматические кольца арильной группы могут быть соединены в одной точке (например, бифенил) или конденсированы (например, нафтил). Арильная группа необязательно может быть замещена одним или более заместителями, например, от 1 до 5 заместителями, по любой точке прикрепления. Иллюстративные примеры заместителей включают, но не ограничиваются ими, $-H$, $-галоген$, $-O-C_1-C_6алкил$, $C_1-C_6алкил$, $-OC_1-C_6алкенил$, $-OC_1-C_6алкинил$, $-C_1-C_6алкенил$, $-C_1-C_6алкинил$, $-OH$, $-OP(O)(OH)_2$, $-OC(O)C_1-C_6алкил$, $-C(O)C_1-C_6алкил$, $-OC(O)OC_1-C_6алкил$, NH_2 , $NH(C_1-C_6алкил)$, $N(C_1-C_6алкил)_2$, $-S(O)_2-C_1-C_6алкил$, $-S(O)NHC_1-C_6алкил$ и $S(O)N(C_1-C_6алкил)_2$. Заместители могут сами по себе быть необязательно замещены. Более того, если содержится два конденсированных кольца, то описанные в данном документе, арильные группы могут иметь ненасыщенное или частично насыщенное кольцо, конденсированное с полностью насыщенным кольцом. Иллюстративные примеры кольцевых систем указанных арильных групп включают инданил, инденил, тетрагидронафталинил и тетрагидробензоаннуленил.

Если специально не указано иное, "гетероарил" означает одновалентный моноциклический ароматический радикал из от 5 до 10 кольцевых атомов или полициклический ароматический радикал, содержащий один или более кольцевых гетероатомов, выбранных из N, O или S, оставшиеся атомы углерода представляют собой C. Гетероарил в контексте данного документа также означает бициклическую гетероароматическую группу, в которой гетероатом выбран из N, O или S. Ароматический радикал является необязательно замещенным независимо одним или более заместителями, описанными в данном документе. Примеры включают, но не ограничиваются ими, фурил, тиенил, пирролил, пиридил, пиразолил, пиримидинил, имидазолил, пиразинил, индолил, тиафен-2-ил, хинолил, бензопиранил, тиазолил и их производные. Более того, если содержится два конденсированных кольца, то описанные в данном документе, арильные группы могут иметь ненасыщенное или частично насыщенное кольцо, конденсированное с полностью насыщенным кольцом. Иллюстративные примеры кольцевых систем указанных гетероарильных групп включают индолинил, индолинонил,

дигидробензотиофенил, дигидробензофуран, хроманил, тиохроманил, тетрагидрохинолинил, дигидробензотиазин и дигидробензоксанил.

Галоген или "галогено" относится к фтору, хлору, бром и иоду.

Алкил относится к насыщенному углеводороду с нормальной или разветвленной цепью, содержащему 1-12 атомов углерода. Примеры C_1 - C_6 алкильных групп включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил, изопропил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, изопентил, неопентил и изогексил.

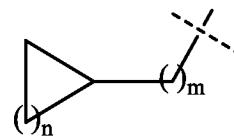
"Алкокси" относится к насыщенному углеводороду с нормальной или разветвленной цепью, содержащему 1-12 атомов углерода, содержащему терминальный "О" в цепи. Примеры алкокси групп включают без ограничения, метокси, этокси, пропокси, бутокси, т-бутокси или пентокси группы.

"Алкенил" относится к ненасыщенному углеводороду с нормальной или разветвленной цепью, содержащему 2-12 атомов углерода. "Алкенильная" группа содержит по меньшей мере одну двойную связь в цепи. Примеры алкенильных групп включают этенил, пропенил, н-бутенил, изобутенил, пентенил или гексенил.

"Алкинил" относится к ненасыщенному углеводороду с нормальной или разветвленной цепью, содержащему 2-12 атомов углерода. "Алкинильная" группа содержит по меньшей мере одну тройную связь в цепи. Примеры алкинильных групп включают этинил, пропаргил, н-бутинил, изобутинил, пентинил или гексинил.

"Циклоалкил" означает моноциклические насыщенные углеродные кольца, содержащие 3-18 атомов углерода. Примеры циклоалкильных групп включают, без ограничений, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептан, циклооктанил, норборанил, норборенил, бицикло[2,2,2]октанил или бицикло[2,2,2]октенил.

"Циклоалкил" означает моноциклические насыщенные углеродные кольца, содержащие 3-18 атомов углерода дополнительно замещенные C_1 - C_6 алкильными группами. В общем, циклоалкильные группы,



описанные в данном документе, имеют Формулу где m равен целому числу от 1 до 6 и n равен целому числу от 1 до 16.

"Гетероциклические" или "гетероциклоалкильные" моноциклические кольца, содержащие углерод и гетероатомы, выбранные из кислорода, азота или серы и при этом не содержащие делокализованных π электронов (ароматичность), обобществленных между кольцевым углеродом или гетероатомами; гетероциклические кольца включают, но не ограничиваются ими, оксетанил, азетадинил, тетрагидрофуранил, пирролидинил, оксазолинил, оксазолидинил, тиазолинил, тиазолидинил, пиранил, тиопиранил, тетрагидропиранил, диоксалинил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, тиоморфолинил S-оксид, тиоморфолини S-диоксид, пиперазинил, азепинил, оксепинил, диазепинил, тропанил и гомотропанил. Согласно настоящему изобретению от 3- до 8- членный гетероциклический относится к насыщенным или частично насыщенным неароматическим кольцевым структурам, содержащим между 3 и 8 атомов, в которых содержится по меньшей мере один из гетероатомов, выбранных из группы N, O или S.

Термин "сольват" относится к комплексу с переменной стехиометрией, образованному растворенным веществом и растворителем. Такие растворители в контексте данного изобретения могут не создавать помех для биологической активности растворенного вещества. Примеры подходящих растворителей включают, но не ограничиваются ими, воду, MeOH, EtOH и AcOH. Сольваты, где вода представляет собой молекулу растворителя, обычно называются гидратами. Гидраты включают составы, содержащие стехиометрические количества воды, также как и составы, содержащие переменные количества воды.

Термин "изомер" относится к соединениям, которые имеют тот же самый состав и молекулярную массу, но отличаются физическими и/или химическими свойствами. Структурное отличие может состоять в химическом строении (геометрические изомеры) или в способности вращать плоскость поляризованного света (стереоизомеры).

Касательно стереоизомеров, соединения Формулы (I) могут иметь один или более асимметрических атомов углерода и могут находиться в виде рацематов, рацемических смесей и индивидуальных энантиомеров или диастереомеров.

Описание также включает фармацевтические композиции, содержащие эффективное количество заявленного соединения и фармацевтически приемлемый носитель. Примеры "фармацевтически приемлемые соли" включают, например, растворимые и нерастворимые в воде соли, такие как ацетатные, амсонатные (4,4-диаминостильбен-2,2-дисульфонат), бензолсульфонатные, бензоатные, гидрокарбонатные, бисульфатные, битартратные, боратные, бромидные, бутиратные, кальциевые, кальций эдетатные, камсилатные, карбонатные, хлоридные, цитратные, клавуланатные, дигидрохлоридные, эдетатные, эдисилатные, эстолатные, эсилатные, фумаратные, глюцептатные, глюконатные, глутаматные, гликолиларсанилатные, гексафторфосфатные, гексилрезорцинатные, гидрабаминные, гидробромидные, гидрохлоридные, гидроксинафтоатные, иодидные, изотионатные, лактатные, лактобионатные, лауратные, магниевые, малатные, малеатные, манделатные, мезилатные, метилбромидные, метилнитратные, метилсульфатные, мукатные, напсилатные, нитратные, N-метилглюкамин аммониевую соль, 3-гидрокси-2-нафтоатные, олеатные, оксалатные, пальмитатные, памоатные (1,1-метен-бис-2-гидрокси-3-нафтоат, эинбонатные), пантотенатные, фосфатные/дифосфатные, пикратные, полигалактуронатные, пропионатные, п-толуолсульфонатные, салицилатные, стеаратные, основные ацетатные, сукцинатные, сульфатные, сульфосалицилатные, сураматные, таннатные, тартратные, теоклатные, тозилатные, триэтиодидные и валератные соли.

"Пациент" или "субъект" представляет собой млекопитающее, например, человека, мышь, крысу, морскую свинку, собаку, кошку, лошадь, корову, свинью или нечеловекообразного примата, такого как мартышка, шимпанзе, бабуин или макак-резус.

"Эффективное количество", когда используется по отношению к соединению, представляет собой количество, эффективное для

лечения или предотвращения заболевания у субъекта, согласно настоящему описанию.

Термин "носитель" в контексте данного описания, охватывает носители, вспомогательные вещества и разбавители и означает материал, композицию или несущую среду, такую как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество, растворитель или материал для инкапсулирования, включенный в несущий или транспортирующий фармацевтический агент от одного органа, или части тела, к другому органу, или части тела субъекта.

Термин "лечение" в отношении субъекта, относится к улучшению по меньшей мере одного симптома нарушения у субъекта. Лечение включает излечивание, улучшение или по меньшей мере частичное уменьшение интенсивности симптомов нарушения.

Термин "нарушение" используют в данном описании для обозначения и используют взаимозаменяемо с терминами заболевание, патологическое состояние или расстройство, если не указано иное.

Термин "вводить", "вводимый" или "введение" в контексте данного описания относится как непосредственно к введению субъекту заявленного соединения или фармацевтически приемлемой соли заявленного соединения или композиции, так и введению субъекту пролекарственной производной или аналога соединения, или фармацевтически приемлемой соли соединения или композиции, которые могут образовывать эквивалентное количество активного соединения в теле субъекта.

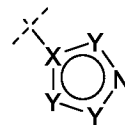
Термин "пролекарство" в контексте данного описания означает соединение, которое *in vivo* способно превращаться метаболическим путем (например, путем гидролиза) в заявленное соединение.

В одном варианте реализации изобретения А представляет собой CN. В данном варианте реализации изобретения R₉ дополнительно может представлять собой H, C₁-C₆ алкил или C₃-C₆ циклоалкил. В другом варианте реализации изобретения R₉ также может представлять собой метил или этил.

В другом варианте реализации соединения Формулы I U представляет собой N. В данном варианте реализации изобретения A дополнительно может представлять собой CN.

В других вариантах реализации изобретения описаны соединения Формулы I, где A представляет собой H или F.

В других вариантах реализации изобретения описаны



соединения Формулы I, где A представляет собой

Другой вариант реализации изобретения относится к соединениям Формулы I, где R₄ и R₅ представляют собой H.

В другом варианте реализации изобретения R₃ представляет собой H, метил или этил.

В другом варианте реализации соединения Формулы I R₄ представляет собой H и R₅ представляет собой метил.

В еще одном варианте реализации изобретения R₄ представляет собой H и R₅ представляет собой (S)-метил.

В другом варианте реализации изобретения R₄ и R₅ представляют собой галоген.

В другом варианте реализации соединения Формулы I R₄ представляет собой F и R₅ представляет собой метил.

В другом варианте реализации изобретения R₄ и R₅ могут быть объединены с образованием C₃-C₆ циклоалкила.

В одном варианте реализации соединений Формулы I все W₁, W₂ и W₃ представляют собой CH.

В одном варианте реализации соединений Формулы I W₁, W₂ или W₃ представляют собой CF.

В одном варианте реализации изобретения W₁ или W₃ представляет собой CH или N.

В одном варианте реализации изобретения W₃ представляет собой CR₂.

В другом варианте реализации изобретения R₁ может представлять собой галоген. В другом варианте реализации изобретения R₁ представляет собой хлор.

В одном варианте реализации изобретения R₂ может представлять собой H, галоген или C₁-C₆ алкокси. В другом

варианте реализации изобретения R₂ также может представлять собой C₁-C₆ алкокси, замещенный гетероариллом, или от 3- до 8-членный гетероциклил.

В другом варианте реализации изобретения иллюстративные примеры соединений Формулы I представляют собой:

5-{ [(6-хлор-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил) метил] амино}-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрил;

6-хлор-3-{ [(1-этил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил) амино] метил}-1,2-дигидрохинолин-2-он;

6-хлор-3-{ [(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил) амино] метил}-1,2-дигидрохинолин-2-он;

5-{ [(6-хлор-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил) метил] амино}-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрил;

6-хлор-3-{ [(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил) амино] метил}-1,2-дигидрохинолин-2-он;

6-хлор-3-{ [(1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил) амино] метил}-1,2-дигидрохинолин-2-он;

3-{ [(6-бром-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил) амино] метил}-6-хлор-1,2-дигидрохинолин-2-он;

6-хлор-3-({ [2-оксо-6-(трифторметил)-1,2-дигидропиридин-3-ил] амино} метил)-1,2-дигидрохинолин-2-он;

6-хлор-3-({ [1-метил-2-оксо-6-(трифторметил)-1,2-дигидропиридин-3-ил] амино} метил)-1,2-дигидрохинолин-2-он;

метил-5-{ [(6-хлор-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил) метил] амино}-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат;

6-хлор-7-метокси-3-{ [(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил) амино] метил}-1,2-дигидрохинолин-2-он;

6-хлор-3-{ [(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил) амино] метил}-7-(пиридин-2-илметокси)-1,2-дигидрохинолин-2-он;

5-{ [(1S)-1-(6-хлор-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил) этил] амино}-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрил;

5-{ [(1S)-1-(6-хлор-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил) этил] амино}-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрил;

5-{ [(1R)-1-(6-хлор-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил) этил] амино}-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрил;

5-{ [(1S)-1-(6-хлор-7-фтор-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил) этил] амино}-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрил;

5-{ [(1S)-1-(6-хлор-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил) этил] амино}-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиразин-2-карбонитрил;

5-{ [(1R)-1-(6-хлор-7-фтор-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил) этил] амино}-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрил;

5-{ [1-(6-хлор-7-фтор-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил) этил] амино}-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрил;

5-{ [(1S)-1-(6-хлор-7-метокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил) этил] амино}-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрил;

5-{ [(1R)-1-(6-хлор-7-метокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил) этил] амино}-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрил;

5-{ [1-(6-хлор-7-метокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил) этил] амино}-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрил;

5-{ [(1S)-1-[6-хлор-2-оксо-7-(пиридин-2-илметокси)-1,2-дигидрохинолин-3-ил] этил] амино}-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрил;

5-{ [(1R)-1-[6-хлор-2-оксо-7-(пиридин-2-илметокси)-1,2-дигидрохинолин-3-ил] этил] амино}-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрил;

5-({1-[6-хлор-2-оксо-7-(пиридин-2-илметокси)-1,2-дигидрохинолин-3-ил] этил} амино)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрил;

5-{ [(1S)-1-{6-хлор-2-оксо-7-[(1R)-1-(пиридин-2-ил) этокси]-1,2-дигидрохинолин-3-ил} этил] амино}-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрил;

5-{ [(1S)-1-[6-хлор-7-(циклопропилметокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил] этил] амино}-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрил;

5-[(1-{6-хлор-7-[(3,3-дифторциклобутил) метокси]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил} этил) амино]-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрил;

5-{ [(1S)-1-[6-хлор-2-оксо-7-(пропан-2-илокси)-1,2-дигидрохинолин-3-ил] этил] амино}-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрил;

5-{ [(1S)-1-(6-хлор-8-фтор-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил) этил] амино}-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрил;

5-{ [(1S)-1-(6-хлор-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-ил) этил] амино}-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрил;

5-{ [(1R)-1-(7-хлор-3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-2-ил) этил] амино}-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрил;
и

5-{ [(1S)-1-(7-хлор-3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-2-ил) этил] амино}-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрил.

В другом варианте реализации изобретения иллюстративные примеры соединений Формулы I включают:

5-{ [(1S)-1-(6-хлор-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил) этил] амино}-6-оксо-1-(трифторметил)-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрил;

5-{ [(1S)-1-[6-хлор-7-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил] этил] амино}-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрил;

5-{ [(1S)-1-(6-хлор-7-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-ил) этил] амино}-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрил;

5-{ [(1S)-1-(6-хлор-7-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-ил) этил] амино}-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрил;

5-{ [(1S)-1-{6-хлор-7-[(2-гидрокси-2-метилпропил) амино]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил} этил] амино}-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрил;

5-{ [(1S)-1-[7-(азетидин-1-ил)-6-хлор-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-ил] этил] амино}-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрил;

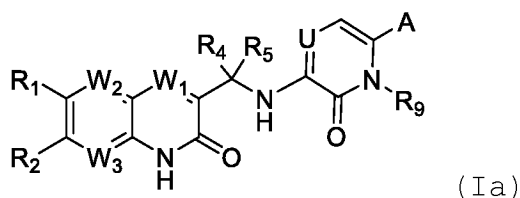
5-{ [(1S)-1-[7-(азетидин-1-ил)-6-хлор-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил] этил] амино}-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрил;

5-{ [(1S)-1-[6-хлор-7-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил] этил] амино}-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрил;

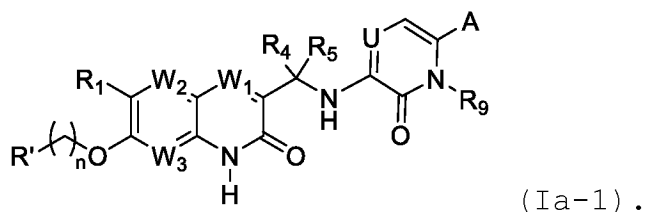
6-хлор-3-[(1S) -1-{ [1-метил-2-оксо-6-(1H-1,2,3,4-тетразол-1-ил) -1,2-дигидропиридин-3-ил] амино}этил] -1,2-дигидрохинолин-2-он;
и

5-{ [(1S) -1-(6-хлор-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил) этил] амино} -1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамид.

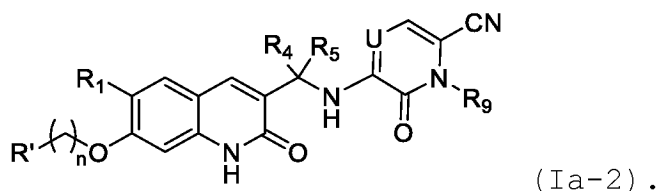
В одном варианте реализации изобретения соединения по данному изобретению имеют Формулу Ia:



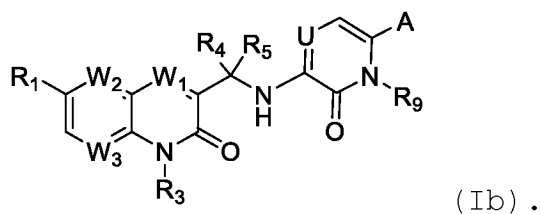
В другом варианте реализации изобретения соединения по данному изобретению имеют Формулу Ia-1:



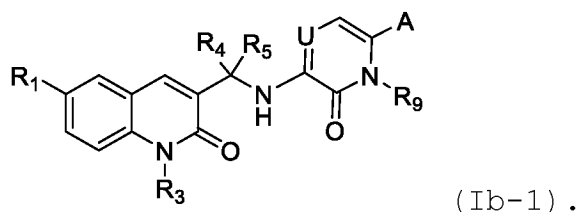
В другом варианте реализации изобретения соединения по данному изобретению имеют Формулу Ia-2:



В другом варианте реализации изобретения соединения по данному изобретению имеют Формулу Ib:



В другом варианте реализации изобретения соединения по данному изобретению имеют Формулу Ib-1:



В другом варианте реализации изобретения соединения Формулы I представляют собой энантиомеры. В некоторых вариантах реализации изобретения соединения представляют собой (S)-энантиомер. В других вариантах реализации изобретения соединения также могут представлять собой (R)-энантиомер. В еще одном варианте реализации изобретения соединения Формулы I могут представлять собой (+) или (-) энантиомеры.

В другом варианте реализации изобретения соединения Формулы I содержат изотопы атомов, образующих структуру Формулы I. В данном документе изотопы означают, каждый, две или более форм того же самого элемента (например, H и D; ^{12}C и ^{13}C) которые содержат равное число протонов, но различное число нейтронов в их ядрах, и поэтому отличаются по относительной атомной массе.

Должно быть понятно, что все изомерные формы включены в пределах объема настоящего изобретения, включая их смеси. Если соединение содержит двойную связь, то заместитель может находиться в E или Z конфигурации. Если соединение содержит дизамещенный циклоалкил, то циклоалкильный заместитель может иметь *цис* или *транс* конфигурацию. Подразумевается, что все таутомерные формы также включены.

Способы применения заявленных соединений

Другой аспект данного изобретения относится к способу лечения заболевания или нарушения, связанного с мутантной изоцитратдегидрогеназой. Способ, включающий введение испытываемому в этом потребность пациенту, эффективного количества композиций и соединений Формулы I для лечения заболеваний или нарушений, связанных с мутантной изоцитратдегидрогеназой

Другой аспект данного изобретения направлен на способ ингибирования мутантной изоцитратдегидрогеназы. Способ, включающий введение, испытываемому в этом потребность пациенту, эффективного количества композиций или соединений Формулы I.

Примеры мутантного белка ИДГ, имеющие неоморфную активность, представляют собой мутантный ИДГ1 и мутантный ИДГ2. Неоморфная активность, связанная с мутантным ИДГ1 и мутантным ИДГ2, представляет собой способность продуцировать 2-

гидроксиглутарат (2-HG неоморфная активность), конкретнее R-2-HG (R-2-HG неоморфная активность). Мутации в ИДГ 1, связанные с 2-HG неоморфной активностью, конкретнее R-2-HG неоморфной активностью, включают мутации в остатках 97, 100 и 132, например, G97D, R100Q, R132H, R132C, R132S, R132G, R132L и R132V. Мутации в ИДГ2, связанные с 2-HG неоморфной активностью, конкретнее R-2-HG неоморфной активностью, включают мутации в остатках 140 и 172, например, R140Q, R140G, R172K, R172M, R172S, R172G и R172W.

Другой аспект изобретения относится к способу восстановления 2-гидроксиглутарата. Способ включает введение, испытывающему в этом потребность пациенту, эффективного количества композиций или соединений Формулы I.

Одно применение в терапевтических целях соединений или композиций по данному изобретению, которые ингибируют mt-ИДГ, состоит в обеспечении лечения пациентов или субъектов, страдающих от клеточных пролиферативных заболеваний и различных видов рака, включающих без ограничения, глиому, мультиформную глиобластому, параганглиому, супратенториальные примитивные нейрозктодермальные опухоли, острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), рак предстательной железы, рак щитовидной железы, рак толстой кишки, хондросаркому, холангиокарциному, периферическую Т-клеточную лимфому, меланому, внутрипеченочную холангиокарциному (IHCC), миелодиспластический синдром (МДС), миелопролиферативный синдром (МПС) и другие солидные опухоли. В настоящее время средства направленного действия для указанных видов рака и клеточных пролиферативных заболеваний не доступны для пациентов, страдающих от указанных патологических состояний. Поэтому существует необходимость в новых лекарственных средствах, селективных к указанным патологическим состояниям.

Заявленные соединения по данному изобретению могут быть введены в эффективных количествах для лечения или предотвращения нарушения и/или предотвращения его развития у субъектов.

Введение заявленных соединений может быть выполнено с помощью любого способа введения лекарственных средств. Указанные способы включают системное или местное введение, такие как

пероральный, назальный, парентеральный, трансдермальный, подкожный, вагинальный, трансбуккальный, ректальный или наружный способы введения.

В зависимости от предполагаемого способа введения, заявленные композиции могут находиться в твердой, полутвердой или жидкой лекарственной форме, такой как, например, инъекционные лекарственные средства, таблетки, суппозитории, пилюли, капсулы с медленным высвобождением, эликсиры, настойки, эмульсии, сиропы, порошки, жидкости, суспензии или т.п., иногда в единичных лекарственных формах и согласно традиционно принятым фармацевтическим практикам. Аналогичным образом, также они могут быть введены в внутривенной (как болюсно, так и вливанием), интраперитонеально, подкожной или внутримышечной форме и во всех применяемых формах хорошо известных специалистам в фармацевтике.

Иллюстративные примеры фармацевтических композиций представляют собой таблетки и желатиновые капсулы, содержащие соединение по данному изобретению и фармацевтически приемлемый носитель, такой как а) разбавитель, например, очищенная вода, триглицеридные масла, такие как гидрогенизованное или частично гидрогенизованное растительное масло, или их смеси, кукурузное масло, оливковое масло, подсолнечное масло, рыбы жиры, такие как ЭПК или ДГК или их сложные эфиры или триглицериды или их смеси, омега-3 жирные кислоты, или их производные, лактозу, декстрозу, сахарозу, маннит, сорбит, целлюлоза, натрий, сахарин, глюкозу и/или глицин б) смазывающее вещество, например, диоксид кремния, тальк, стеариновую кислоту, ее магниевую или кальциевую соль, олеат натрия, стеарат натрия, стеарат магния, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия и/или полиэтиленгликоль; для таблеток также; с) связующее вещество, например, силикат магния алюминия, крахмальный клейстер, желатин, трагакант, метилцеллюлозу, натрий карбоксиметилцеллюлозу, карбонат магния, природные сахара, такие как глюкоза или бета-лактоза, сахаристые вещества кукурузы, природные и синтетические смолы, такие как акация, трагакант или альгинат натрия, воски и/или поливинилпирролидон, при желании; d) разрыхлитель, например, крахмалы, агар-агар, метилцеллюлозу, бентонит, ксантановую

камедь, альгиновую кислоту или ее натриевая соль или выделяющие газ смеси; е) абсорбент, окрашивающее средство, ароматизатор и подсластитель; f) эмульсифицирующий или диспергирующий агент, такой как Твин 80, Labrasol, ГПМЦ, DOSS, капроил 909, лабрак, лабрафил, песеол, транскутол, carmul MCM, carmul PG-12, каптекс 355, гелуцир, витамин Е ТГПС или другой приемлемый эмульгатор; и/или g) агент, повышающий абсорбцию соединения, такой как циклодекстрин, гидроксипропил--циклодекстрин, ПЭГ400, ПЭГ200.

Жидкость, в частности инъекционное лекарственное средство, композиции могут, например, получать путем растворения, диспергирования, итд. Например, заявленное соединение растворяют или смешивают с фармацевтически приемлемым растворителем, таким как, например, вода, физиологический раствор, водный раствор декстрозы, глицерин, этанол, и т.п., чтобы таким образом получить инъекционный изотонический раствор или суспензию. Белки, такие как альбумин, хиломикронные частицы или сывороточный белок, могут быть применены для солюбилизации заявленных соединений.

Заявленные соединения могут быть приготовлены в виде таких составов, как суппозитории, которые могут быть получены из жирных эмульсий или суспензий; используя полиалкиленгликоли, такие как пропиленгликоль, в качестве носителя.

Заявленные соединения также могут быть введены в форме систем доставки липосом, таких как малые моноламеллярные везикулы, крупные моноламеллярные везикулы и многослойные везикулы. Липосомы могут быть образованы из широкого разнообразия фосфолипидов, содержащих холестерин, стеариламин или фосфатидилхолины. В некоторых вариантах реализации изобретения пленка липидных компонентов гидратирована водным раствором лекарства с образованием липидного слоя, инкапсулирующего лекарство, согласно описанию в патенте США №5262564.

Заявленные соединения также могут быть доставлены с использованием моноклональных антител в виде индивидуальных носителей, к которым конденсировано заявленные соединения. Заявленные соединения также могут быть конденсированы с

растворимыми полимерами в виде нацеливающих лекарственных носителей. Такие полимеры могут включать поливинилпирролидон, пирановый сополимер, полигидроксипропилметакриламид фенол, полигидроксиэтиласпанамида фенол или полиэтиленоксидполилизин, замещенный пальмитоильными остатками. Более того, заявленные соединения могут быть конденсированы с классом биоразлагаемых полимеров, пригодных для достижения контролируемого высвобождения лекарства, например, полимолочной кислотой, полиэпсилон капролактоном, полигидроксимасляной кислотой, полиортоэфирами, полиацетатами, полидигидропиранами, полицианоакрилатами и перекрестно-сшитыми или амфипатическими блокполимерами гидрогелей. В одном варианте реализации изобретения заявленные соединения не являются ковалентно связанными с полимером, например, полимером поликарбоновой кислоты или полиакрилатом.

Инъекционное лекарственное средство для парентерального введения обычно применяют для подкожных, внутримышечных или внутривенных инъекциях и инфузиях. Инъекционные лекарственные средства могут быть получены в традиционно принятых формах, как в виде жидких растворов, так и суспензий или твердых форм, пригодных для растворения в жидкости непосредственно перед инъекцией.

Другой аспект данного изобретения направлен на фармацевтические композиции, содержащие соединение Формулы I и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемый носитель может дополнительно включать вспомогательное вещество, разбавитель или поверхностно-активное соединение.

Композиции могут быть получены согласно традиционно принятым методам смешивания, гранулирования или покрытия оболочкой, соответственно, и настоящие фармацевтические композиции могут содержать от около 0,1% до около 99%, от около 5% до около 90% или от около 1% до около 20% заявленного соединения по массе или объему.

Схему приема лекарственного препарата с использованием заявленного соединения выбирают в соответствии с широким разнообразием факторов, включающих тип, виды, возраст, возраст,

пол и общее состояние здоровья пациента; тяжесть патологического состояния, которое необходимо вылечить; путь введения; почечную или печеночную функцию пациента; и конкретно примененное заявленное соединение. Среднего уровня врач или ветеринар сможет легко определить и назначить эффективное количество лекарства, требуемое для предотвращения, противодействия или задержки развития патологического состояния.

Эффективные количества дозировок заявленных соединений, при применении для указанных эффектов, находятся в диапазоне от 0,5 мг до около 5000 мг заявленного соединения, в соответствии с потребностью для лечения патологического состояния. Композиции для применения *in vivo* или *in vitro* могут содержать около 0,5, 5, 20, 50, 75, 100, 150, 250, 500, 750, 1000, 1250, 2500, 3500 или 5000 мг заявленного соединения или в диапазоне от одного количества к другому количеству в указанном перечне дозировок. В одном варианте реализации изобретения композиции находятся в форме таблетки, которая может быть с насечкой.

Методы синтеза соединений

Соединения по данному изобретению могут быть получены широким разнообразием методов, включающих стандартные химические превращения. Подходящие синтетические пути проиллюстрированы на представленных ниже Схемах.

Соединения Формулы (I) могут быть получены с помощью методов, известным в области органического синтеза, в соответствии с изложенным в разделе посредством следующих синтетических схем. Понятно, что в описанных ниже схемах, согласно с общими принципами химии, где это необходимо, применяют защитные группы для чувствительных или реакционноспособных групп. Манипуляции с защитными группами осуществляют согласно стандартным методам органического синтеза (T.W.Greene и P.G.M.Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Третье издание, Wiley, Нью-Йорк 1999). Указанные группы удаляют на удобной стадии синтеза соединения, используя методы, которые являются очевидными для специалистов в данной области техники. Процессы отбора, также как реакционные условия

и порядок их проведения, должны находиться в соответствии с получением соединения Формулы (I).

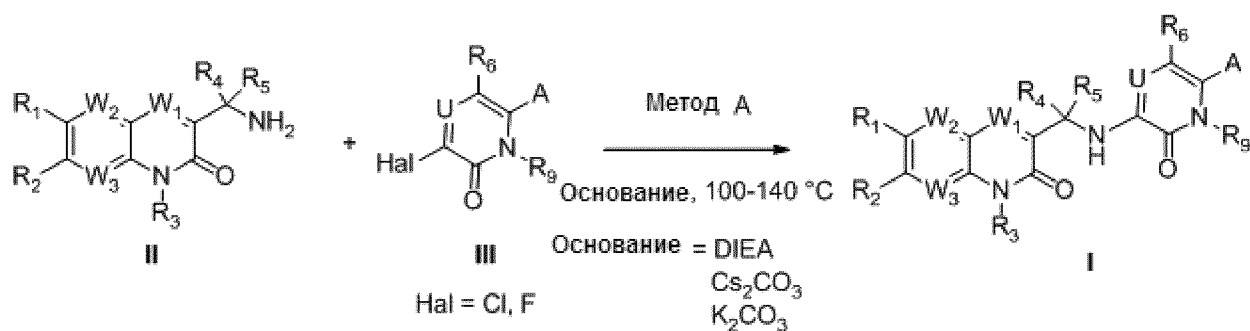
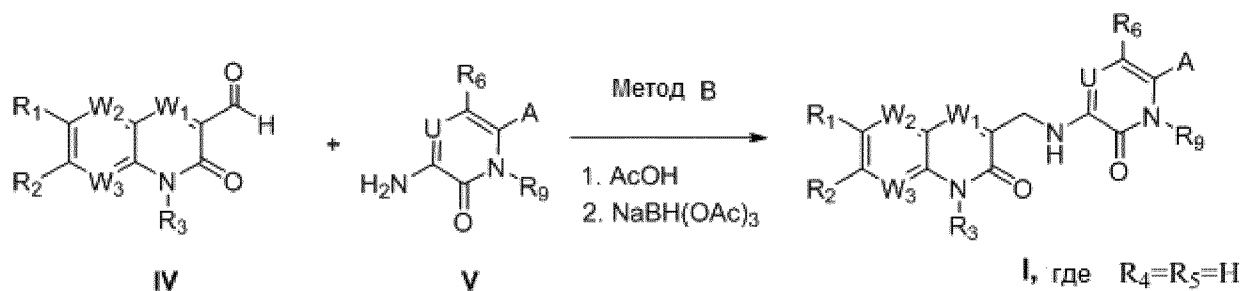
Специалисты в данной области техники смогут определить существует ли стереоцентр в соединениях Формулы (I). Соответственно, настоящее изобретение включает оба возможных стереоизомеров (если в синтезе не указано) и включает не только рацемические соединения, но также и индивидуальные энантиомеры и/или диастереомеры. Если требуется, чтобы соединение находилось в виде единичного энантиомера или диастереомера, то он может быть получен стереоселективным синтезом или путем расщепления конечного продукта или любого удобного промежуточного соединения. Расщепление конечного продукта, промежуточного соединения или исходного вещества может быть осуществлено любым пригодным методом, известным в данной области техники. См., например, "Stereochemistry of Organic Compounds" E.L.Eliel, S.H.Wilen, и L.N.Mander (Wiley-Interscience, 1994).

Описанные в данном документе соединения могут быть получены из коммерчески доступных исходных веществ или синтезированы, используя известные органические, неорганические и/или ферментативные процессы.

Получение соединений

Соединения по данному изобретению могут быть получены несколькими способами, известными специалистам в области органического синтеза. Для примера, соединения по данному изобретению могут быть синтезированы, используя ниже описанные методы, известные в области синтетической органической химии или их вариациями, в соответствии с тем, как это будет понятно специалистам в данной области техники. Предпочтительные методы включают, но не ограничиваются ими, ниже описанные методы. Соединения по данному изобретению Формулы (I) могут быть синтезированы по следующим стадиям, проиллюстрированным на Схемах 1-2, которые включают различные последовательности сборки промежуточных соединений II, III, IV и V. Исходные вещества являются как коммерчески доступными, так и получены известными методами, описанными в литературе или как проиллюстрировано.

Схема 1

**Схема 2**

где A, U, W₁, W₂, W₃, R₁-R₉ определены в Формуле (I).

Общие пути получения целевых молекул Формулы I, используя промежуточные соединения II, III, IV и V, проиллюстрированы на Схеме 1 и 2. Замещение арилгалогенидов (III) соединениями промежуточных аминов (II) в стандартных условиях реакции нуклеофильного замещения, используя основание, такое как N,N-диизопропилэтиламин и /или карбонат калия, карбонат цезия в растворителе ДМСО или ДМФА, позволяет получить соединения Формулы I. Восстановительное аминирование альдегида (IV) амином (V) выполняют по стандартной методике (AcOH и NaBH(OAc)₃) для получения соединения Формулы I (где R₄=R₅=H). Смесь энантиомеров, диастереомеров, цис/транс изомеров, полученных в процессе синтеза, может быть разделена на единичные компоненты с помощью получения хиральной соли, хроматографии, используя колонку с нормальной фазой, обращенной фазой или хиральную колонку, в зависимости от природы разделения.

Должно быть понятно, что в описании и проиллюстрированных выше формулах, разнообразные группы A, U, W₁, W₂, W₃, R₁-R₆ и R₉ и другие переменные находятся в соответствии с описанным выше, если не указано иное. Более того, для синтетических целей, соединения в схемах 1 и 2 являются только примерами с выбранными радикалами, использованные, чтобы проиллюстрировать общие

синтетические методы для получения соединения Формулы I, согласно данного документа.

Примеры

Описание дополнительно проиллюстрировано следующими примерами и схемами синтеза, которые не предназначены для того, чтобы быть истолкованными как ограничивающие данное описание в объеме или духе конкретных методик, описанных в данном документе. Должно быть понятно, что примеры предлагаются для иллюстрации некоторых вариантов реализации изобретения и поэтому не предназначены для ограничения объема данного описания. Дополнительно должно быть понятно, что описанное может иметь разнообразные другие варианты реализации изобретения, модификации и их эквиваленты, которые сами могут быть предложены специалистами в данной области техники без отхождения от духа данного описания и/или объема прилагаемой формулы изобретения.

В Таблице 6 изложена активность иллюстративных примеров соединения Формулы I в анализа ИДГ1-R132H, ИДГ1-R132C, ИДГ1-MS-НТС116-R132H и ИДГ1-MS-НТС116-R132C.

Аналитические методы, материалы и оборудование

Если не указано иное, реактивы и растворители были получены от коммерческих поставщиков. Спектры протонного ядерного магнитного резонанса (ЯМР) получены как на спектрометре Bruker, так и на Varian при 300 МГц. Спектры приводятся в м.д. (δ) и константы спин-спинового взаимодействия, J, приводятся в Герцах. Тетраметилсилан (TMS) использовали в качестве внутреннего стандарта. Масс-спектры получали, используя масс-спектрометр с одной квадрупольной линзой Waters ZQ (ионная ловушка, электроспрей-ионизация (ЭСИ)). Анализы высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) получали, используя колонку XBridge Phenyl или колонку C18 (5 мкм, 50×4,6 мм, 150×4,6 мм или 250×4,6 мм) с УФ детектированием (Waters 996 PDA) при 254 нм или 223 нм, используя градиентную программу со стандартным растворителем (Метод 1-4).

ЖХ-МС Метод 1 (метод ЭСИ 4 мин):

Оборудование:

ВЭЖХ:Waters HT2790 МС:масс-спектрометр с одной
Alliance квадрупольной линзой Waters ZQ
УФ:Waters 996 PDA

Условия:

Подвижная фаза А 95% вода/5% метанол с 0,1% Муравьиной
95% метанол/5% вода с 0,1% Муравьиной
Подвижная фаза В (В) кислотой
XBridge Phenyl или C18, 5 мкм 4,6×50
Колонка мм
Температура колонки Окружающей среды
Линейный 5-95% В за 2,5 мин, держать
градиент ЖХ 95% В до 3,5 мин
линейная скорость потока
ЖХ 3 мл/мин
длина волны УФ 220 нм и 254 нм
электроспрей-ионизация;
Способ ионизации положительный/отрицательный

ЖХ-МС метод 2 (ЭСИ 10 мин метод):**Оборудование:**

ВЭЖХ:Waters HT2790 МС:масс-спектрометр с одной
Alliance квадрупольной линзой Waters ZQ
УФ:Waters 996 PDA

Условия: 95% вода/5% метанол с 0,1% Муравьиной
Подвижная фаза А (А) кислотой
95% метанол/5% вода с 0,1%
Подвижная фаза В (В) Муравьиной кислотой
Колонка XBridge C18, 5 мкм 4,6 x150 мм
Температура колонки Окружающей среды
Линейный 5-95% В за 5,5 мин,
градиент ЖХ держать 95% В до 7,5 мин
линейная скорость потока
ЖХ 1,2 мл/мин
длина волны УФ 220 нм и 254 нм
электроспрей-ионизация;
Способ ионизации положительный/отрицательный

ЖХ-МС метод 3: (ХИАД, 20 мин)**Оборудование и условия:**

серии HPLC-Agilent 1100.

Колонка: Agela Technologies Durashell C18, 3 мкм, 4,6×50 мм,) .

Подвижная фаза А: АСН+0,1% ТФК.

Подвижная фаза В: Вода+ 0,1% ТФК.

Градиент: Время (мин) %В

00 95

15 05

18 05

20 95

Линейная скорость потока: 1 мл/мин

Температура колонки: Окружающей среды.

Детектор: 254 нм.

ЖХ-МС Метод 4 (ЭСИ 2,5 мин метод):**Оборудование и условия:**

ВЭЖХ: Waters Acquity Binary

Solvent Manager

МС: Waters ZQ Mass Detector

УФ: Waters Acquity PDA

95% вода/5% ацетонитрил с 0,1% муравьиной

Подвижная фаза А (А)

кислотой в 10 мМ формиате аммония

95% ацетонитрил/5% вода с 0,09%

Подвижная фаза В (В)

муравьиной кислотой

Waters Acquity UPLC BEH C18, 1,7 мкм,

Колонка

2,1×50мм

Температура колонки

35 °С

5-100% В за 2,0 мин, держать 100% В

градиент ЖХ

до 2,2 мин

линейная скорость потока

ЖХ

0,6 мл/мин

длина волны УФ

220 нм и 254 нм

электроспрей-ионизация;

Способ ионизации

положительный/отрицательный

Условные сокращения, использованные в следующих примерах и в других местах в данном документе, представляют собой:

As_2O уксусный ангидрид
 ACN Ацетонитрил
 BOP 4-(3-(пиридин-3-илметил) уреидо) бензолсульфинат аммония
 CDCl_3 дейтерированный хлороформ
 Cs_2CO_3 карбонат цезия CuSO_4 сульфат меди
 δ химический сдвиг
 ДХМ дихлорметан или метиленхлорид
 ДХЭ 1,2-дихлорэтан
 DEAD диэтилазодикарбоксилат
 DIAD диизопропилазодикарбоксилат
 DIEA *N,N*-диизопропилэтиламин
 DMA *N,N*-диметилацетамид
 DME диметоксиэтан
 ДМФА *N,N*-диметилформамид
 ДМП Десса-Мартина периодинан
 ДМСО диметилсульфоксид
 $\text{DMSO-}d_6$ дейтерированный диметилсульфоксид
 dppe 1,1'-Бис(дифенилфосфино) ферроцен
 EDCI *N*-(3-диметиламинопропил)-*N'*-этилкарбодиимид гидрохлорид
 ЭДТК этилендиаминтетрауксусная кислота
 э.и. энантиомерный избыток
 EtOAc этилацетат
 EtOH этанол
 ^1H ЯМР протонный ядерный магнитный резонанс
 HOAc уксусная кислота
 HATU 2-(3Н-[1,2,3] триазоло[4,5-*b*] пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилизуроний гексафторфосфат
 HCl соляная кислота
 НОВТ1Н-бензо[*d*][1,2,3]триазол-1-ол гидрат
 ВЭЖХ высокоэффективная жидкостная хроматография
 Гц герц
 ИПС изопропиловый спирт
 KOAc ацетат калия
 K_2CO_3 карбонат калия
 ЛАГ алюмогидрид лития

ЖХ-МС жидкостная хроматография/масс-спектрометрия

(M+1) масса+1

м-ХПБК м-хлорпербензойная кислота

MeOH метанол

MeMgBr метилмагнийбромид

MS масс-спектрометрия

NaBH₄ борогидрид натрия

Na₂SO₄ сульфат натрия

Pd(dppf)Cl₂[1,1'-

Бис (дифенилфосфино) ферроцен] дихлорпалладий (II)

Палладий тетракистетракис (трифенилфосфин) палладий (0)

Rt время удерживания

TBDMS-Cl Трет-бутилдиметилсилилхлорид

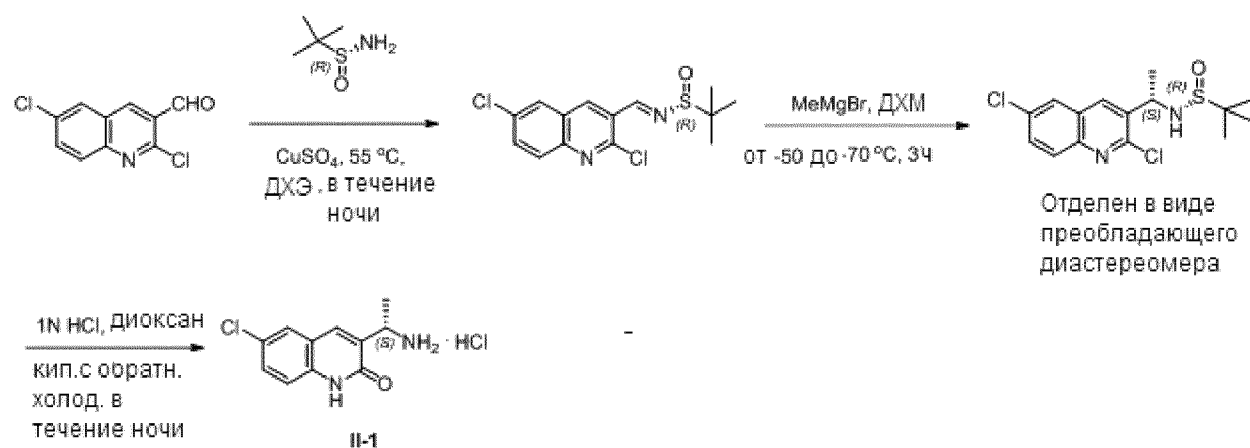
TEA триэтиламин

THF тетрагидрофуран

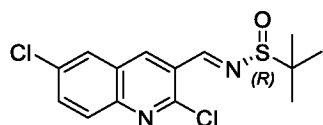
ТСХ тонкослойная хроматография

Xantphos 4,5-Бис (дифенилфосфино) -9,9-диметилксантен

Пример 1 -- Промежуточное соединение II-1: (S)-3-(1-аминоэтил)-6-хлорхинолин-2(1H)-он гидрохлорид



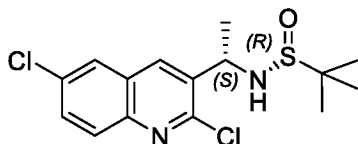
Стадия-1: (R,E)-N-((2,6-дихлорхинолин-3-ил)метилден)-2-метилпропан-2-сульфинамид.



К смеси 2,6-дихлорхинолин-3-карбальдегида (15,0 г, 66,37 ммоль) и (R)-2-метилпропан-2-сульфинамида (8,85 г, 73,14 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (150 мл) прибавили CuSO₄ (16,0 г, 100,25

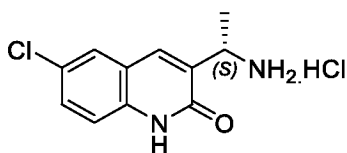
ммоль). Полученную смесь нагревали до 55°C и перемешивали при 55°C в течение ночи. После того, как на ТСХ и МС наблюдали полное исчезновение исходных веществ, смесь охладили до комнатной температуры и отфильтровали через слой целита®. Затем слой целита промыли CH₂Cl₂. Фильтрат выпарили досуха в вакууме и очистили с помощью SiO₂ колоночной хроматографии (от 0 до 25% гексан/EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения, (*R,E*)-*N*-((2,6-дихлорхинолин-3-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида в виде желтого твердого вещества (17,7 г, выход 81%).

Стадия-2: (*R*)-*N*-((*S*)-1-(2,6-дихлорхинолин-3-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид.



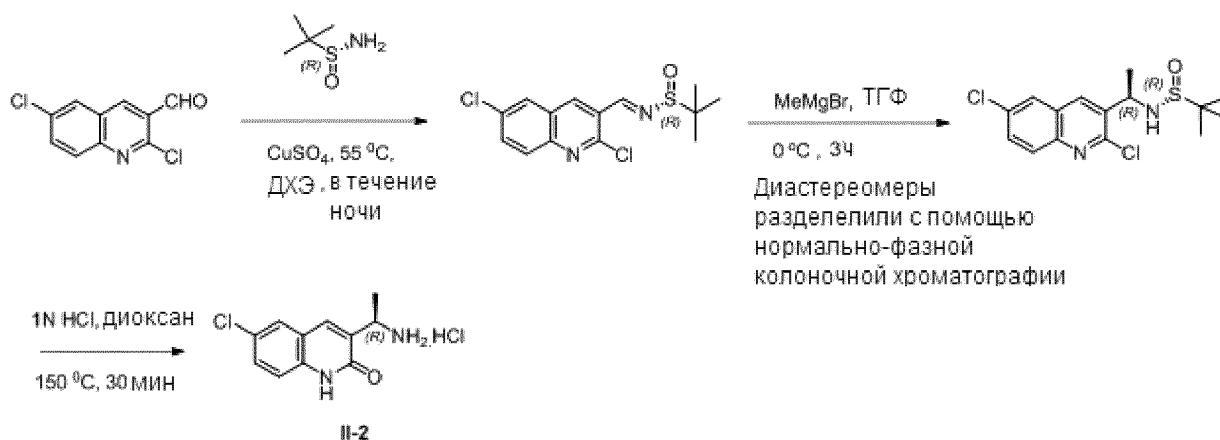
К раствору (*R,E*)-*N*-((2,6-дихлорхинолин-3-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (8,85 г, 26,88 ммоль) в безводном CH₂Cl₂ (200 мл) при -60°C по каплям прибавили MeMgBr (3М раствор в диэтиловом эфире, 13,5 мл, 40,54 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при от около -60 до -50°C в течение 3 часов и затем перемешивали в атмосфере N₂ при -20°C в течение ночи. После того, как на ТСХ и МС наблюдали полное исчезновение исходных веществ, при -20°C прибавили насыщенный NH₄Cl (163 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 10 минут. Водную фазу экстрагировали CH₂Cl₂ (100 мл x 3), сушили над безводным Na₂SO₄, отфильтровали и выпарили. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на ISCO® хроматографической системе (SiO₂:Колонка с золотым электродом; градиент; гексан до 100% EtOAc) для получения указанного в заголовке соединения (*R*)-*N*-((*S*)-1-(2,6-дихлорхинолин-3-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида в виде желтого твердого вещества (5,8 г, выход 63%).

Стадия-3: (*S*)-3-(1-аминоэтил)-6-хлорхинолин-2(1*H*)-он гидрохлорид (II-1).



Смесь (R)-N-((S)-1-(2,6-дихлорхинолин-3-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (6,6 г, 19,13 ммоль) в 1,4-диоксане (41 мл) и 1N HCl (41 мл) нагревали до кипения в течение ночи. Растворители выпарили в вакууме и полученный остаток растворили в горячей воде и лиофилизировали. Сырой продукт растирали с диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения **II-1** в виде желтого твердого вещества (9,0 г, э.и.:98,4%). ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ м.д. 12,4 (уш.с., 1 H), 8,32 (уш.с., 2 H), 8,07 (с, 1 H), 7,85 (д, $J=2,2$ Гц, 1 H), 7,63 (дд, $J_1=8,8$ Гц, $J_2=2,5$ Гц, 1 H), 7,40 (д, $J=8,8$ Гц, 1 H), 4,40-4,45 (м, 1 H), 1,53 (д, $J=8,5$ Гц, 3 H). ЖХ-МС (Метод 3): Rt 3,42 мин, m/z 223,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 2 -- Промежуточное соединение II-2: (R)-3-(1-аминоэтил)-6-хлорхинолин-2(1H)-он гидрохлорид.



Стадия-1: (R)-N-((2,6-дихлорхинолин-3-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид.

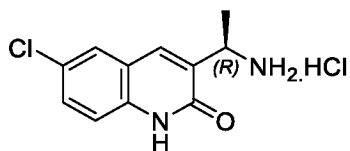
К смеси 2,6-дихлорхинолин-3-карбальдегида (500 мг, 2,21 ммоль) и (R)-2-метилпропан-2-сульфинамида (295 г, 2,43 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (15 мл) прибавили CuSO_4 (530 мг, 3,31 ммоль). Полученную смесь нагревали до 55°C и перемешивали при 55°C в течение 18 часов. После того, как на ТСХ и МС обнаружили полное исчезновение исходных веществ, реакционную смесь охладили до комнатной температуры и отфильтровали через слой целита®. Затем

слой целита промыли CH_2Cl_2 . Фильтрат выпарили досуха в вакууме и очистили с помощью колоночной хроматографии на хроматографической системе ISCO® (SiO_2 ; гексан до 60% EtOAc /гексан) с получением указанного в заголовке соединения, (*R*)-*N*-((2,6-дихлорхинолин-3-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида в виде желтого твердого вещества (510 мг, выход 70%).

Стадия-2: (*R*)-*N*-((*R*)-1-(2,6-дихлорхинолин-3-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид.

К раствору (*R*)-*N*-((2,6-дихлорхинолин-3-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (505 мг, 1,534 ммоль) в безводном ТГФ (8 мл) при 0°C по каплям прибавили MeMgBr (3М раствор в диэтиловом эфире, 0,56 мл, 1,687 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 3 часов в атмосфере N_2 . После того, как на ТСХ и МС наблюдали полное исчезновение исходных веществ, при 0°C прибавили насыщенный NH_4Cl (5мл) и полученную смесь перемешивали в течение 10 минут. Водную фазу экстрагировали EtOAc (10 мл x 3), сушили над безводным Na_2SO_4 , отфильтровали и выпарили. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на хроматографической системе ISCO® (SiO_2 ; гексан до 80% EtOAc /гексан) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества *R,R* изомера (200 мг, 38%) и в виде светло-желтого твердого вещества *R,S* изомера (93 мг, выход 18%).

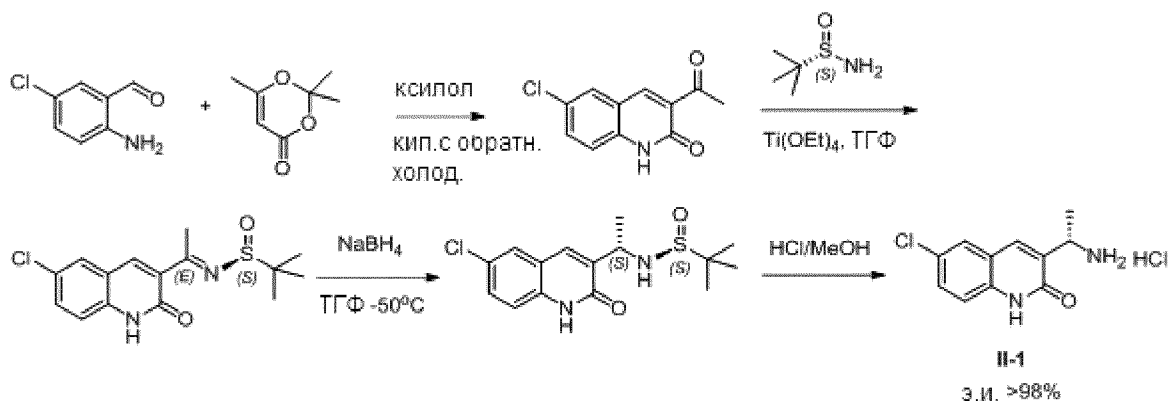
Стадия-3: (*R*)-3-(1-аминоэтил)-6-хлорхинолин-2(1*H*)-он гидрохлорид (II-2).



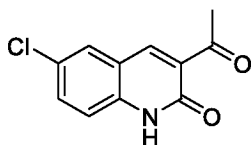
Смесь (*R*)-*N*-((*R*)-1-(2,6-дихлорхинолин-3-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (190 мг, 0,55 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) и 1N HCl (1,1 мл, 1,1 ммоль) нагревали до 150°C в течение 30 минут в микроволновом реакторе. Растворители выпарили и остаток растворили в горячей воде и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения **II-2** в виде желтого твердого вещества (148 мг, количественный выход). ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$

): δ м.д. 12,35 (уш.с., 1 Н), 8,28 (уш.с., 2 Н), 8,05 (с, 1 Н), 7,86 (д, $J=2,2$ Гц, 1 Н), 7,63 (дд, $J_1=8,8$ Гц, $J_2=2,5$ Гц, 1 Н), 7,40 (д, $J=8,8$ Гц, 1 Н), 4,40–4,45 (м, 1 Н), 1,53 (д, $J=8,5$ Гц, 3 Н). ЖХ-МС (Метод 3): Rt 3,40 мин, m/z 223,1 $[M+H]^+$.

Пример 3 -- Альтернативный подход к синтезу Промежуточного соединения II-1

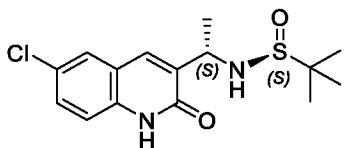


Стадия-1: 3-ацетил-6-хлорхинолин-2(1H)-он.



Смесь 2-амино-5-хлорбензальдегида (0,5 г, 3,21 ммоль) и 2,2,6-триметил-4Н-1,3-диоксин-4-она (0,594 г, 4,18 ммоль) в ксилоле (10 мл) в атмосфере азота нагревали до кипения в течение 3 часов и затем охладили до комнатной температуры. Реакционную смесь отфильтровали и дважды промыли ксилолом с получением указанного в заголовке соединения 3-ацетил-6-хлорхинолин-2(1H)-она (330 мг, 46,3%). ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ м.д. 12,22 (уш, 1 Н), 8,41 (с, 2 Н), 8,00 (с, 1 Н), 7,63 (д, $J=8,8$ Гц, 1 Н), 7,32 (дд, $J_1=8,8$ Гц, $J_2=2,5$ Гц, 1 Н), 2,58 (с, 3 Н). ЖХ-МС (Метод 1): m/z 222,94 $[M+H]^+$.

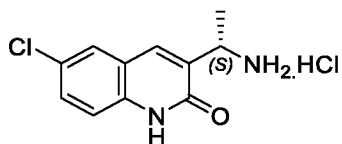
Стадия-2: ((S)-N-((S)-1-(6-хлор-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)этил)-2-метил пропан-2-сульфинамид.



Смесь тетраэтоксититана (144 мг, 0,632 ммоль), (S)-2-метилпропан-2-сульфинамида (38,3 мг, 0,316 ммоль) и 3-ацетил-6-

хлорхинолин-2(1H)-она (70 мг, 0,316 ммоль) в ТГФ (20 мл) нагревали до 80°C в течение ночи и затем охладили до комнатной температуры. К данной смеси прибавили NaBH₄ (59,7 мг, 1,579 ммоль) при -50 °C. Затем смесь медленно нагревали до комнатной температуры в течение ночи. MeOH (2 мл) прибавили для погашения избытка NaBH₄, с последующим прибавлением воды. Полученную смесь отфильтровали для удаления твердых веществ и водную фазу дважды экстрагировали EtOAc, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очистили на хроматографической системе Biotage®, используя 25 г SiO₂ колонку с градиентным элюированием (от 20% до 100% EtOAc/Гексан, затем 0-5% MeOH/ДХМ) с получением (S)-N-((S)-1-(2,6-дихлорхинолин-3-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (39 мг, выход 38%). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 12,05 (уш, 1 H), 7,95 (с, 1 H), 7,84 (с, 1 H), 7,38 (д, J=8,8 Гц, 1 H), 5,76 (д, J=8,06 Гц, 1 H), 5,37 (м, 1 H), 4,55 (м, 1 H), 1,44 (д, J=6,82 Гц, 3 H), 1,18 (с, 9 H). ЖХ-МС (Метод 1): Rt 2,22 мин; m/z 327,96 [M+H]⁺.

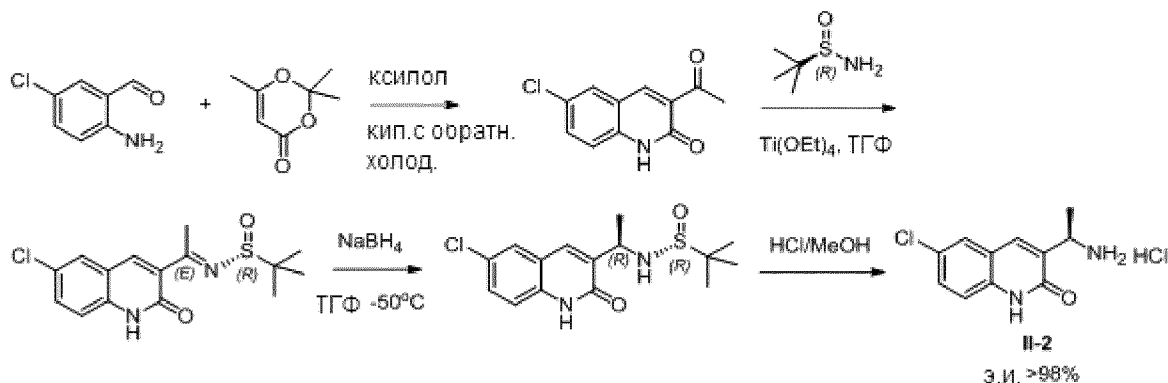
Стадия-3: (S)-3-(1-аминоэтил)-6-хлорхинолин-2(1H)-он гидрохлорид (II-1).



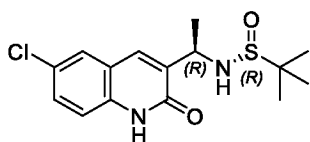
К раствору ((S)-N-((S)-1-(6-хлор-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (150 мг, 0,459 ммоль) в MeOH (5 мл) прибавили HCl (2 мл, 8,0 ммоль, 4M в 1,4-диоксане). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К данной смеси прибавили 6 мл этилового эфира и полученный осадок собрали с помощью фильтрования, промыли этиловым эфиром (2 x), и затем сушили с получением (S)-3-(1-аминоэтил)-6-хлорхинолин-2(1H)-он гидрохлорида (50 мг, выход 42%). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 12,4 (уш.с., 1 H), 8,32 (уш.с., 2 H), 8,07 (с, 1 H), 7,85 (д, J=2,2 Гц, 1 H), 7,63 (дд, J1=8,8 Гц, J2=2,5 Гц, 1 H), 7,40 (д, J=8,8 Гц, 1 H), 4,40-4,45 (м, 1 H), 1,53 (д, J=8,5 Гц, 3 H). ЖХ-МС (Метод 1): Rt 1,22 мин, m/z 223,1 [M+H]⁺. Энантиомерную

чистоту (э.и. %) **II-1** (>98%) определили с помощью хиральной ВЭЖХ.

Пример 4 - Альтернативный подход к синтезу (R)-3-(1-аминоэтил)-6-хлорхинолин-2(1H)-он гидрохлорида (II-2).



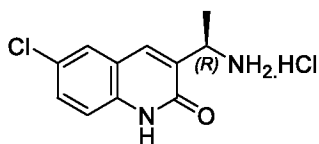
Стадия-1: ((R)-N-((R)-1-(6-хлор-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид



Смесь тетраэтоксититана (412 мг, 1,805 ммоль) (R)-2-метилпропан-2-сульфинамида (131 мг, 1,083 ммоль) и 3-ацетил-6-хлорхинолин-2(1H)-она (160 мг, 0,722 ммоль) в THF (20 мл) нагревали до 80°C в течение ночи, затем охладили до комнатной температуры. К данной смеси прибавили NaBH₄ (137 мг, 3,61 ммоль) при -50 °C. Затем смесь медленно нагревали до комнатной температуры в течение ночи. MeOH (2 мл) прибавили для погашения избытка NaBH₄, с последующим прибавлением воды. Полученную смесь отфильтровали для удаления твердых веществ и водную фазу дважды экстрагировали EtOAc, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очистили на хроматографической системе Biotage®, используя 25 г SiO₂ колонку с градиентным элюированием (от 20 до 100% EtOAc/Гексан, затем 0-5% MeOH/ДХМ) с получением ((R)-N-((R)-1-(6-хлор-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (157 мг, выход 66%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.д. 11,31 (уш, 1 H), 7,35 (с, 1 H), 7,07-7,22 (м, 2 H), 5,86 (д, J=9,3Гц, 1 H), 5,37 (м, 1 H), 4,55 (м, 1 H), 1,56 (д,

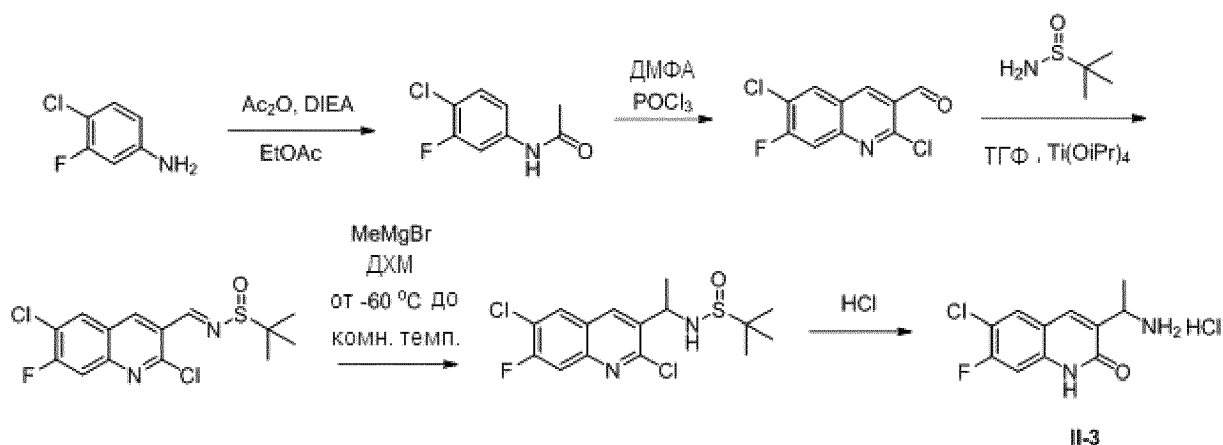
$J=6,94$ Гц, 3 Н), 1,32 (с, 9Н). ЖХ-МС (Метод 1): R_t 2,20 мин, m/z 327,96 $[M+H]^+$.

Стадия-2: (R)-3-(1-аминоэтил)-6-хлорхинолин-2(1H)-он гидрохлорид (II-2).

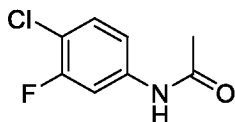


К раствору (R)-N-((R)-1-(6-хлор-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (150 мг, 0,459 ммоль) в MeOH (5 мл) прибавили HCl (2 мл, 8,00 ммоль, 4М в 1,4-диоксане). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К данной смеси прибавили 6 мл этилового эфира и полученный осадок собрали с помощью фильтрования, промыли этиловым эфиром (2 х), и затем сушили с получением (R)-3-(1-аминоэтил)-6-хлорхинолин-2(1H)-он гидрохлорида (80 мг, выход 67%). 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): δ м.д. 12,32 (уш.с., 1 Н), 8,34 (уш., 2 Н), 8,06 (с, 1 Н), 7,81 (с, 1 Н), 7,58 (д, $J=8,82$ Гц, 1 Н), 7,31 (д, $J=8,83$ Гц, 1 Н), 4,40-4,45 (м, 1 Н), 1,53 (д, $J=6,81$ Гц, 3 Н). ЖХ-МС (Метод 1): R_t 1,20 мин, m/z 223,1 $[M+H]^+$. Энантиомерную чистоту (э.и. %) II-2 (>98%) определили с помощью хиральной ВЭЖХ.

Пример 5 - Промежуточное соединение II-3: (S)-3-(1-аминоэтил)-6-хлор-7-фторхинолин-2(1H)-он.

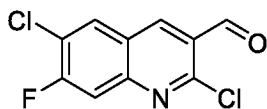


Стадия-1: N-(4-хлор-3-фторфенил)ацетамид



К раствору 4-хлор-3-фторанилина (10,00 г, 68,7 ммоль) и DIEA (13,2 мл, 76 ммоль) в EtOAc (200 мл) по каплям прибавили Ac_2O (7,1 мл, 75 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Когда данные ЖХ-МС указали на завершение реакции, раствор промыли водой (2×100 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили (Na_2SO_4), отфильтровали и выпарили при пониженном давлении с получением продукта в виде белого твердого вещества. Данные ЖХ-МС и ^1H ЯМР согласуются со структурой N-(4-хлор-3-фторфенил)ацетамида (12,39 г, 66,0 ммоль, выход 96%) ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ м.д. 10,26 (с, 1 H), 7,77 (дд, $J=12,17$, 2,20 Гц, 1 H), 7,49 (дд, $J=8,60$, 8,60 Гц, 1 H), 7,30 (дд, $J=8,79$, 2,35 Гц, 1 H), 2,06 (с, 3 H). ЖХ-МС (Метод 1): m/z 188 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

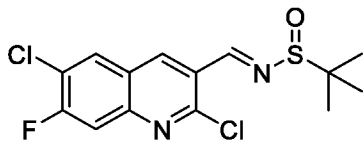
Стадия-2: 2,6-дихлор-7-фторхинолин-3-карбальдегид



Пробирку закрыли септой и заполнили азотом. С помощью шприца прибавили ДМФА (9,5 мл, 123 ммоль) и затем охладили на ледяной бане. С помощью шприца по каплям прибавили POCl_3 (37 мл, 397 ммоль) (в течение 25 минут). Красный раствор оставили нагреваться до комнатной температуры (в течение 20 минут), затем септу удалили и смесь обработали N-(4-хлор-3-фторфенил)ацетамидом (7,00 г, 37,3 ммоль). Затем пробирку герметично закрыли и раствор перемешивали при 80°C в течение ночи. Раствор с помощью пипетки прикапали к льду, приводя к образованию желтого осадка. Осадок собрали на воронке Бюхнера и промыли водой (500 мл), в течение которого большая часть осадка растворилась. Фильтпрессную лепешку сушили с получением 427,6 мг указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. Данные ЖХ-МС и ^1H ЯМР согласуются со структурой содержащего примеси 2,6-дихлор-7-фторхинолин-3-карбальдегида (427,6 мг, 1,752 ммоль, выход 4,70%). Материал использовали без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ м.д. 10,36 (с, 1 H), 8,99 (с, 1 H), 8,67 (д, $J=8,21$ Гц, 1

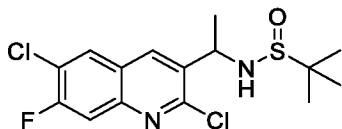
H), 8,13 (д, $J=10,26$ Гц, 1 H), 5,76 (с, 1 H). ЖХ-МС (Метод 1): m/z 244 $[M+H]^+$.

Стадия-3: ***N*-(2,6-дихлор-7-фторхинолин-3-ил)метилден)-2-метилпропан-2-сульфинамид**



Смесь 2,6-дихлор-7-фторхинолин-3-карбальдегида (424,4 мг, 1,739 ммоль) и 2-метилпропан-2-сульфинамида (253,8 мг, 2,094 ммоль) поместили в атмосферу азота. Затем с помощью шприца прибавили ТГФ (4 мл) и изопропоксид титана (IV) ($Ti(O^iPr)_4$) (1,00 мл, 3,41 ммоль) и перемешивали полученную суспензию при комнатной температуре в течение 48 часов. Когда данные ЖХ-МС на полное завершение реакции. Реакционную смесь погасили путем прибавления по каплям насыщенного водного NH_4Cl (2 мл). Смесь растерли с EtOAc (100 мл) и твердое вещество собрали на воронке Бюхнера и промыли EtOAc (50 мл). Фильтрат промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили (Na_2SO_4), отфильтровали и выпарили при пониженном давлении с получением 574,3 мг указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. Данные ЖХ-МС и 1H ЯМР согласуются со структурой (*E*)-*N*-(2,6-дихлор-7-фторхинолин-3-ил)метилден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (574,3 мг, 1,654 ммоль, выход 95%). 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): δ м.д. 9,13 (с, 1 H), 8,87 (с, 1 H), 8,67 (д, $J=8,21$ Гц, 1 H), 8,11 (д, $J=10,26$ Гц, 1 H), 1,25 (с, 9 H). ЖХ-МС (Метод 1): m/z 347 $[M+H]^+$.

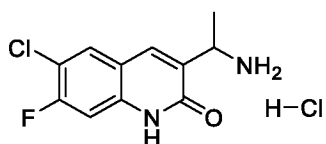
Стадия-4: ***N*-(1-(2,6-дихлор-7-фторхинолин-3-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид**



N-(2,6-дихлор-7-фторхинолин-3-ил)метилден)-2-метилпропан-2-сульфинамид (573,6 мг, 1,652 ммоль) в атмосфере азота поместили в 100 мл круглодонную колбу. ДХМ (14 мл) прибавили и полученную суспензию охладил на бане сухой лед/хлороформ (до около-60 °C).

Затем по каплям прибавили метилмагнийбромид (MeMgBr) (3М в этиловом эфире, 0,83 мл, 2,490 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -60°C в течение нескольких часов, и затем при -20°C в течение ночи. Смесь поместили на ледяную баню и по каплям обработали водой (7 мл). Смесь разбавили водой (150 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). К объединенным экстрактам прибавили силикагель и образец выпарили при пониженном давлении. Образец очистили с помощью колоночной хроматографии на ЖХСД хроматографической системе Biotage® (элюировали от 0 до 100% EtOAc в гексане и с изократическим элюированием пиков) с получением 226,3 мг указанного в заголовке соединения в виде желтоватого твердого вещества. Данные ЖХ-МС и ^1H ЯМР согласуются со структурой N-(1-(2,6-дихлор-7-фторхинолин-3-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (226,3 мг, 0,623 ммоль, выход 25,02%). Данные ^1H ЯМР указывают на наличие единичного диастереомера. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ м.д. 8,52 (с, 1 H), 8,47 (д, $J=7,92$ Гц, 1 H), 8,01 (д, $J=10,26$ Гц, 1 H), 5,66 (д, $J=6,16$ Гц, 1 H), 4,83 (к, $J=6,60$ Гц, 1 H), 1,60 (д, $J=6,74$ Гц, 3 H), 1,13 (с, 9 H). ЖХ-МС (Метод 1): m/z 363 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

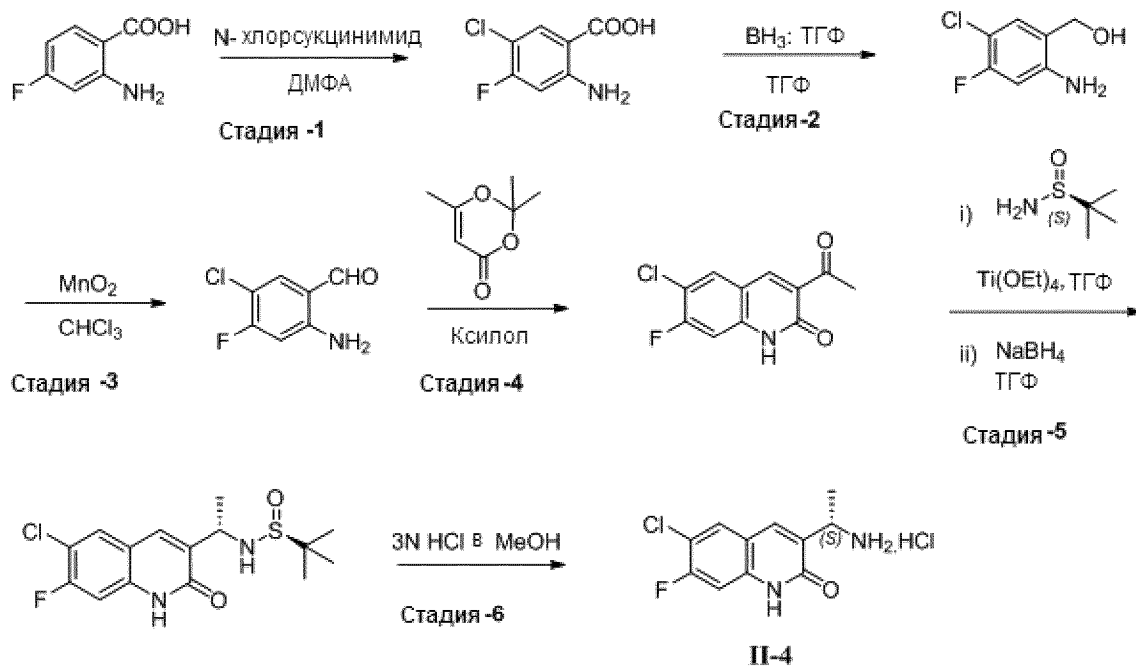
Стадия-5: 3-(1-аминоэтил)-6-хлор-7-фторхинолин-2(1H)-он гидрохлорид (II-3)



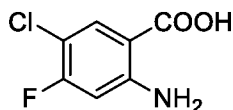
Образец N-(1-(2,6-дихлор-7-фторхинолин-3-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (226,3 мг, 0,623 ммоль) смешали с 1,4-диоксаном (3,5 мл) и 3,6% HCl (водный, 3,5 мл) и перемешивали при 95°C в течение ночи; при нагревании материал быстро перешел в раствор. Когда ЖХ-МС показал, что реакция завершилась, раствор выпарили при пониженном давлении. Остаток растворили в MeOH (~10 мл), обработали гептаном (~15 мл) и снова выпарили при пониженном давлении. Затем полученный остаток растерли с Et_2O , собрали на воронке Хирша и промыли Et_2O (20 мл) с получением 179,8 мг указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. Данные ЖХ-МС и ^1H ЯМР согласуются со

структурой 3-(1-аминоэтил)-6-хлор-7-фторхинолин-2(1*H*)-он гидрохлорида (179,8 мг, 0,649 ммоль, выход 104%). ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-*d*₄): δ м.д. 8,02 (с, 1 H), 7,92 (д, *J*=7,62 Гц, 1 H), 7,23 (д, *J*=9,97 Гц, 1 H), 4,53 (к, *J*=6,84 Гц, 1 H), 1,68 (д, *J*=6,74 Гц, 3 H). ЖХ-МС (Метод 1): *m/z* 241 [M+H]⁺.

Пример 6 - Промежуточное соединение II-4: (S)-3-(1-аминоэтил)-6-хлор-7-фторхинолин-2(1*H*)-он (II-4)

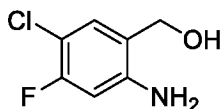


Стадия-1: 2-Амино-5-хлор-4-фторбензойная кислота



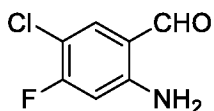
2-Амино-4-фторбензойную кислоту (50 г, 322,6 ммоль) растворили в 700 мл ДМФА и по порциям прибавили N-хлорсукцинимид (41 г, 305,5 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 5 ч. Смесь охладили до комнатной температуры, вылили в ледяную воду для получения твердого вещества. Твердое вещество отфильтровали и растворили в EtOAc, затем прибавили насыщ. NaCl (300 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (3×200 мл). Объединенную органическую фазу сушили (Na₂SO₄) и выпарили с получением коричневого твердого вещества (42 г, 69%) в виде желаемого продукта 2-амино-5-хлор-4-фторбензойной кислоты.

Стадия-2: (2-Амино-5-хлор-4-фторфенил)метанол



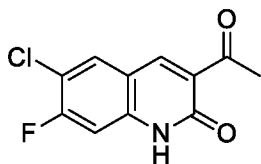
2-Амино-5-хлор-4-фторбензойную кислоту (42 г, 221 ммоль) растворили в 100 мл ТГФ и на протяжении 1 ч при комнатной температуре по каплям прибавляли NH_3 . ТГФ (712 мл 1 М раствора в ТГФ, 712 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение ночи (18 ч). Смесь охладили до комнатной температуры, вылили в ледяную воду и прибавили насыщенный раствор NaCl . Водную фазу экстрагировали EtOAc (3×200 мл). Объединенную органическую фазу сушили (Na_2SO_4), выпарили и очистили с помощью флэш-хроматографии, используя в качестве элюента 0-100% гексан /этилацетат с получением желаемого продукта в виде коричневого твердого вещества (17 г, 45%).

Стадия-3: 2-Амино-5-хлор-4-фторбензальдегид



К раствору (2-амино-5-хлор-4-фторфенил)метанола (22 г, 125,7 ммоль) в 1000 мл хлороформа прибавили MnO_2 (109 г, 1250 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение ночи при температуре окружающей среды. Реакционную смесь отфильтровали, промыли EtOAc и выпарили. Полученный сырой продукт пропустили через слой силикагеля, элюируя от 0 до 20% гексан/ EtOAc с получением чистого продукта в виде коричневого твердого вещества (19 г, 87%).

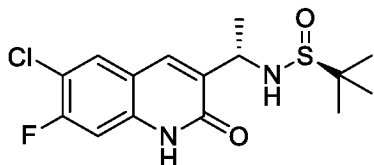
Стадия-4: 3-ацетил-6-хлор-7-фторхинолин-2(1H)-он



Смесь 2-амино-5-хлор-4-фторбензальдегида (14 г, 173,6 ммоль) и 2,2,6-триметил-4Н-1,3-диоксин-4-она (16 мл, 121 ммоль) в м-ксилоле (500 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 1,5 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры и отфильтровали. Собранное твердое вещество промыли м-ксилолом и

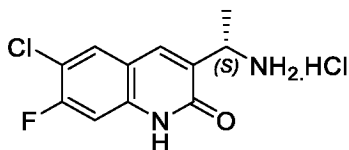
сушили с получением желаемого продукта (9,6 г, 50%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

Стадия-5: **(S)-N-((S)-1-(6-хлор-7-фтор-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)этил)-2-метил пропан-2-сульфинамида.**



К смеси 3-ацетил-6-хлор-7-фторхинолин-2(1H)-она (6,4 г, 26,7 ммоль) и (S)-2-метилпропан-2-сульфинамида (4,85 г, 40,06 ммоль) в ТГФ (450 мл) прибавили $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (14 мл, 66,7 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь охладили до -60°C и по порциям прибавили NaBH_4 (5,1 г, 134 ммоль) и затем оставили нагреваться до комнатной температуры в течение ночи. Избыток NaBH_4 погасили MeOH (20 мл), затем водой (20 мл) и EtOAc (300 мл). Раствор отфильтровали через слой целита. Фильтрат перенесли в разделительную воронку и отделили органическую фазу, сушили (Na_2SO_4), концентрировали и очистили с помощью флэш-хроматографии (SiO_2 :гексан/ $i\text{PrOH}$ от 0 до 20%) с получением указанного в заголовке соединения (4,5 г, 49%) в виде желтого твердого вещества.

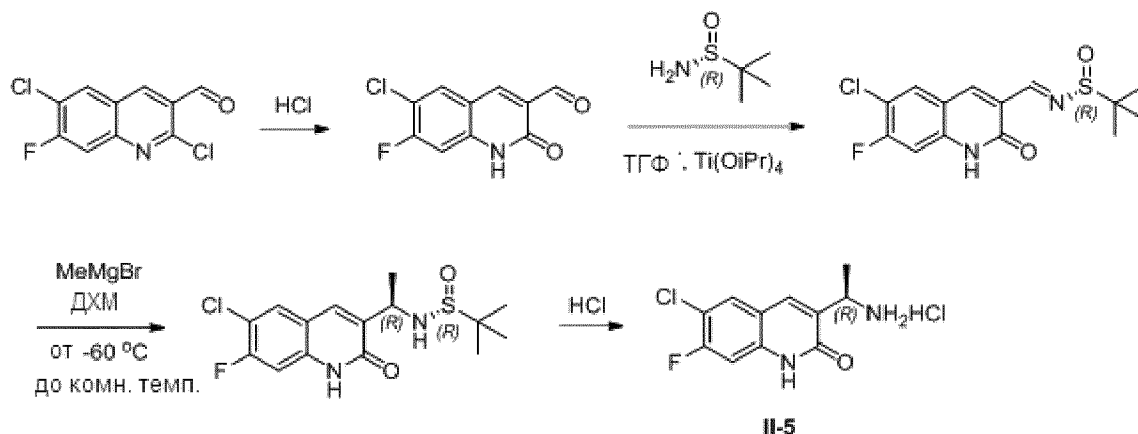
Стадия-6: **(S)-3-(1-аминоэтил)-6-хлор-7-фторхинолин-2(1H)-он.HCl, (II-4)**



К смеси (S)-N-((S)-1-(6-хлор-7-фтор-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)этил)-2-метил пропан-2-сульфинамида (3,5 г, 10,1 ммоль) в MeOH (80 мл) прибавили 3N метанольный раствор HCl (80 мл, 121 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К данной смеси прибавили диэтиловый эфир (60 мл) и отфильтровали полученное твердое вещество, и сушили с получением желаемого продукта **II-4** (2,1 г, 75%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 12,40 (уш.с., 1H), 8,24 (уш.с., 2H), 8,07- 8,05(м, 2H), 7,32 (д,

$J=10,4$ Гц, 1H), 4,5-4,15 (м, 1H), 1,53 (д, $J=6,8$ Гц, 3H). ЖХ-МС (Метод 3): Rt 3,47 мин, m/z 241,1 [M+H]⁺.

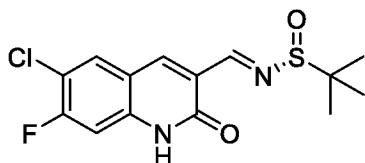
Пример 7 - Промежуточное соединение II-5: (R)-3-(1-аминоэтил)-6-хлор-7-фторхинолин-2(1H)-он



Стадия-1: 6-хлор-7-фтор-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбальдегид

2,6-Дихлор-7-фторхинолин-3-карбальдегид (2,56 г, 10,49 ммоль) нагревали до кипения в концентрированной HCl (12M, 100 мл) в течение ночи, в течение которых не было видно, чтобы материал переходил в раствор. Смесь оставили охлаждаться, затем вылили в воду (750 мл). Суспензию отфильтровали через воронку Бюхнера, промыли водой (750 мл) и сушили с получением содержащего примеси 6-хлор-7-фтор-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбальдегида (2,1991 г, 9,75 ммоль, выход 93%) в виде краснокоричневого твердого вещества. Материал пригоден для использования в том виде, в котором он есть. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 12,41 (с, 1 H), 10,20 (с, 1 H), 8,49 (с, 1 H), 8,28 (д, $J=7,92$ Гц, 1 H), 7,25 (д, $J=10,26$ Гц, 1 H). ЖХ-МС: m/z +226 [M+H]⁺.

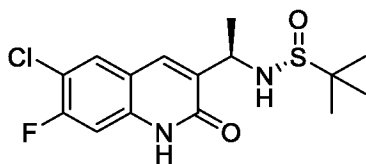
Стадия-2: (R,E)-N-((6-хлор-7-фтор-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)метилден)-2-метилпропан-2-сульфинамид



Смесь 6-хлор-7-фтор-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбальдегида (2,20 г, 9,75 ммоль) и (R)-2-метилпропан-2-

сульфинамида (1,42 г, 11,72 ммоль) поместили в атмосфере азота в 50 мл круглодонную колбу. С помощью шприца прибавили ТГФ (20 мл) и изопропоксид титана (IV) ($\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$) (5,8 мл, 19,79 ммоль) и перемешивали полученную суспензию при комнатной температуре в течение одного дня, в течение которых смесь потемнела. Реакционную смесь погасили путем прибавления по каплям насыщенного водного раствора NH_4Cl , приводя к образованию осадка. Смесь растерли с EtOAc (400 мл) и отфильтровали через воронку Бюхнера. Затем фильтрпрессную лепешку разрушили разрушали ультразвуком 300 мл EtOAc в течение 15 минут. Смесь отфильтровали через воронку Бюхнера, и фильтраты, полученный после двух фильтрований, смешали. Объединенный раствор фильтрата промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл), сушили (Na_2SO_4), отфильтровали, и выпарили при пониженном давлении с получением (R,E)-N-((6-хлор-7-фтор-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (3,22 г, 9,79 ммоль, выход 100%) в виде оранжевого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ м.д. 12,40 (уш.с., 1 H), 8,75 (уш.с., 1 H), 8,65 (с, 1 H), 8,27 (д, $J=8,21$ Гц, 1 H), 7,25 (д, $J=10,26$ Гц, 1 H), 1,20 (с, 9 H). ЖХ-МС: m/z 329 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

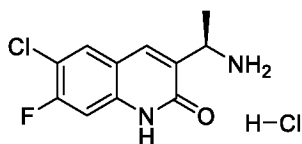
Стадия-3: **(R)-N-((R)-1-(6-хлор-7-фтор-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид**



(R,E)-N-((6-хлор-7-фтор-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (3,22 г, 9,79 ммоль) в атмосфере азота поместили в 500 мл круглодонную колбу. Прибавили ДХМ (100 мл) и полученную суспензию охладил на бане сухой лед/хлороформ (до около -60°C). По каплям прибавили метилмагнийбромид (MeMgBr) (3М в эфире, 10 мл, 30,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -60°C в течение нескольких часов, и затем оставили нагреваться до комнатной температуры в течение ночи, приводя к образованию красного раствора. Затем раствор охладил на ледяной бане, по каплям обработали водой (40

мл) и концентрировали при пониженном давлении. Полученную суспензию разбавили водой (300 мл) и промыли EtOAc. Полученную эмульсию оставили разделяться в течение ночи. Фазы разделили и к органической фазе прибавили силикагель. Большую часть растворителя выпарили при пониженном давлении. Прибавили MeOH и гептан и смесь выпарили досуха при пониженном давлении. Материал очистили с помощью колоночной хроматографии на ЖХСД хроматографической системе Biotage® (используя 50 г силикагелевую колонку; элюировали от 0 до 50% EtOAc в гексане, с изократическим элюированием пиков) с получением (R)-N-((R)-1-(6-хлор-7-фтор-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (774,3 мг, 2,245 ммоль, выход 23%) в виде зеленоватого твердого вещества. Данные ^1H ЯМР показывают наличие единичного диастереомера. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ м.д. 12,03 (с, 1 Н), 7,98 (д, $J=7,92$ Гц, 1 Н), 7,89 (с, 1 Н), 7,22 (д, $J=10,26$ Гц, 1 Н), 5,67 (д, $J=7,92$ Гц, 1 Н), 4,41-4,55 (м, 1 Н), 1,37 (д, $J=6,74$ Гц, 3 Н), 1,12 (с, 9 Н). ЖХ-МС: m/z 345 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

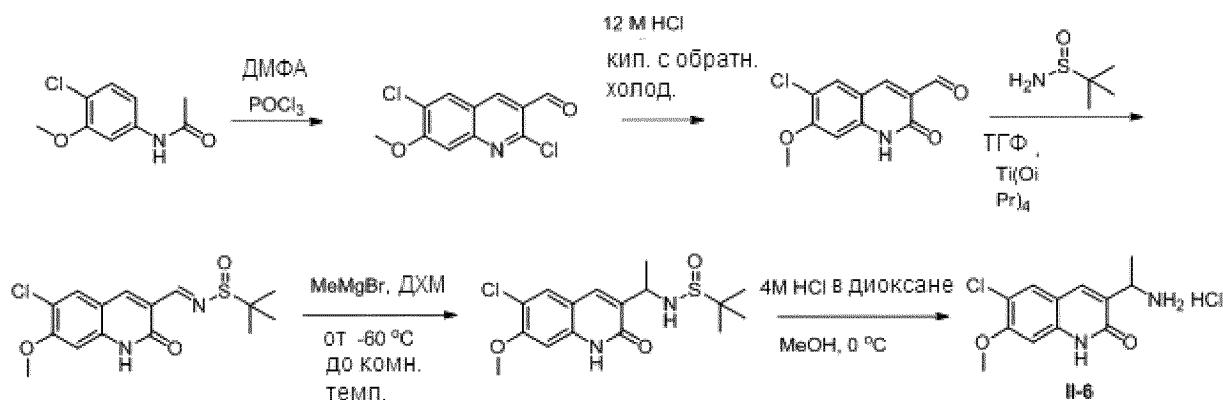
Стадия 4: (R)-3-(1-аминоэтил)-6-хлор-7-фторхинолин-2(1H)-он гидрохлорид (II-5)



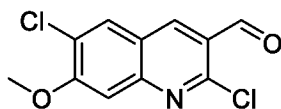
Раствор (R)-N-((R)-1-(6-хлор-7-фтор-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (773 мг, 2,242 ммоль) в MeOH (20 мл) охладил на ледяной бане и по каплям обрабатывали 4М HCl в диоксане (12 мл), в течение которых материал перешел в раствор. Реакционную смесь перемешивали 25 минут, в течение которых образовался осадок. Растворители выпарили при пониженном давлении при комнатной температуре. Остаток растерли с этилового эфира (50 мл), затем твердое вещество собрали на воронке Хирша и промыли дополнительным количеством этилового эфира (50 мл) с получением (R)-3-(1-аминоэтил)-6-хлор-7-фторхинолин-2(1H)-он гидрохлорида (613,5 мг, 2,214 ммоль, выход 99%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4): δ м.д. 7,99 (с, 1 Н), 7,90 (д, $J=7,62$ Гц, 1 Н), 7,22 (д,

$J=9,67$ Гц, 1 Н), $4,51$ (к, $J=6,64$ Гц, 1 Н), $1,66$ (д, $J=7,04$ Гц, 3 Н). ЖХ-МС: m/z 241 $[M+H]^+$.

Пример 8 - Промежуточное соединение II-6:3-(1-аминоэтил)-6-хлор-7-метоксихинолин-2(1H)-он.

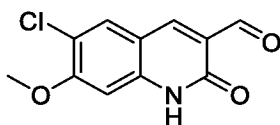


Стадия 1: 2,6-дихлор-7-метоксихинолин-3-карбальдегид



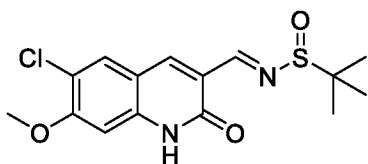
Пробирку закрыли септой и заполнили азотом. С помощью шприца прибавили ДМФА (6,4 мл, 83 ммоль) и затем охладили на ледяной бане. С помощью шприца по каплям прибавили POCl_3 (25 мл, 268 ммоль) (в течение 20 минут). Красный раствор оставили нагреваться до комнатной температуры (в течение 20 минут), затем септу удалили и смесь обработали *N*-(4-хлор-3-метоксифенил)ацетамидом (5 г, 25,05 ммоль). Пробирку герметично закрыли и раствор перемешивали при 80°C в течение ночи. Затем раствор с помощью пипетки прикапали к леду, приводя к образованию желтого осадка. Осадок собрали на воронке Бюхнера, промыли водой (1200 мл) и сушили с получением 5,06 г указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. Данные ЖХ-МС и ^1H ЯМР согласуются со структурой 2,6-дихлор-7-метоксихинолин-3-карбальдегида (5,06 г, 19,76 ммоль, выход 79%). ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ м.д. 10,33 (с, 1 Н), 8,87 (с, 1 Н), 8,47 (с, 1 Н), 7,64 (с, 1 Н), 4,08 (с, 3 Н). ЖХ-МС (Метод 1): m/z 256 $[M+H]^+$.

Стадия-2: 6-хлор-7-метокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбальдегид



2,6-Дихлор-7-метоксихинолин-3-карбальдегид (5,06 г, 19,76 ммоль) нагревали до кипения в концентрированной HCl (12М, 185 мл) в течение ночи. При нагревании материал перешел в раствор и затем в ходе реакции твердое вещество выпало в осадок. Смесь оставили охлаждаться и затем вылили в воду (1500 мл), приводя к образованию дополнительного осадка. Суспензию отфильтровали через воронку Бюхнера, промыли водой (1500 мл) и сушили с получением 4,04 г указанного в заголовке соединения в виде желто-коричневого твердого вещества. Данные ЖХ-МС и ^1H ЯМР согласуются со структурой 6-хлор-7-метокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбальдегида (4,04 г, 17,00 ммоль, выход 86%). ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ м.д. 12,22 (с, 1 H), 10,16-10,18 (м, 1 H), 8,43 (с, 1 H), 8,08 (с, 1 H), 6,95 (с, 1 H), 3,94 (с, 3 H). ЖХ-МС (Метод 1): m/z 238 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

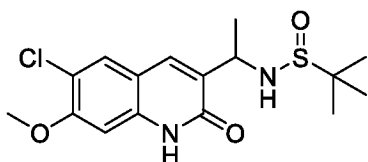
Стадия-3: N-((6-хлор-7-метокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)метилен)-2-метилпропан-2-сульфинамид



Смесь 6-хлор-7-метокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбальдегида (2,00 г, 8,42 ммоль) и 2-метилпропан-2-сульфинамида (1,22 г, 10,07 ммоль) поместили в атмосферу азота. С помощью шприца прибавили ТГФ (20 мл) и изопропоксид титана (IV) ($\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$) (5,0 мл, 17,06 ммоль) и перемешивали полученную суспензию при комнатной температуре в течение ночи. Когда данные ЖХ-МС указали на завершение реакции, реакционную смесь погасили путем прибавления по каплям насыщенного водного NH_4Cl (10 мл). Смесь растерли с EtOAc (450 мл), затем отфильтровали через целит® 545 и дополнительно промыли целит® EtOAc (200 мл). Затем фильтрпрессную лепешку разрушали ультразвуком EtOAc (450 мл) в течение 15 минут, затем отфильтровали через воронку Бюхнера. Два фильтрата смешали, промыли насыщенным водным раствором

хлорида натрия (200 мл), сушили (Na_2SO_4), отфильтровали и выпарили при пониженном давлении с получением 1,01 г указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. Данные ЖХ-МС и ^1H ЯМР согласуются со структурой (*E*)-*N*-((6-хлор-7-метокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)метилден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,01 г, 2,96 ммоль, выход 35,2%). ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ м.д. 12,21 (с, 1 H), 8,74 (с, 1 H), 8,59 (с, 1 H), 8,08 (с, 1 H), 6,97 (с, 1 H), 3,94 (с, 3 H), 1,19 (с, 9 H). ЖХ-МС (Метод 1): m/z 341 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

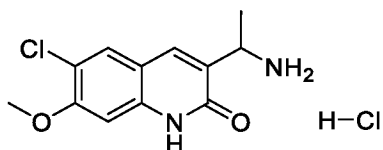
Стадия-4: *N*-(1-(6-хлор-7-метокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид



N-((6-хлор-7-метокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)метилден)-2-метилпропан-2-сульфинамид (265 мг, 0,778 ммоль) поместили в атмосферу азота в 50 мл круглодонную колбу. Прибавили ДХМ (7 мл) и охладили суспензию на бане сухой лед/хлороформ (до около -60°C). По каплям прибавили метилмагнийбромид (MeMgBr) (3М в эфире, 0,80 мл, 2,40 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -60°C в течение нескольких часов, затем оставили нагреваться до комнатной температуры в течение ночи, приводя к образованию оранжевого раствора. Когда данные ЖХ-МС указали на завершение реакции, суспензию охладили на ледяной бане и по каплям обработали водой (3 мл). Полученную смесь разбавили водой (75 мл) и экстрагировали EtOAc (75мл+20 мл). Прибавили силикагель и EtOAc выпарили при пониженном давлении с получением влажной зернистой массы. Прибавили гептан и MeOH и смесь выпарили при пониженном давлении с получением порошка. Материал очистили с помощью колоночной хроматографии на ЖХСД хроматографической системе Biotage® (элюировали от 0 до 4,2% MeOH в ДХМ, с изократическим элюированием пиков). Фракции продукта позволили получить 152,7 мг указанного в заголовке соединения в виде сине-зеленой неустойчивой пены. Данные ЖХ-МС и ^1H ЯМР согласуются со структурой *N*-(1-(6-хлор-7-метокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-

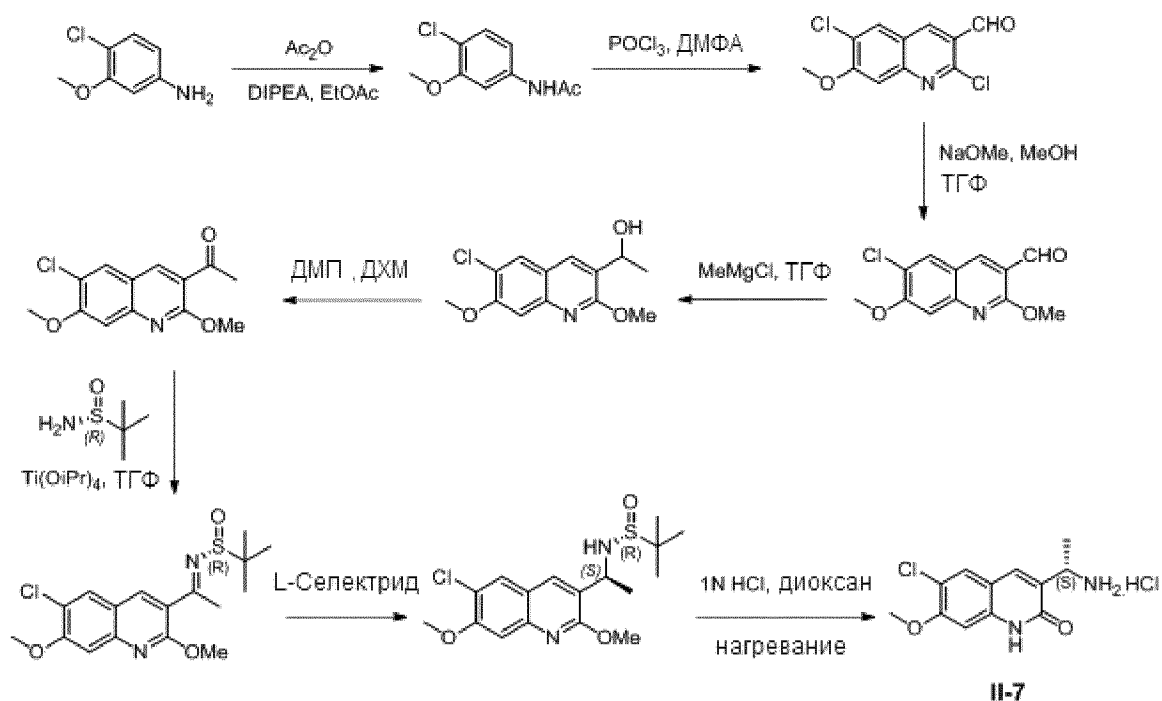
ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (152,7 мг, 0,428 ммоль, выход 55%). ЖХ-МС (Метод 1): m/z 357 $[M+H]^+$.

Стадия-5: **3-(1-аминоэтил)-6-хлор-7-метоксихинолин-2(1H)-он гидрохлорид (II-6)**

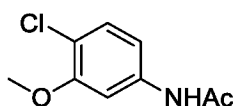


Раствор N-(1-(6-хлор-7-метокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)этил)-2-метил пропан-2-сульфинамида (149,6 мг, 0,419 ммоль) в MeOH (3,8 мл) охладили на ледяной бане и по каплям обрабатывали 4M HCl в 1,4-диоксане (2,2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 25 минут, в течение которых образовалось небольшое количество осадка. Растворители выпарили при пониженном давлении при комнатной температуре. Остаток растерли с 10 мл этилового эфира, затем собрали на воронке Хирша и промыли дополнительным количеством этилового эфира с получением 115,6 мг указанного в заголовке соединения в виде бледно-зеленого твердого вещества. Данные ЖХ-МС и 1H ЯМР согласуются со структурой 3-(1-аминоэтил)-6-хлор-7-метоксихинолин-2(1H)-он гидрохлорида (115,6 мг, 0,400 ммоль, выход 95%). 1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4): δ м.д. 7,95 (с, 1 H), 7,77 (с, 1 H), 6,97 (с, 1 H), 4,51 (к, $J=6,84$ Гц, 1 H), 3,98 (с, 3 H), 1,68 (д, $J=7,04$ Гц, 3 H). ЖХ-МС (Метод 1): m/z 253 $[M+H]^+$.

Пример 9 - Промежуточное соединение II-7: (S)-3-(1-аминоэтил)-6-хлор-7-метоксихинолин-2(1H)-он

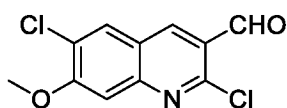


Стадия-1: N-(4-хлор-3-метоксифенил) ацетамид



К раствору 4-хлор-3-метоксианилина (50 г, 317 ммоль) и DIPEA (110 мл, 635 ммоль) в CH_2Cl_2 (700 мл) по каплям прибавили уксусный ангидрид (36 мл, 381 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем реакционную смесь погасили водой (250 мл) и отделили органическую фазу. Водную фазу экстрагировали CH_2Cl_2 (100 мл x 3). Объединенные органические фазы сушили (Na_2SO_4), концентрировали и очистили с помощью флэш-хроматографии с $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ с получением N-(4-хлор-3-метоксифенил)ацетамид (71 г, количественный выход) в виде белого твердого вещества.

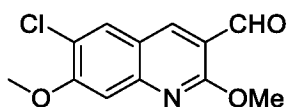
Стадия-2: 2,6-Дихлор-7-метоксихинолин-3-карбальдегид



К POCl_3 (450 г, 274 мл, 2,95 моль) в 2 л колбе по каплям прибавили безводный ДМФА (83,5 г, 89 мл, 14 моль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 20 мин. После того, как при комнатной температуре по порциям прибавили N-(4-хлор-3-метоксифенил)ацетамид (65 г, 327

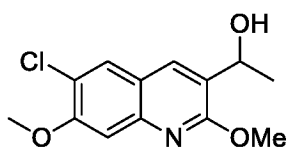
ммоль), смесь нагревали до 90°C в течение ночи. Затем реакционную смесь охладили до комнатной температуры и осторожно погасили водным раствором NaHCO_3 . Полученный осадок отфильтровали, промыли водой (100 мл x 3) и затем сушили в вакуумном сушильном шкафу с получением 60 г указанного в заголовке соединения (73%).

Стадия-3: 6-Хлор-2,7-диметоксихинолин-3-карбальдегид



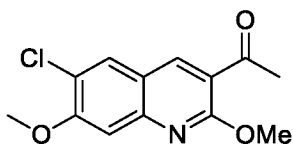
К 2,6-дихлор-7-метоксихинолин-3-карбальдегиду (40 г, 157 ммоль) в MeOH (1 л) и ТГФ (200 мл) по порциям прибавили NaOMe (16,9 г, 314 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь погасили путем прибавления водного раствора NH_4Cl (200 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (200 мл x 3). Объединенные органические фазы сушили (Na_2SO_4), концентрировали и очистили с помощью флэш-хроматографии с гексан/ EtOAc (3:1) с получением желаемого продукта (37,89 г, 96%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия-4: 1-(6-хлор-2,7-диметоксихинолин-3-ил) этанол



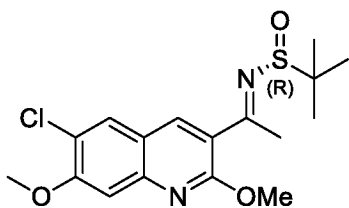
К раствору 6-хлор-2,7-диметоксихинолин-3-карбальдегида (36,74 г, 151 ммоль) в ТГФ (1 л) при -78°C по порциям прибавили раствор MeMgCl в ТГФ (3 М, 75,5 мл, 226 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем погасили водным раствором NH_4Cl (250 мл). Органическую фазу отделили и водную фазу экстрагировали EtOAc (100 мл X 3). Объединенные органические фазы сушили (Na_2SO_4), концентрировали, и очистили с помощью хроматографии на силикагеле с гексан/ EtOAc (3:1) с получением указанного в заголовке соединения (38,06 г, 91%).

Стадия-5: 1-(6-хлор-2,7-диметоксихинолин-3-ил) этанон



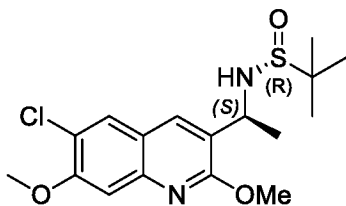
К 1-(6-хлор-2,7-диметоксихинолин-3-ил)этанолу (36,74 г, 137,6 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 л) при 0°C по порциям прибавили ДМП (70,0 г, 165,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, и затем погасили водным раствором NaHCO_3 и $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. После перемешивания в течение 15 мин обе фазы стали прозрачными. Органическую фазу отделили и водную фазу экстрагировали CH_2Cl_2 (100 мл X 2). Объединенные органические фазы сушили (Na_2SO_4), концентрировали и очистили с помощью хроматографии на силикагеле с гексан/ EtOAc (4:1) с получением указанного в заголовке соединения (30,02 г, 80%) в виде белого твердого вещества.

Стадия-6: **(R,E)-N-(1-(6-хлор-2,7-диметоксихинолин-3-ил)этилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид**



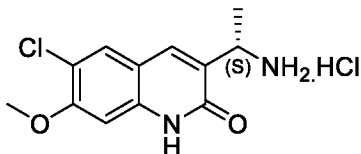
К 1-(6-хлор-2,7-диметоксихинолин-3-ил)этанолу (30,07 г, 113,5 ммоль) в ТГФ/толуол (100 мл/1 л) при комнатной температуре прибавили (R)-2-метилпропан-2-сульфинамид (27,5 г, 227 ммоль) и $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (97 мл, 340,5 ммоль). Реакционную смесь кипятили с насадкой Дина-Старка. После кипячения реакционной смеси с обратным холодильником в течение 4 ч и удаления 300 мл растворителя, реакционную смесь охладили до комнатной температуры. Растворитель удалили в вакууме и к остатку прибавили 200 мл EtOAc, с последующим прибавлением 100 мл насыщенного водного раствора NaHCO_3 . После перемешивания в течение 10 мин реакционную смесь пропустили через слой целита. Фильтрат экстрагировали EtOAc (200 мл x 2), сушили (Na_2SO_4), концентрировали и очистили с помощью хроматографии на силикагеле с гексан/ EtOAc (1:1) с получением указанного в заголовке соединения (34,28 г, 82%).

Стадия-7: (R)-N-((S)-1-(6-хлор-2,7-диметоксихинолин-3-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид



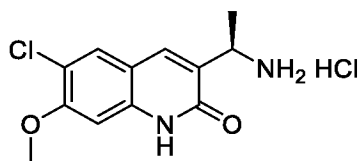
К (R, E)-N-(1-(6-хлор-2,7-диметоксихинолин-3-ил)этилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамиду (34,28 г, 93,15 ммоль) в ТГФ (600 мл) при -78°C по каплям прибавили 1 М L-селектрида (121 мл, 121 ммоль) в ТГФ. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь погасили насыщенным водным NH_4Cl (300 мл) раствором и затем экстрагировали EtOAc (200 мл X 2). Объединенные органические фазы сушили (Na_2SO_4), концентрировали и очистили с помощью хроматографии на силикагеле с гексан/ EtOAc (1:1) с получением указанного в заголовке соединения (29,27 г, 85%).

Стадия-8: (S)-3-(1-аминоэтил)-6-хлор-7-метоксихинолин-2(1H)-он гидрохлоридная соль (II-7).



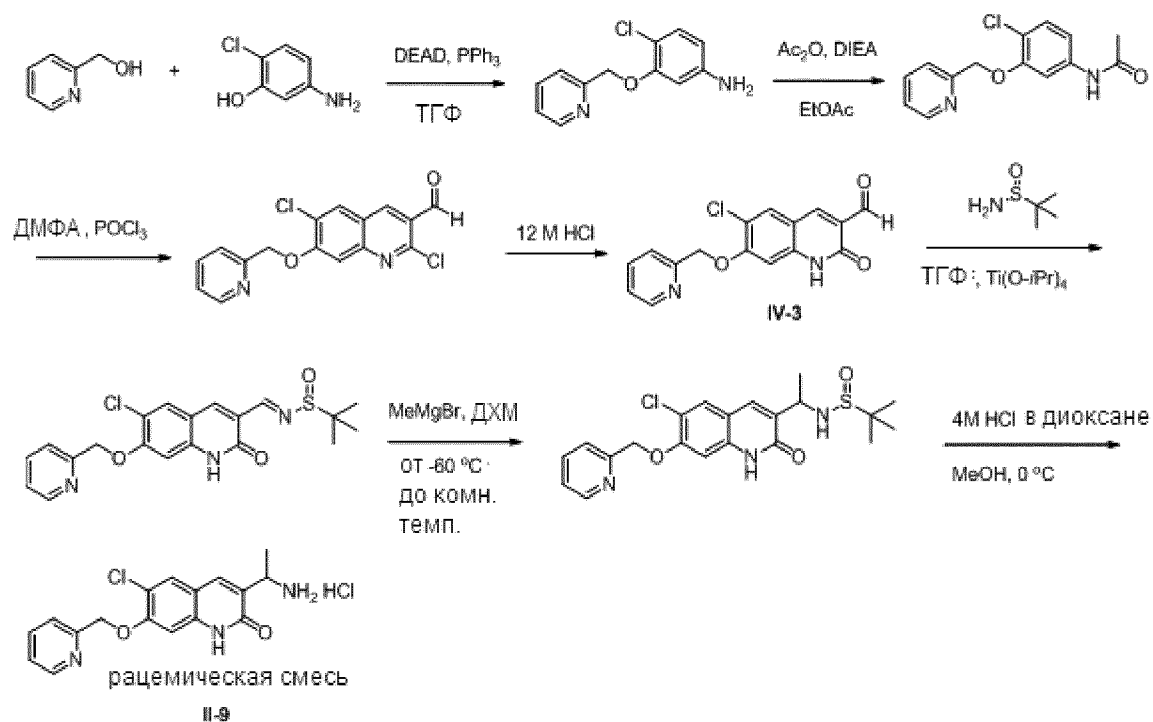
К (R)-N-((S)-1-(6-хлор-2,7-диметоксихинолин-3-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамиду (30,35 г, 82 ммоль) в диоксане (250 мл) при комн. темп. прибавили 2 N HCl (250 мл). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч, охладили до комнатной температуры и удалили растворитель в вакууме. Полученный сырой остаток сушили в вакууме с получением сырого продукта, который дополнительно очистили с помощью растирания с ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{гексан}$) для получения чистого соединения, указанного в заголовке II-7 (17,65 г, 75%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,18 (с, 1H), 8,24 (уш.с., 3H), 7,99 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,02 (с, 1H), 4,41 (м, 1H), 3,91 (с, 3H), 1,52 (д, $J=6,87$ Гц, 3H). ЖХ-МС (Метод 3): Rt 3,48 мин, m/z 253,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 10 - Промежуточное соединение II-8: (R)-3-(1-аминоэтил)-6-хлор-7-метоксихинолин-2(1H)-он

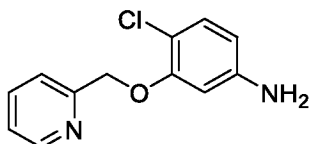


Указанное в заголовке соединение II-8 получили по методике аналогичной, описанной для II-7, кроме использования (S)-2-метилпропан-2-сульфинамида на Стадии-6 (Схема-3). ^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4): δ м.д. 7,92 (с, 1 H), 7,75 (с, 1 H), 6,95 (с, 1 H), 4,48 (к, $J=6,84$ Гц, 1 H), 3,96 (с, 3 H), 1,65 (д, $J=6,74$ Гц, 3 H). ЖХ-МС: m/z 253 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 11 - Промежуточное соединение II-9: 3-(1-аминоэтил)-6-хлор-7-(пиридин-2-илметокси)хинолин-2(1H)-он.



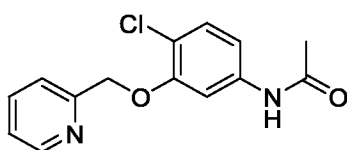
Стадия-1: 4-хлор-3-(пиридин-2-илметокси)анилин



Раствор 5-амино-2-хлорфенола (2,00 г, 13,93 ммоль) пиридин-2-илметанола (1,4 мл, 14,51 ммоль) и трифенилфосфина (4,30 г, 16,39 ммоль) в ТГФ (250 мл) поместили в атмосферу азота и обработали DEAD (2,6 мл, 16,42 ммоль). Раствор перемешивали при

комнатной температуре в течение ночи. Когда данные ЖХ-МС указали на завершение реакции, раствор обработали силикагелем и выпарили при пониженном давлении. Материал очистили с помощью колоночной хроматографии на ЖХСД хроматографической системе Biotage® (используя 340 г силикагелевую колонку, элюировали от 0 до 100% EtOAc в гексане, затем 2,3% MeOH в EtOAc) для получения указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого твердого вещества. Данные ЖХ-МС и ^1H ЯМР согласуются со структурой 4-хлор-3-(пиридин-2-илметокси)анилина (2,29 г, 9,76 ммоль, выход 70,0%) с остаточным трифенилфосфин оксидом. Сырой продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ м.д. 8,55-8,62 (м, 1 Н), 7,86 (ддд, $J=7,77, 7,77, 1,76$ Гц, 1 Н), 7,52 (д, $J=7,92$ Гц, 1 Н), 7,35 (дд, $J=6,89, 5,42$ Гц, 1 Н), 7,02 (д, $J=8,50$ Гц, 1 Н), 6,37 (д, $J=2,35$ Гц, 1 Н), 6,15 (дд, $J=8,50, 2,35$ Гц, 1 Н), 5,28 (с, 2 Н), 5,14 (с, 2 Н). ЖХ-МС (Метод 1,): m/z 235 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

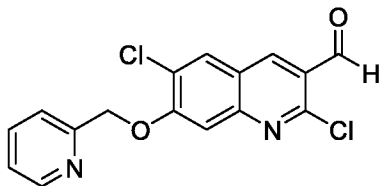
Стадия-2: N-(4-хлор-3-(пиридин-2-илметокси)фенил)ацетамид.



Раствор 4-хлор-3-(пиридин-2-илметокси)анилина (5,22 г, 22,24 ммоль) и DIEA (4,30 мл, 24,62 ммоль) в EtOAc (125 мл) обработали Ac_2O (2,30 мл, 24,38 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего образовался густой белый осадок. EtOAc (300 мл) прибавили и смесь встряхивали до тех пор, пока большая часть осадка растворилась. Затем органическую фазу промыли водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия (125 мл каждый), сушили (Na_2SO_4) и отфильтровали. Прибавили силикагель и выпарили смесь при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на ЖХСД хроматографической системе Biotage® (используя 100 г силикагелевую колонку, элюировали от 0 до 5% MeOH в ДХМ) с получением 3,23 г указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Данные ЖХ-МС и ^1H ЯМР согласуются со структурой N-(4-хлор-3-(пиридин-2-

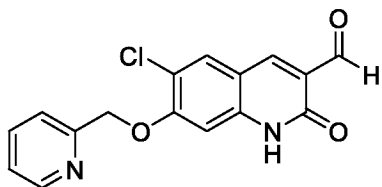
илметокси)фенил)ацетамида (3,23 г, 11,67 ммоль, выход 52,5%). ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ м.д. 10,06 (с, 1 Н), 8,56–8,62 (м, 1 Н), 7,87 (ддд, $J=7,80, 7,80, 1,80$ Гц, 1 Н), 7,53 (д, $J=7,62$ Гц, 1 Н), 7,49 (д, $J=2,05$ Гц, 1 Н), 7,33–7,40 (м, 2 Н), 7,22 (дд, $J=8,65, 2,20$ Гц, 1 Н), 5,21 (с, 2 Н), 2,02 (с, 3 Н). ЖХ-МС (Метод 1): m/z 277 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия-3: **2,6-дихлор-7-(пиридин-2-илметокси)хинолин-3-карбальдегид**



Пробирку закрыли септой и заполнили азотом. С помощью шприца прибавили ДМФА (2,9 мл, 37,5 ммоль) и затем охладили на ледяной бане. С помощью шприца по каплям прибавляли POCl_3 (11,4 мл, 122 ммоль) (в течение 20 минут). Раствор оставили нагреваться до комнатной температуры (в течение 15 минут) и септу удалили. Смесь обработали *N*-(4-хлор-3-(пиридин-2-илметокси)фенил)ацетамидом (3,16 г, 11,42 ммоль). Пробирку снова герметично закрыли и раствор перемешивали при 80°C в течение ночи. Затем раствор с помощью пипетки прикапали к льду, приводя к образованию желтого осадка. Осадок собрали на воронке Бюхнера, промыли водой (500 мл) и сушили с получением 2,88 г указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. Данные ЖХ-МС и ^1H ЯМР согласуются со структурой 2,6-дихлор-7-(пиридин-2-илметокси)хинолин-3-карбальдегида (2,88 г, 8,64 ммоль, выход 76%). ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ м.д. 10,34 (с, 1 Н), 8,89 (с, 1 Н), 8,66 (br д, $J=4,10$ Гц, 1 Н), 8,52 (с, 1 Н), 7,92–8,01 (м, 1 Н), 7,75 (с, 1 Н), 7,69 (уш д, $J=7,62$ Гц, 1 Н), 7,41–7,50 (м, 1 Н), 5,55 (с, 2 Н). ЖХ-МС (Метод 1): m/z 333 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

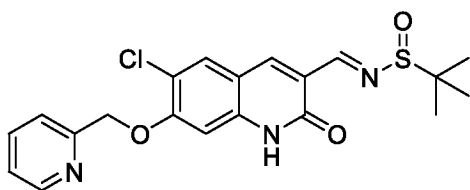
Стадия-4: **6-хлор-2-оксо-7-(пиридин-2-илметокси)-1,2-дигидрохинолин-3-карбальдегид IV-3**



Раствор 2,6-дихлор-7-(пиридин-2-илметокси)хинолин-3-карбальдегида (2,88 г, 8,64 ммоль) в концентрированной HCl (81 мл) перемешивали при кипячении с обратным холодильником (температура бани 100°C) в течение одного дня, в течение которого раствор окрасился в оранжевый цвет. Раствор разбавили водой (900 мл), приводя к образованию желтого осадка. Осадок собрали на воронке Бюхнера, промыли водой (750 мл) и сушили в вакууме при 60°C с получением 2,27 г указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. Данные ЖХ-МС и ^1H ЯМР согласуются со структурой

6-хлор-2-оксо-7-(пиридин-2-илметокси)-1,2-дигидрохинолин-3-карбальдегида **IV-3** (2,27 г, 7,21 ммоль, выход 83%). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6): δ м.д. 12,20 (с, 1 H), 10,16-10,19 (м, 1 H), 8,60-8,64 (м, 1 H), 8,44 (с, 1 H), 8,14 (с, 1 H), 7,90 (ддд, $J=7,60, 7,60, 1,80$ Гц, 1 H), 7,57 (д, $J=7,62$ Гц, 1 H), 7,36-7,43 (м, 1 H), 7,05 (с, 1 H), 5,37 (с, 2 H). ЖХ-МС (Метод 1): m/z 315 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

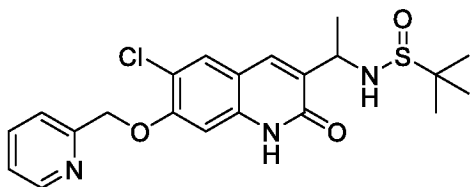
Стадия-5: **(E)-N-((6-хлор-2-оксо-7-(пиридин-2-илметокси)-1,2-дигидрохинолин-3-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид**



Смесь 6-хлор-2-оксо-7-(пиридин-2-илметокси)-1,2-дигидрохинолин-3-карбальдегида (2,27 г, 7,21 ммоль) и 2-метилпропан-2-сульфинамида (1,05 г, 8,66 ммоль) поместили в атмосфере азота в 25 мл круглодонную колбу. С помощью шприца прибавили ТГФ (9 мл) и изопропоксид титана (IV) ($\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$) (4,3 мл, 14,68 ммоль) и перемешивали суспензию при комнатной температуре в течение одного дня. Когда данные ЖХ-МС указали на завершение реакции, материал растерли с EtOAc (400 мл), затем отфильтровали через целит® 545 и фильтрпрессную лепешку промыли

EtOAc (100 мл). Фильтрпрессную лепешку обрабатывали разрушали ультразвуком в EtOAc (400 мл) в течение пятнадцати минут и затем отфильтровывали через воронку Бюхнера. Два фильтрата смешали и промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия (250 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (200 мл+100 мл). Три объединенные органические фазы сушили (Na₂SO₄), отфильтровывали и выпарили при пониженном давлении с получением 1,44 г указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. Данные ЖХ-МС и ¹H ЯМР согласуются со структурой (E)-N-((6-хлор-2-оксо-7-(пиридин-2-илметокси)-1,2-дигидрохинолин-3-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,44 г, 3,45 ммоль, выход 47,8%). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 12,20 (с, 1 H), 8,74 (с, 1 H), 8,62 (д, J=4,10 Гц, 1 H), 8,60 (с, 1 H), 8,13 (с, 1 H), 7,90 (ddd, J=7,80, 7,80, 1,80 Гц, 1 H), 7,58 (д, J=7,92 Гц, 1 H), 7,40 (дд, J=7,18, 4,54 Гц, 1 H), 7,06 (с, 1 H), 5,36 (с, 2 H), 1,19 (с, 9 H). ЖХ-МС (Метод 1): m/z 418 [M+H]⁺.

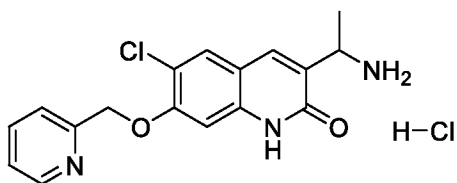
Стадия-6: N-(1-(6-хлор-2-оксо-7-(пиридин-2-илметокси)-1,2-дигидрохинолин-3-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид



(E)-N-((6-хлор-2-оксо-7-(пиридин-2-илметокси)-1,2-дигидрохинолин-3-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (1,44 г, 3,45 ммоль) поместили в 250 мл круглодонную колбу в атмосфере азота. ДХМ (27 мл) прибавили и суспензию охладил на бане сухой лед/хлороформ (до около -60 °C). По каплям прибавили метилмагнийбромид (MeMgBr) (3М в эфире, 3,50 мл, 10,50 ммоль). Охлаждающую баню оставили нагреваться до комнатной температуры в течение ночи, приводя к образованию оранжевой суспензии. Когда ЖХ-МС указал на завершение реакции, суспензию охладил на ледяной бане и по каплям обработали водой (10 мл), приведшей к эмульсификации. Эмульсию разбавили EtOAc (400 мл) и промыли водой (400 мл). К органической фазе прибавили силикагель и выпарили растворитель при пониженном давлении. Материал очистили

с помощью колоночной хроматографии на хроматографической системе ЖХСД Biotage® (элюировали от 0 до 6% MeOH в ДХМ с изократическим элюированием пиков) с получением 1,17 г указанного в заголовке соединения в виде желтой неустойчивой пены. Данные ЖХ-МС и ^1H ЯМР согласуются со структурой *N*-(1-(6-хлор-2-оксо-7-(пиридин-2-илметокси)-1,2-дигидрохинолин-3-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,17 г, 2,70 ммоль, выход 78%). ЯМР указал на наличие смеси диастереомеров. ЖХ-МС (Метод 1): m/z 434 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

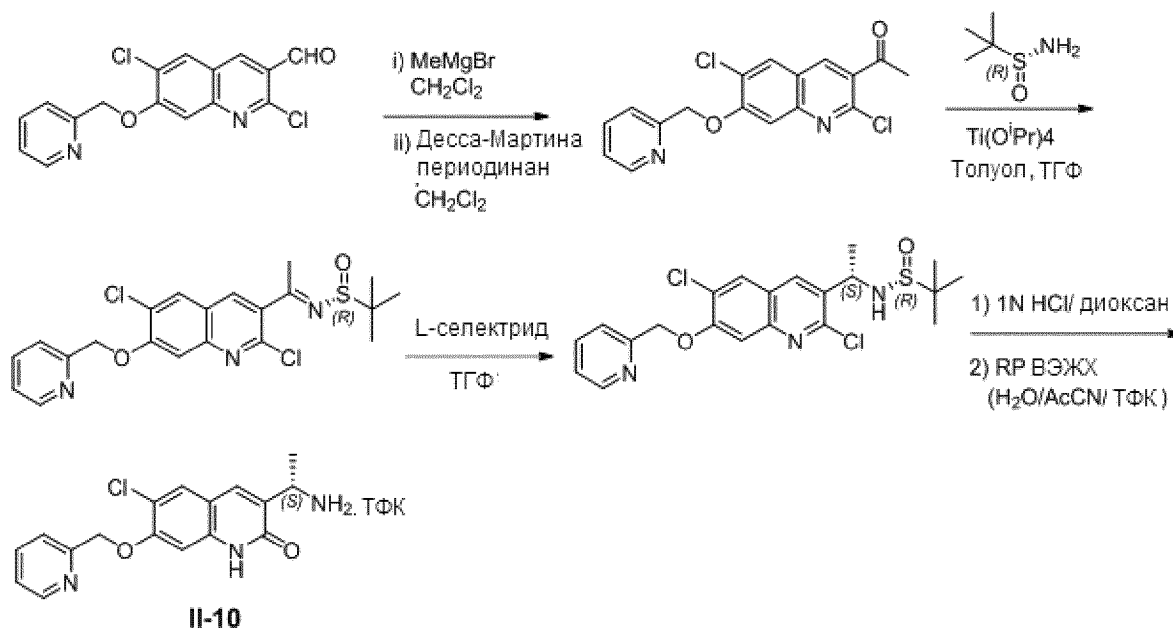
Стадия-7: **3-(1-аминоэтил)-6-хлор-7-(пиридин-2-илметокси)хинолин-2(1H)-он гидрохлорид (II-9)**



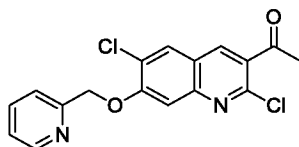
Раствор *N*-(1-(6-хлор-2-оксо-7-(пиридин-2-илметокси)-1,2-дигидрохинолин-3-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (167,3 мг, 0,386 ммоль) в MeOH (3,5 мл) охладил на ледяной бане и по каплям обрабатывали 4М HCl в 1,4-диоксане (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут и через пять минут начал образовываться осадок. Растворители выпарили при пониженном давлении при комнатной температуре. Остаток растерли с 10 мл этиловым эфиром, собрали на воронке Хирша и промыли дополнительным количеством этилового эфира для получения 145,8 мг указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. Данные ЖХ-МС и ^1H ЯМР согласуются со структурой

3-(1-аминоэтил)-6-хлор-7-(пиридин-2-илметокси)хинолин-2(1H)-он гидрохлорида (145,8 мг, 0,398 ммоль, выход 103%). ^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4): δ м.д. 8,91-8,95 (м, 1 Н), 8,68 (ддд, $J=7,90, 7,90, 1,50$ Гц, 1 Н), 8,29 (д, $J=7,62$ Гц, 1 Н), 8,04-8,11 (м, 1 Н), 8,00 (с, 1 Н), 7,90 (с, 1 Н), 7,17 (с, 1 Н), 5,66 (с, 2 Н), 4,53 (к, $J=6,84$ Гц, 1 Н), 1,69 (д, $J=6,74$ Гц, 3 Н). ЖХ-МС (Метод 1): m/z 352 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Пример 12 - Промежуточное соединение II-10: (S)-3-(1-аминоэтил)-6-хлор-7-(пиридин-2-илметокси)хинолин-2(1H)-он



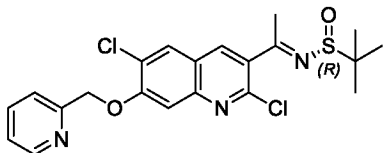
Стадия-1: **1-(2,6-Дихлор-7-(пиридин-2-илметокси)хинолин-3-ил)этанон.**



К раствору 2,6-дихлор-7-(пиридин-2-илметокси)хинолин-3-карбальдегида (1,0 г, 3,0 ммоль) (получили по методике аналогичной описанной для стадии-1-3, проиллюстрированной на Схеме-4) в CH_2Cl_2 (40 мл) по каплям прибавили метилмагнийбромид (MeMgBr) (3 М раствор в диэтиловом эфире, 1,5 мл, 4,50 ммоль) при 0 °С. Полученную смесь затем перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1,5 часов. После завершения реакции смесь медленно погасили водой (3 мл) и экстрагировали CH_2Cl_2 (50 мл). Органическую фазу отделили и сушили над безводным Na_2SO_4 . Растворители выпарили досуха. Полученный остаток растворили в CH_2Cl_2 (25 мл) и обработали периодином Десса-Мартина (2,54 г, 6,00 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Смесь затем погасили водным совместным раствором 20% NaHCO_3 и 20% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10 мл) и перемешивали в течение 5 минут при комнатной температуре. Раствор экстрагировали CH_2Cl_2 (40 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , отфильтровали и выпарили. Полученный остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на хроматографической системе

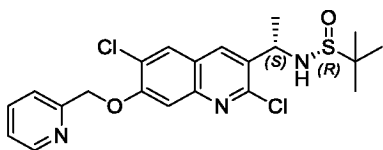
ISCO® (SiO₂ колонка:элюировали CH₂Cl₂ /MeOH от 0 до 10%) с получением указанного в заголовке соединения (800 мг, 79%).

Стадия-2: **(R,E)-N-(1-(2,6-дихлор-7-(пиридин-2-илметокси)хинолин-3-ил)этилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид**



К смеси 1-(2,6-дихлор-7-(пиридин-2-илметокси)хинолин-3-ил)этанона (2,18 г, 6,56 ммоль) и (R)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,19 г, 9,84 ммоль) в ТГФ:Толуол (40 мл:180 мл) прибавили изопропоксид титана (IV) (Ti(OⁱPr)₄) (3,96 мл, 13,30 ммоль). Полученную смесь кипятили с насадкой Дина-Старка в течение 7 часов. Смесь затем охладили до комнатной температуры, погасили водой и разбавили EtOAc (300 мл). Органическую фазу промыли водой (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, отфильтровали и выпарили досуха. Полученный остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на хроматографической системе ISCO® (SiO₂ колонка:элюировали Hex/EtOAc от 0 до 100%) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (1,4 г, выход 50%). Также выделили обратно исходный кетон (250 мг, выход 11%).

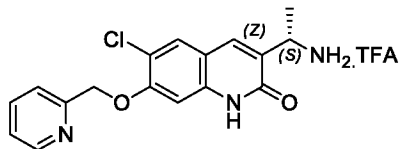
Стадия-3: **(R)-N-((S)-1-(2,6-дихлор-7-(пиридин-2-илметокси)хинолин-3-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид.**



К раствору (R,E)-N-(1-(2,6-дихлор-7-(пиридин-2-илметокси)хинолин-3-ил)этилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (900 мг, 1,99 ммоль) в ТГФ (25 мл) при от -40 до -50°C по каплям прибавили L-селектрид (1M в ТГФ, 1,98 мл, 2,59 ммоль). Полученную смесь перемешивали при от -40 до -50°C в течение 2 часов. После завершения реакции смесь погасили льдом при -50 °C, экстрагировали EtOAc (100 мл), сушили и выпарили. Полученный остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на хроматографической системе ISCO® (SiO₂ колонка:Hex/EtOAc от 0 до

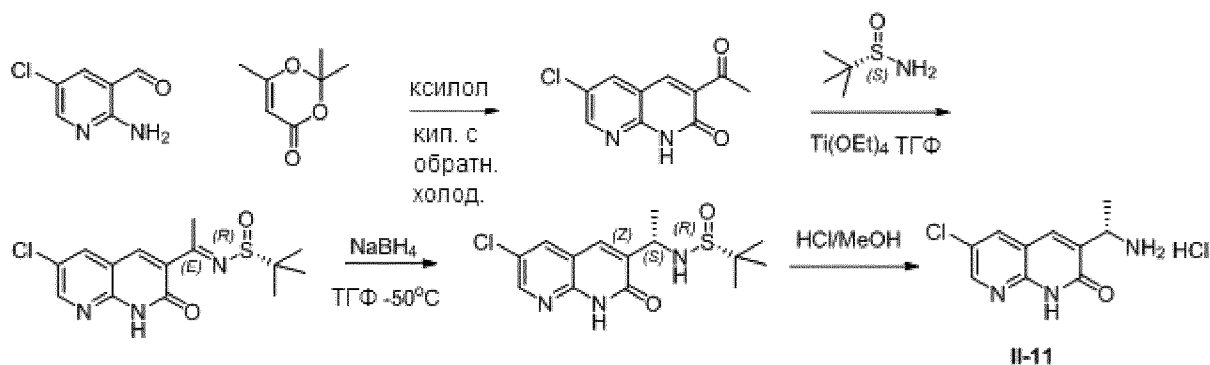
100%) с последующим растиранием в гексан-метиленхлорид с получением указанного в заголовке соединения (266 мг, выход 30%).

Стадия-4: (S)-3-(1-Аминоэтил)-6-хлор-7-(пиридин-2-илметокси)хинолин-2(1H)-она ТФК соль (II-10).

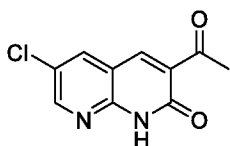


К смеси (R)-N-((S)-1-(2,6-дихлор-7-(пиридин-2-илметокси)хинолин-3-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,1 г, 2,43 ммоль) в 1,4-диоксане (6,6 мл), прибавили водную 1N HCl (6,6 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь нагревали до 120°C в течение ночи. После того, как на ТСХ и МС наблюдали завершение реакции, растворители удалили на роторном испарителе и лиофилизировали с получением желтого твердого вещества. Сырое твердое вещество очистили с помощью обращенно-фазной хроматографии на хроматографической системе ISCO® (колонка C18:элюировали H₂O/MeCN/0,1% CF₃CO₂H от 0 до 100%) и фракции контролировали с помощью ЖХ-МС. Чистые фракции смешали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения **II-10** (920 мг, выход 86%) в виде соли ТФК.¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 12,17 (уш.с., 1 H), 8,62 (д, J=4,95 Гц, 1 H), 8,09 (уш.с., 2 H), 7,96-7,85 (м, 3 H), 7,59 (д, J=7,9 Гц, 1 H), 7,42-7,37 (м, 1 H), 7,08 (д, J=2,5 Гц, 1 H), 5,33 (с, 2 H), 4,39-4,38 (м, 1 H), 1,51 (д, J=6,8 Гц, 3 H). ЖХ-МС (метод 3): Rt 3,3 мин, m/z 329,1 [M+H]⁺.

Пример 13 -- Промежуточное соединение II-11: (S)-3-(1-аминоэтил)-6-хлор-1,8-нафтиридин-2(1H)-он.

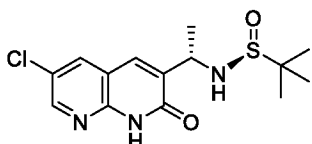


Стадия-1: 3-ацетил-6-хлор-1,8-нафтиридин-2(1H)-он.



Смесь 2-амино-5-хлорникотинальдегида (1 г, 6,39 ммоль) и 2,2,6-триметил-4Н-1,3-диоксин-4-она (1,362 г, 9,58 ммоль) в ксилоле (10 мл) нагревали до кипения в течение 3 часов, затем охладили до комнатной температуры, отфильтровали и дважды промыли ксилолом с получением 914 мг 3-ацетил-6-хлор-1,8-нафтиридин-2(1H)-она (выход 64,3%). ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,68 (уш, 1 H), 8,63 (с, 1 H), 8,49 (с, 1 H), 8,39 (с, 1 H), 2,48 (с, 3 H). ЖХ-МС (Метод 1): R_t 1,60 мин, m/z 223,03 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

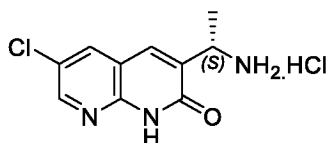
Стадия-2: (S)-N-((S)-1-(2,6-дихлорхинолин-3-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид.



Смесь тетраэтоксититана (512 мг, 2,25 ммоль), (R)-2-метилпропан-2-сульфинамида (163 мг, 1,35 ммоль) и 3-ацетил-6-хлор-1,8-нафтиридин-2(1H)-она (200 мг, 0,898 ммоль) в ТГФ (15 мл) нагревали до 80°C в течение ночи, затем охладили до комнатной температуры. К данной смеси прибавили NaBH_4 (170 мг, 4,49 ммоль) и оставили смесь в течение ночи медленно нагреваться до комнатной температуры. Затем прибавили MeOH для погашения любого избытка NaBH_4 с последующим прибавлением воды. Смесь отфильтровали для удаления твердых веществ, затем дважды экстрагировали EtOAc, сушили над Na_2SO_4 , и концентрировали.

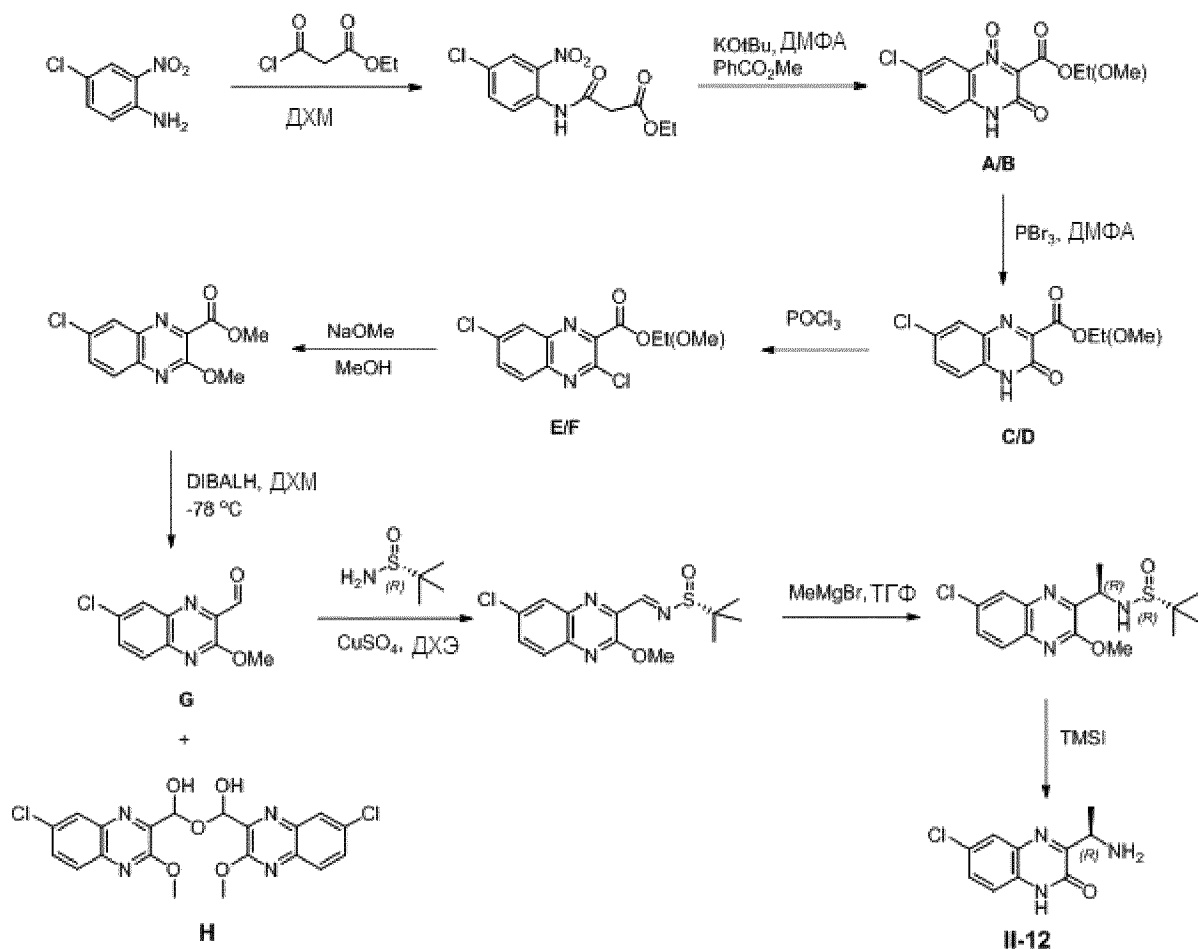
Остаток очистили на хроматографической системе Biotage®, используя колонку с 25 г SiO₂, которую элюировали градиентом (вначале от 20% до 100% EtOAc /Гексан, затем 0-5% MeOH/ДХМ) с получением (S)-N-((S)-1-(2,6-дихлорхинолин-3-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (123 мг, выход 42%). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 8,40 (с, 1 H), 7,74 (с, 1 H), 7,75 (с, 1 H), 7,24 (с, 1 H), 5,24 (д, J=9,45 Гц, 1 H), 4,42 (м, 3 H), 1,54 (д, J=6,93 Гц, 3 H), 1,20 (с, 9H). ЖХ-МС (Метод 1): Rt 2,07 мин, m/z 328,98 [M+H]⁺.

Стадия-3: (S)-3-(1-аминоэтил)-6-хлор-1,8-нафтиридин-2(1H)-он (II-11).

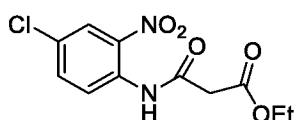


К раствору ((S)-N-((S)-1-(6-хлор-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (123 мг, 0,375 ммоль) в MeOH (5 мл) прибавили HCl (2 мл, 8,00 ммоль, 4M в 1,4-диоксане). Смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К данной смеси прибавили 6 мл этилового эфира и полученный осадок отфильтровали, промыли этиловым эфиром (2 х), сушили и концентрировали с получением (S)-3-(1-аминоэтил)-6-хлор-1,8-нафтиридин-2(1H)-она, HCl (96 мг, выход 98%). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 12,75 (уш.с., 1 H), 8,60-8,35 (с, 1 H), 8,26 (уш, 1 H) 8,07 (с, 1 H), 4,40-4,50 (м, 1 H), 1,51 (д, J=6,78 Гц, 3 H). ЖХ-МС (Метод 1): Rt 0,87 мин, m/z 224,99 [M+H]⁺.

Пример 14 - Промежуточное соединение II-12: (R)-3-(1-аминоэтил)-6-хлорхиноксалин-2(1H)-он

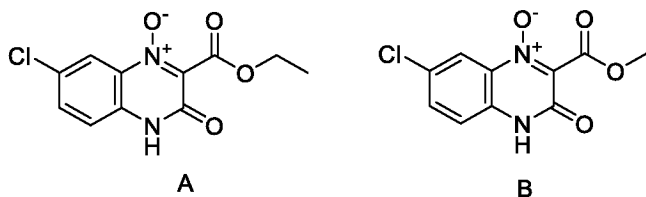


Стадия-1: **Этил-3-((4-хлор-2-нитрофенил)амино)-3-оксопропаноат.**



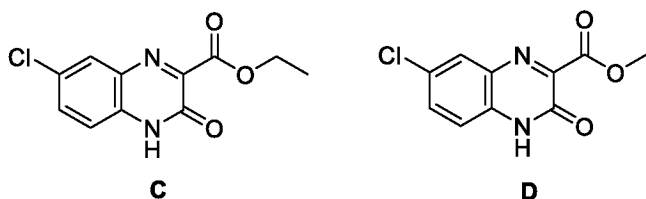
К раствору 4-хлор-2-нитроанилина (42,3 г, 245 ммоль) в CH₂Cl₂ (1 л) по каплям прибавили этил-3-хлор-3-оксопропаноат (48 г, 319 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удалили в вакууме и полученный остаток растворили в минимальном количестве МТБЭ (200 мл) и гексана (800 мл), который медленно прибавили. Любой продукт, который выпал в осадок из раствора, отфильтровали и фильтрат концентрировали и очистили с помощью колоночной хроматографии на хроматографической системе ISCO® с градиентным элюированием гексан/этилацетат с получением дополнительного количества желаемого продукта. Указанное в заголовке соединение получили с выходом 98% (69,85 г).

Стадия-2: 7-Хлор-2-(этоксикарбонил)-3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин 1-оксид (А) и 7-Хлор-2-(метоксикарбонил)-3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин 1-оксид (В).



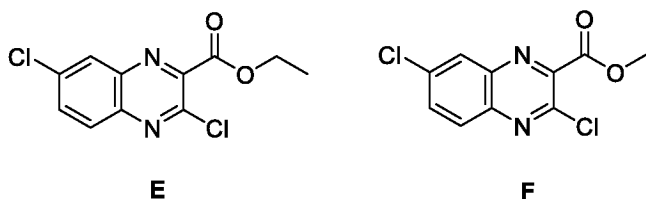
К раствору этил-3-((4-хлор-2-нитрофенил)амино)-3-оксопропаноата (68 г, 238 ммоль) и метилбензоата (150 мл) в безводном ДМФА (500 мл) при 0°C по каплям прибавили KO^tBu (1М раствор в ТГФ, 500 мл, 500 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 4 часов и затем погасили насыщенным водным раствором NH₄Cl. Смесь экстрагировали CH₂Cl₂ (300 мл x 3). Объединенные органические фазы сушили (Na₂SO₄), концентрировали и очистили с помощью SiO₂ флэш-хроматографии и элюировали CH₂Cl₂/MeOH с получением смеси **А/В** (42,54 г, выход 67%, **А/В** соотношение 1:2) в виде твердого вещества. Данную смесь использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3: Этил-7-хлор-3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-2-карбоксилат (D) и метил-7-хлор-3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-2-карбоксилат (C).



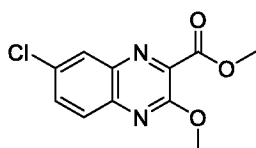
К смеси соединений **А** и **В** (42,54 г, 159 ммоль) в ДМФА (200 мл) по каплям прибавили PBr₃ (85,9 г, 318 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов и затем погасили ледяной водой и экстрагировали CH₂Cl₂ (200 мл x 3). Объединенные органические фазы сушили (Na₂SO₄), концентрировали и очистили с помощью флэш-хроматографии, используя в качестве элюента CH₂Cl₂/MeOH (9:1), с получением **С/Д** (36,6 г, выход 91%) в виде твердого вещества. Данную смесь использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия-4: Этил-3,7-дихлорхиноксалин-2-карбоксилат (Е) и метил-3,7-дихлорхиноксалин-2-карбоксилат (F).



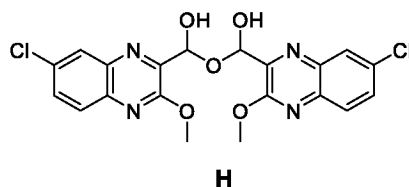
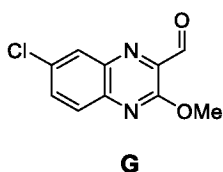
К смеси соединений **C/D** (36,6 г, 145 ммоль) в 1 л колбе в виде одной порции прибавили POCl_3 (150 мл) и кипятили полученную смесь с обратным холодильником в течение 3 часов. Затем смесь охладили до комнатной температуры и осторожно погасили водным раствором NaHCO_3 . Смесь экстрагировали CH_2Cl_2 (200 мл x 3). Объединенную органическую фазу сушили (Na_2SO_4), концентрировали и очистили с помощью SiO_2 флэш-хроматографии, используя в качестве элюента гексан/этилацетат (9:1) с получением **E/F** (23,7 г, выход 61%) в виде твердого вещества. Данную смесь использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия-5: Метил-7-хлор-3-метоксихиноксалин-2-карбоксилат.



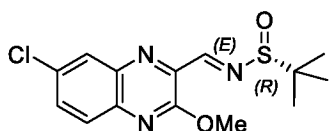
К смеси соединений **E/F** (22,11 г, 81,9 ммоль) в ТГФ/МеОН (9:1, 300 мл) по каплям прибавили NaOMe (0,5 М, 360 мл) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов и погасили твердым NH_4Cl (20 г). Растворитель удалили в вакууме и прибавили воду (200 мл). Смесь экстрагировали CH_2Cl_2 (150 мл x 3) и объединенные органические фазы сушили (Na_2SO_4), концентрировали и очистили с помощью SiO_2 флэш-хроматографии, используя в качестве элюента гексан/этилацетат (9:1) с получением указанного в заголовке соединения (19,1 г, выход 88%) в виде твердого вещества.

Стадия-6: 7-Хлор-3-метоксихиноксалин-2-карбальдегид (G) и оксибис ((7-хлор-3-метоксихиноксалин-2-ил)метанол) (H).



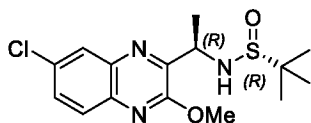
К метил 7-хлор-3-метоксихиноксалин-2-карбоксилату (5,3 г, 20 ммоль) в CH_2Cl_2 (250 мл) по каплям прибавили диизобутилалюминийгидрид (1 М, 30 мл) при -78°C . Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 3 часов и затем погасили MeOH (при -78°C , 20 мл). После перемешивания в течение 0,5 часов, смесь нагрели до комнатной температуры и прибавили водный раствор L-тартрата калия-натрия (100 мл). Затем органическую фазу отделили и водную фазу экстрагировали CH_2Cl_2 (50 мл x 3). Объединенные органические фазы сушили (Na_2SO_4), концентрировали и очистили с помощью SiO_2 флэш-хроматографии, используя в качестве элюента гексан/этилацетат (1:1), с получением **G** (1,02 г, выход 23%) и **H** (2,24 г, выход 50%). Структура **H** установлена на основании данных МС и ^1H ЯМР.

Стадия-7: **(R,E)-N-((7-хлор-3-метоксихиноксалин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид.**



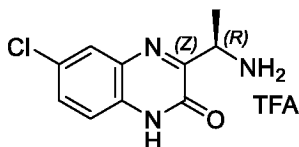
К соединению **H** (2,24 г, 5,1 ммоль) в ДХЭ (300 мл) при комнатной температуре прибавили (R)-2-метилпропан-2-сульфинамид (2,44 г, 20,1 ммоль) и CuSO_4 (4,85 г, 30,3 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 4 часов. Затем реакционную смесь охладили до комнатной температуры и погасили 50 мл насыщенного водного раствора NaHCO_3 . После перемешивания в течение 10 минут, реакционную смесь отфильтровали через слой целита®. Фильтрат экстрагировали CH_2Cl_2 (50 мл x 3), сушили (Na_2SO_4), концентрировали и очистили с помощью колоночной хроматографии на хроматографической системе ISCO° , используя в качестве элюента гексан/этилацетат с получением указанного в заголовке соединения (2,21 г, выход 67%).

Стадия-8: (R)-N-((R)-1-(7-хлор-3-метоксихиноксалин-2-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид.



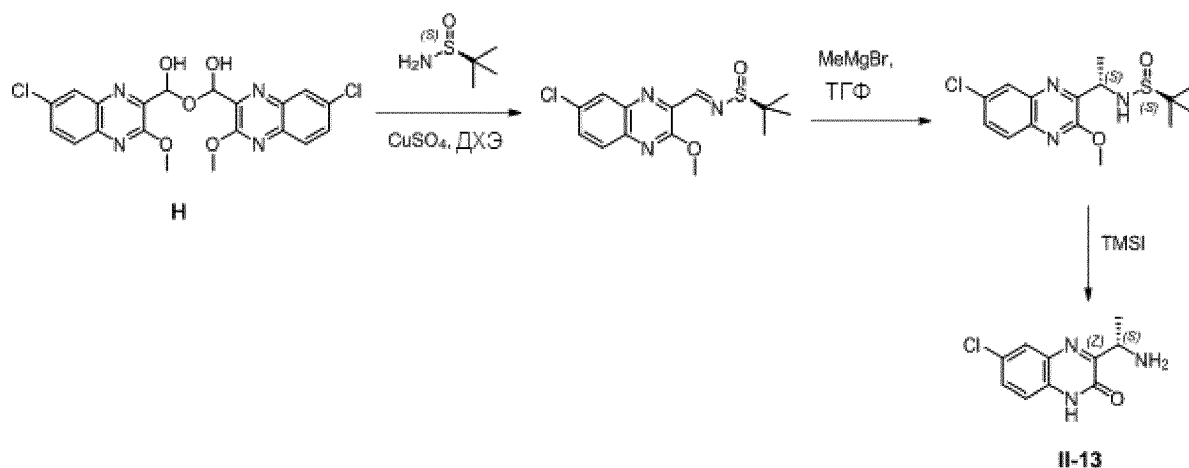
К (R, E)-N-((7-хлор-3-метоксихиноксалин-2-ил)метилен)-2-метилпропан-2-сульфинамиду (2,21 г, 6,8 ммоль) в CH_2Cl_2 (150 мл) по каплям прибавили метилмагнийхлорид (MeMgCl) (3М в ТГФ, 3,4 мл) при -78°C . Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 2 часов и затем погасили водным раствором NH_4Cl (20 мл). После перемешивания в течение 10 минут органическую фазу отделили и водную фазу экстрагировали CH_2Cl_2 (25 мл x 3). Объединенные органические фазы сушили (Na_2SO_4), концентрировали и очистили с помощью колоночной хроматографии на ISCO° хроматографической системе, используя в качестве элюента гексан/этилацетат с получением указанного в заголовке соединения (1,18 г, выход 51%).

Стадия-9: (R)-3-(1-аминоэтил)-6-хлорхиноксалин-2(1H)-он (II-12).

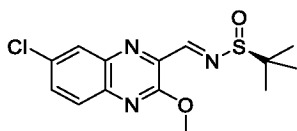


К соединению (R)-N-((R)-1-(7-хлор-3-метоксихиноксалин-2-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,29 г, 3,46 ммоль) в CH_3CN (100 мл) по каплям прибавили иодтриметилсилан (3,46 г, 17,3 ммоль) при 0°C . Затем смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов, охладили до комнатной температуры и погасили MeOH (10 мл). Растворитель удалили в вакууме и остаток очистили с помощью C-18 обращенно-фазной хроматографии на хроматографической системе ISCO° , используя в качестве элюента воду (0,1% ТФК)/ CH_3CN (0,1% ТФК) с получением соединения II-12 (1,22 г, выход 95%) в виде соли ТФК.

Пример 15 - Промежуточное соединение II-13: (S)-3-(1-аминоэтил)-6-хлорхиноксалин-2(1H)-он

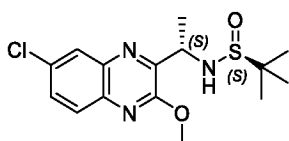


Стадия-1: **(*S,E*)-*N*-((7-хлор-3-метоксихиноксалин-2-ил) метилена) -2-метилпропан-2-сульфинамид.**



К соединению **Н** (2,31 г, 5,2 ммоль) в ДХЭ (300 мл) при комнатной температуре прибавили (*S*)-2-метилпропан-2-сульфинамид (2,52 г, 20,8 ммоль) и CuSO_4 (5,0 г, 31,2 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 4 часов. Затем реакционную смесь охладили до комнатной температуры и погасили 50 мл насыщенного водного раствора NaHCO_3 . После перемешивания в течение 10 минут смесь отфильтровали через слой целита®. Фильтрат экстрагировали CH_2Cl_2 (50 мл X 3), сушили (Na_2SO_4), концентрировали и очистили с помощью колоночной хроматографии на хроматографической системе $\text{ISCO}^{\text{®}}$, используя в качестве элюента гексан/этилацетат с получением указанного в заголовке соединения (2,62 г, выход 78%).

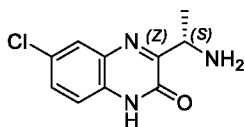
Стадия-2: **(*S*)-*N*-((*S*)-1-(7-хлор-3-метоксихиноксалин-2-ил) этил) -2-метилпропан-2-сульфинамид.**



К соединению (*S,E*)-*N*-((7-хлор-3-метоксихиноксалин-2-ил) метилена) -2-метилпропан-2-сульфинамида (2,62 г, 8,0 ммоль) в CH_2Cl_2 (150 мл) по каплям прибавили метилмагнийхлорид (MeMgCl)

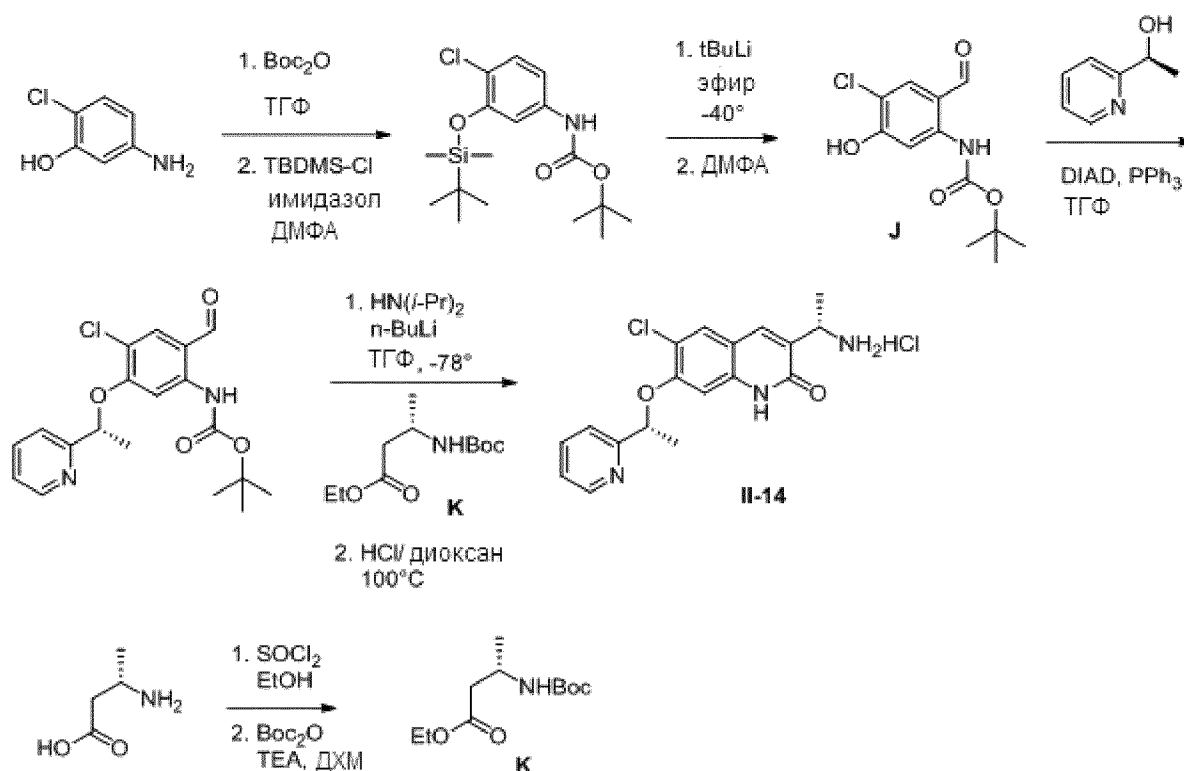
(3М в ТГФ, 4,0 мл) при -78°C . Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 2 часов и затем погасили водным раствором NH_4Cl (20 мл). После перемешивания в течение 10 минут органическую фазу отделили и водную фазу экстрагировали CH_2Cl_2 (25 мл x 3). Объединенные органические фазы сушили (Na_2SO_4), концентрировали, и очистили с помощью колоночной хроматографии на хроматографической системе ISCO®, используя в качестве элюента гексан/этилацетат с получением указанного в заголовке соединения (1,69 г, 62%).

Стадия-14: **(S)-3-(1-аминоэтил)-6-хлорхиноксалин-2(1H)-он (II-13).**

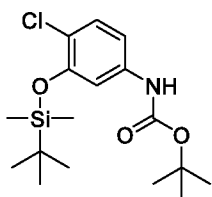


К соединению (S)-N-((S)-1-(7-хлор-3-метоксихиноксалин-2-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (350 мг, 1,03 ммоль) в CH_3CN (40 мл) по каплям прибавили иодтриметилсилан (1,03 г, 5,15 ммоль) при 0°C . Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов. Затем охладили до комнатной температуры, реакцию погасили MeOH (2 мл). Растворитель удалили в вакууме и остаток очистили с помощью C-18 обращенно-фазной хроматографии на ISCO® хроматографической системе, используя в качестве элюента воду (0,1% ТФК)/ CH_3CN (0,1% ТФК) с получением указанного в заголовке соединения (267 мг, выход 79%) в виде соли ТФК.

Пример 16 - Промежуточное соединение II-14: (3-((S)-1-аминоэтил)-6-хлор-7-((R)-1-(пиридин-2-ил)этокси)хинолин-2(1H)-он



Стадия-1: **трет-бутил-(3-(трет-бутилдиметилсилил)окси)-4-хлорфенил) карбамат.**

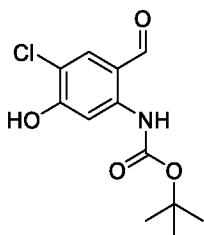


Раствор 5-амино-2-хлорфенола (10,00 г, 69,7 ммоль) в ТГФ (350 мл) обработали ди-трет-бутилдикарбонатом (20 мл, 86 ммоль) и перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи. Растворитель выпарили при пониженном давлении с получением коричневого масла. Затем масло растворили в EtOAc (300 мл), промыли водой, насыщенным водным NaHCO_3 и насыщенным водным раствором хлорида натрия (300 мл каждый), сушили (Na_2SO_4), отфильтровали и выпарили при пониженном давлении с получением 21,01 г содержащего примеси трет-бутил-(4-хлор-3-гидроксифенил)карбамата в виде коричневого масла (ЖХ-МС: m/z 244 $[\text{M}+\text{H}]^+$). Данный материал растворили в ДМФА (130 мл) и охладили на ледяной бане. Затем медленно прибавили имидазол (11,74 г, 172 ммоль) (в течение ~10 минут). Раствор TBDMSCl (14,98 г, 99 ммоль) в ДМФА (45 мл) прибавляли (в течение ~2 минут). Убрали

ледяную баню и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Когда данные ЖХ-МС указали на завершение реакции, раствор разбавили EtOAc (1 л) и промыли водой (2×600 мл), полунасыщенным водным NaHCO₃ (600 мл), полунасыщенным водным NH₄Cl (600 мл), насыщенным NaHCO₃ (600 мл), и насыщенным водным раствором хлорида натрия (600 мл). Органическую фазу сушили (MgSO₄), отфильтровали и выпарили при пониженном давлении с получением 28,00 г коричневого твердого вещества. Образец растворили в EtOAc, прибавили силикагель (33 г) и выпарили растворитель при пониженном давлении. Материал разделили на несколько загрузок, каждую из которых очистили с помощью колоночной хроматографии на ЖХСД хроматографической системе Biotage®, используя 330 г силикагелевую колонку, элюировали от 0 до 5% EtOAc в гексане и с изократическим элюированием продукта 4,5% или 5% EtOAc. Фракции продукта собрали и получили 21,76 г *трет*-бутил-(3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-4-хлорфенил)карбамата (21,76 г, 60,8 ммоль, выход 88%) в виде твердого вещества персикового цвета.¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆): δ м.д. 9,43 (с, 1 H), 7,23–7,28 (м, 1 H), 7,22 (д, *J*=2,35 Гц, 1 H), 7,09–7,16 (м, 1 H), 1,46 (с, 9 H), 0,99 (с, 9 H), 0,21 (с, 6 H). ЖХ-МС (Метод 1): *m/z* 358 [M+H]⁺.

Стадия-2:

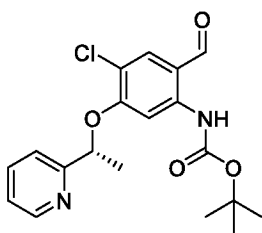
***трет*-бутил-(4-хлор-2-формил-5-гидроксифенил)карбамат (J).**



В высушенную в сушильном шкафу 3-горлую 500 мл круглодонную колбу загрузили *трет*-бутил-(3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-4-хлорфенил)карбамат (10 г, 27,9 ммоль). Прикрепили высушенную в сушильном шкафу капельную воронку и систему продули азотом. С помощью шприца прибавили этиловый эфир (113 мл). Полученный желтый раствор охладили на бане ацетонитрил/сухой лед (до около -40 °C). Затем с помощью иглы в капельную воронку прибавили *t*-

BuLi (1,7 М в пентане, 40 мл, 68,0 ммоль). К эфирному раствору (в течение ~10 минут) по каплям прибавили раствор *t*-BuLi, во время чего эфирный раствор постепенно становился мутным под действием осадка. Смесь перемешивали при около -40°C в течение 2,5 часов, затем с помощью шприца по каплям прибавляли ДМФА (11 мл) (в течение ~10 минут), во время которых твердые вещества перешли обратно в раствор. Баню ацетонитрил/сухой лед заменили на ледяную баню, и перемешивали желтый раствор при 0°C в течение 1,75 часов. Затем реакционную смесь погасили путем прибавления по каплям воды (25 мл), приводя к образованию оранжевого осадка. Ледяную баню убрали и образец разбавили водой (125 мл), приводя к растворению осадка. Смесь встряхивали и фазы разделили. Водную фазу подкислили АсОН до pH ~4-5. Полученный осадок экстрагировали EtOAc (200 мл), промыли водой (2×100 мл), сушили (Na₂SO₄), отфильтровали, и выпарили при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-(4-хлор-2-формил-5-гидроксифенил)карбамата в виде желтого твердого вещества (4,79 г, 17,63 ммоль, выход 63%). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ м.д. 11,72 (с, 1 Н), 10,50 (с, 1 Н), 9,68 (уш.с., 1 Н), 7,99 (с, 1 Н), 7,88-7,91 (м, 1 Н), 1,48 (с, 9 Н). ЖХ-МС (Метод 1): *m/z* 216 (М-56, утрачен *t*-Bu).

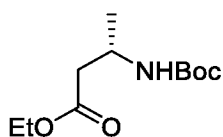
Стадия-3: (R)-трет-бутил-(4-хлор-2-формил-5-(1-(пиридин-2-ил)этокси)фенил)карбамат.



Смесь (*S*)-1-(пиридин-2-ил)этанола (454,3 мг, 3,69 ммоль), *трет*-бутил-(4-хлор-2-формил-5-гидроксифенил)карбамата (1 г, 3,68 ммоль) и трифенилфосфина (1,158 г, 4,42 ммоль) поместили в атмосфере азота в 100 мл круглодонную колбу. С помощью шприца прибавили ТГФ (40 мл). Полученный желтый раствор охладили на ледяной бане и затем по каплям прибавили DIAD (0,86 мл, 4,42 ммоль). Убрали ледяную баню и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Когда данные ЖХ-МС указали на

завершение реакции, прибавили силикагель и выпарили растворитель при пониженном давлении. Образец очистили с помощью колоночной хроматографии на ЖХСД хроматографической системе Biotage® (используя 50 г силикагелевую колонку, элюировали от 0 до 13% EtOAc в гексане) с получением 473,7 мг белого твердого вещества. Данные ЖХ-МС и ЯМР согласуются со структурой (*R*)-трет-бутил-(4-хлор-2-формил-5-(1-(пиридин-2-ил)этокси)фенил)карбамата, загрязненного фенольным исходным материалом (~5:1 продукт к исходному материалу согласно ЯМР). Материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ м.д. 10,42 (с, 1 H), 9,73 (с, 1 H), 8,54-8,60 (м, 1 H), 7,98 (с, 1 H), 7,92 (с, 1 H), 7,82 (ддд, $J=7,80, 7,80, 1,80$ Гц, 1 H), 7,44 (уш. д., $J=7,90$ Гц, 1 H), 7,30-7,36 (м, 1 H), 5,64 (к, $J=6,35$ Гц, 1 H), 1,67 (д, $J=6,45$ Гц, 3 H), 1,46 (с, 9 H). ЖХ-МС (Метод 1): m/z 377 [M+H]⁺.

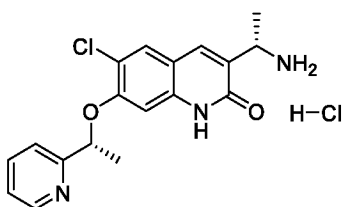
Стадия-4: (*S*)-этил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)бутаноат (К).



Суспензию (*S*)-3-аминобутановой кислоты (6,25 г, 60,6 ммоль) в EtOH (27,5 мл) охладил на ледяной бане. Затем в течение 40 минут по каплям прибавляли тионилхлорид (7,5 мл, 103 ммоль), во время чего аминокислота перешла в раствор. Ледяную баню оставили плавиться и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь выпарили при пониженном давлении, и остаток смешали с дополнительной порцией EtOH (60 мл) и снова выпарили при пониженном давлении с получением масла. Масло растворили в ДХМ (55 мл) и охладил на ледяной бане. При перемешивании в течение 15 минут по каплям прибавили TEA (25 мл, 179 ммоль), приводя к образованию напоминающей молоко смеси. Затем прибавили ди-трет-бутилдикарбонат (17 мл, 73,2 ммоль). Оставили ледяную баню плавиться, и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение пяти дней. Полученную смесь отфильтровали через целит® 545 на воронке Бюхнера, и промыли фильтпрессную лепешку ДХМ (50

мл). Фильтрат промыли насыщенным водным раствором лимонной кислоты (20 мл) и водой (2×100 мл), сушили (MgSO_4), отфильтровали, и выпарили при пониженном давлении для получения указанного в заголовке соединения в виде прозрачного масла. Данные ^1H ЯМР согласуются со структурой (*S*)-этил-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)бутаноата (13,47 г, 58,2 ммоль, выход 96%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ м.д. 4,95 (уш.с., 1 H), 4,15 (к, $J=7,13$, 2 H), 3,98–4,10 (м, 1 H), 2,40–2,57 (м, 2 H), 1,44 (с, 9 H), 1,27 (т, $J=7,18$, 3 H), 1,22 (д, $J=6,74$, Гц, 3 H).

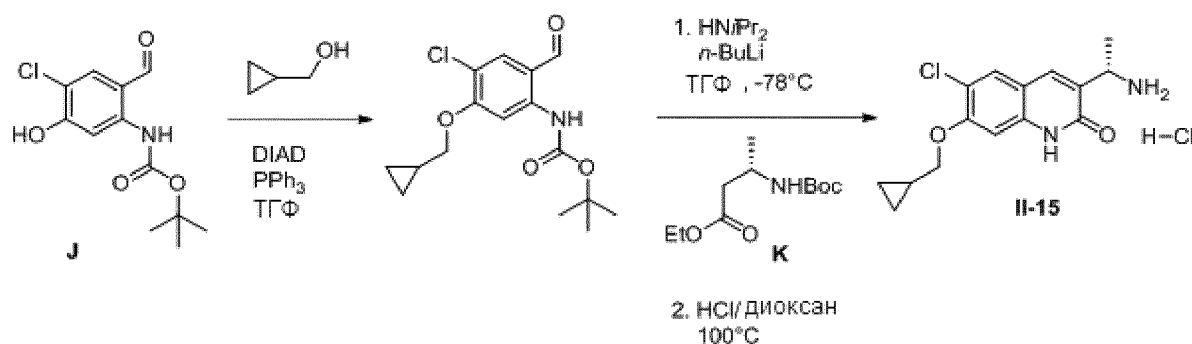
Стадия-5 и 6: 3-((*S*)-1-аминоэтил)-6-хлор-7-((*R*)-1-(пиридин-2-ил)этокси)хинолин-2(1H)-он гидрохлорид (II-14).



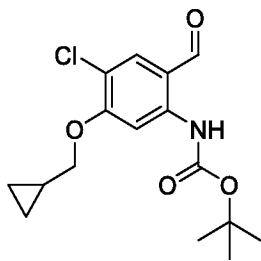
Высушенную в сушильном шкафу 25 мл круглодонную колбу, оснащенную мешалкой, заполнили азотом. С помощью шприца прибавили ТГФ (2,25 мл) и диизопропиламин (0,27 мл, 1,894 ммоль). Раствор охладили, используя баню сухой лед/ацетон (-78°C) и в течение 5 минут по каплям прибавляли *n*-BuLi (1,6 М в гексане, 1,15 мл, 1,84 ммоль). После перемешивания в течение 10 минут каплям прибавляли (в течение 5 минут) раствор (*S*)-этил-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)бутаноата **К** (115,3 мг, 0,499 ммоль) в ТГФ (0,5 мл) по. Раствор перемешивали в течение 75 минут при -78°C и затем с помощью шприца по каплям прибавили раствор (*R*)-*трет*-бутил-(4-хлор-2-формил-5-(1-(пиридин-2-ил)этокси)фенил)карбамата (188,7 мг, 0,501 ммоль) в ТГФ (1,0 мл). Когда прибавили альдегид, раствор реакционной смеси окрасился в желтый цвет. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 13 минут и затем погасили путем прибавления насыщенного водного раствора NH_4Cl (2,5 мл). Смесь разделили между EtOAc и водой (10 мл каждого). Органическую фазу сушили (MgSO_4), отфильтровали, и выпарили при пониженном давлении с получением содержащей примеси смеси изомеров (3*S*)-этил-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-((2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-5-

хлор-4-((*R*)-1-(пиридин-2-ил)этокси)фенил(гидроксиметил)бутаноата в виде желтого масла (344,8 мг; ЖХ-МС: m/z +608 $[M+H]^+$). Сырой материал (334 мг) растворили в 1,4-диоксане (5 мл), обработали 12М водным раствором HCl (0,125 мл) и перемешивали при 110°C в течение 90 минут, в течение которых красный материал выпал в осадок. Смесь оставили охлаждаться и надосадочную жидкость декантировали и выбросили. К оставшемуся в круглодонной колбе красному осадку прибавили гептан (~4 мл) и затем выпарили при пониженном давлении с получением 161,8 мг красного твердого вещества. Материал растерли с *i*PrOH (5 мл) и собрали полученный осадок на воронке Хирша, и промыли *i*PrOH (1 мл) и этиловым эфиром (~20 мл) с получением 3-((*S*)-1-аминоэтил)-6-хлор-7-((*R*)-1-(пиридин-2-ил)этокси)хинолин-2(1H)-он гидрохлорида (104,2 мг, 0,274 ммоль, выход 55%) в виде красного твердого вещества, содержащего примеси, но пригодного для применения в таком виде. ^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4): δ м.д. 8,81-8,87 (м, 1 H), 8,55-8,64 (м, 1 H), 8,18 (д, $J=7,92$ Гц, 1 H), 7,96-8,04 (м, 1 H), 7,95 (с, 1 H), 7,85 (с, 1 H), 6,99 (с, 1 H), 5,98 (к, $J=6,84$ Гц, 1 H), 4,48 (к, $J=6,84$ Гц, 1 H), 1,86 (д, $J=6,45$ Гц, 3 H), 1,64 (д, $J=6,74$ Гц, 3 H). ЖХ-МС (Метод 1): m/z 344 $[M+H]^+$.

Пример 17 - Промежуточное соединение II-15: (*S*)-3-(1-аминоэтил)-6-хлор-7-(циклопропилметокси)хинолин-2(1H)он

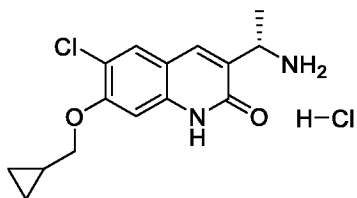


Стадия-1: трет-бутил-(4-хлор-5-(циклопропилметокси)-2-формилфенил) карбамат.



Смесь циклопропилметанола (0,145 мл, 1,838 ммоль), трет-бутил-(4-хлор-2-формил-5-гидроксифенил)карбамата **J** (499,4 мг, 1,838 ммоль) и трифенилфосфина (579,4 мг, 2,209 ммоль) поместили в атмосферу азота в 100 мл круглодонной колбе и затем с помощью шприца прибавили ТГФ (20 мл). Полученный оранжевый раствор охладили на ледяной бане и по каплям прибавили DIAD (0,43 мл, 2,184 ммоль). Убрали ледяную баню и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 48 часов. Когда данные ЖХ-МС указали на завершение реакции, прибавили силикагель и выпарили растворитель при пониженном давлении. Образец очистили с помощью колоночной хроматографии на ЖХСД хроматографической системе Biotage®, используя 25 г силикагелевую колонку, элюировали от 0 до 3% EtOAc в гексане с получением трет-бутил-(4-хлор-5-(циклопропилметокси)-2-формилфенил)карбамата (410,6 мг, 1,260 ммоль, выход 68,6%) в виде желтоватого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ м.д. 10,57 (с, 1 Н), 9,75 (с, 1 Н), 7,95–8,00 (м, 2 Н), 4,02 (д, $J=7,04$ Гц, 2 Н), 1,49 (с, 9 Н), 1,23–1,31 (м, 1 Н), 0,57–0,66 (м, 2 Н), 0,38–0,46 (м, 2 Н). ЖХ-МС (Метод 1): m/z 270 (утрачен $t\text{-Bu}$).

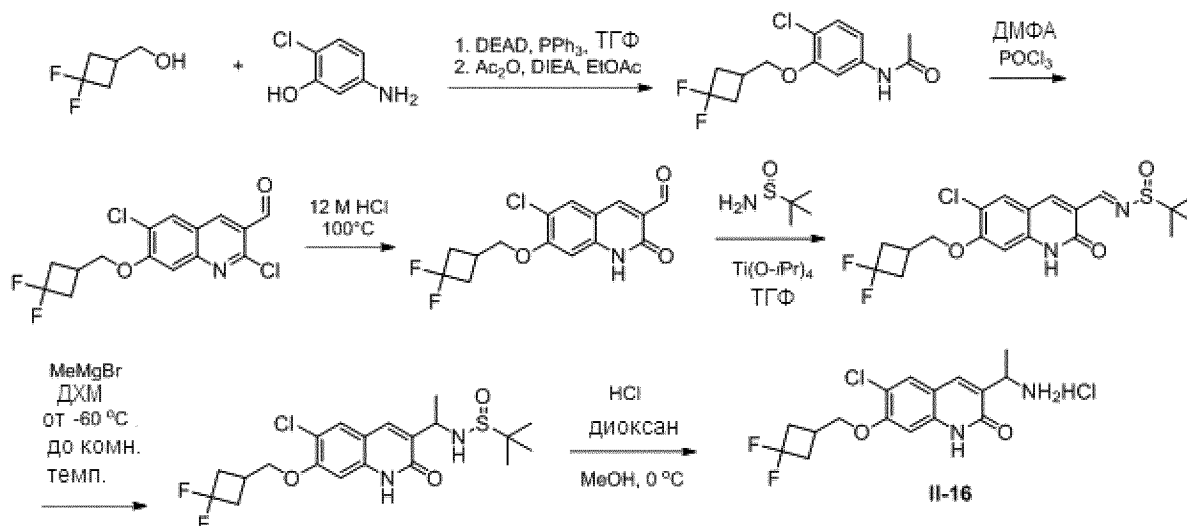
Стадия-2 и 3: **(S)-3-(1-аминоэтил)-6-хлор-7-(циклопропилметокси)хинолин-2(1H)-он гидрохлорид (II-15)**.



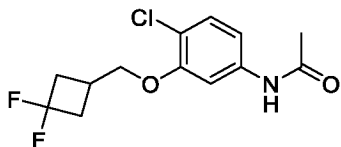
Высушенную в сушильном шкафу 25 мл круглодонную колбу, оснащенную мешалкой, заполнили азотом и с помощью шприца прибавили ТГФ (5,6 мл) и диизопропиламин (0,53 мл, 3,72 ммоль). Раствор охладили на бане сухой лед/ацетон (до -78°C) и в течение 5 минут по каплям прибавляли $n\text{-BuLi}$ (1,6 М в гексан, 2,35 мл,

3,76 ммоль). После перемешивания в течение 15 минут, по каплям прибавляли (в течение 5 минут) раствор (*S*)-этил-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)бутаноата **K** (286 мг, 1,238 ммоль) в ТГФ (1,25 мл). Раствор перемешивали в течение 80 минут при -78°C и с помощью шприца по каплям прибавили раствор *трет*-бутил-(4-хлор-5-(циклопропилметокси)-2-формилфенил)карбамата (403,2 мг, 1,238 ммоль) в ТГФ (2,5 мл). Когда прибавили альдегид, раствор реакционной смеси окрасился в желтый цвет. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 12 минут и затем погасили путем прибавления насыщенного водного раствора NH_4Cl (6 мл). Смесь разделили между EtOAc и водой (25 мл каждого) и органическую фазу сушили (MgSO_4), отфильтровали, и выпарили при пониженном давлении с получением 724,5 г желтоватого масла. Материал растворили в 1,4-диоксане (12,5 мл), обработали 12М HCl (водный; 0,32 мл) и перемешивали при 110°C в течение 70 минут, в течение которых раствор загустел под действием розового осадка. Образец оставили охлаждаться и растворитель выпарили при пониженном давлении с получением 1,13 г красного волокнистого твердого вещества. Материал растерли с *i*-PrOH (15 мл) и полученный осадок собрали на воронке Бюхнера, и промыли *i*-PrOH (20 мл) и этиловым эфиром (~60 мл) с получением (*S*)-3-(1-аминоэтил)-6-хлор-7-(циклопропилметокси)хинолин-2(1*H*)-он гидрохлорида (146,1 мг, 0,444 ммоль, выход 36%) в виде бумажно-белого твердого вещества.¹H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ м.д. 12,13 (уш.с., 1 H), 8,21 (уш.с., 3 H), 7,98 (с, 1 H), 7,86 (с, 1 H), 6,98 (с, 1 H), 4,32-4,46 (м, 1 H), 3,96 (д, $J=6,40$ Гц, 2 H), 1,51 (д, $J=6,70$ Гц, 3 H), 1,21-1,35 (м, 1 H), 0,55-0,68 (м, 2 H), 0,35-0,46 (м, 2 H). ЖХ-МС Метод 1): m/z 293 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 18 - Промежуточное соединение II-16:3-(1-Аминоэтил)-6-хлор-7-((3,3-дифторциклобутил) метокси)хинолин-2(1*H*)-он



Стадия-1: **N-(4-Хлор-3-((3,3-дифторциклобутил) метокси) фенил) ацетамид.**

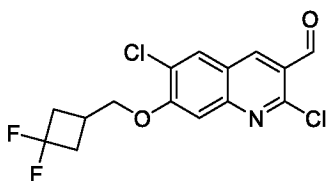


Раствор 5-амино-2-хлорфенола (3 г, 20,90 ммоль) (3,3-дифторциклобутил)метанола (2,66 г, 21,78 ммоль) в ТГФ (375 мл) поместили в атмосферу азота и обработали DEAD (3,90 мл, 24,63 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 48 часов. Когда данные ЖХ-МС указали на достаточное прохождение реакции, к раствору прибавили силикагель и выпарили при пониженном давлении. Материал очистили с помощью колоночной хроматографии на ЖХСД хроматографической системе Biotage® (используя 340 г силикагелевую колонку элюировали от 0 до 100% EtOAc в гексане с изократическим элюированием пиков) с получением 3,89 г указанного в заголовке соединения в виде коричневой жидкости. Данные ЖХ-МС согласовались со структурой содержащего примеси 4-хлор-3-((3,3-дифторциклобутил)метокси) анилина (m/z 248 $[\text{M}+\text{H}]^+$). Образец растворили в EtOAc (80 мл) и обработали DIEA (3,00 мл, 17,18 ммоль) и Ac_2O (1,60 мл, 16,96 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем раствор промыли водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл каждого), сушили (Na_2SO_4), отфильтровали и выпарили при

пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на ЖХСД хроматографической системе Biotage® (используя 50 г силикагелевую колонку, элюировали от 0 до 50% EtOAc в гексане с изократическим элюированием пиков) с получением 3,16 г указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого масла, которое медленно кристаллизовалось при стоянии. Данные ЖХ-МС и ^1H ЯМР согласуются со структурой *N*-(4-хлор-3-((3,3-дифторциклобутил)метокси)фенил)ацетамида (3,16 г, 10,91 ммоль, выход 52%). В спектре ЯМР один протон скрыт в сигнале растворителя. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ м.д. 11,91 (с, 1 Н), 8,54–8,67 (м, 1 Н), 7,80–7,95 (м, 2 Н), 7,68 (с, 1 Н), 7,56 (д, $J=7,30$ Гц, 1 Н), 7,34–7,44 (м, 1 Н), 7,29 (д, $J=9,10$ Гц, 1 Н), 7,13–7,22 (м, 1 Н), 7,03 (с, 1 Н), 6,31 (уш.с., 1 Н), 6,22 (д, $J=7,90$ Гц, 1 Н), 5,30 (с, 2 Н), 4,10–4,26 (м, 2 Н), 3,78 (с, 3 Н). ЖХ-МС (Метод1): m/z 290 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия-2:

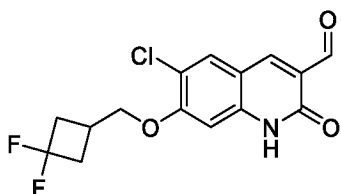
2,6-Дихлор-7-((3,3-дифторциклобутил)метокси)хинолин-3-карбальдегид.



Пробирку закрыли септой и заполнили азотом. Затем с помощью шприца прибавили ДМФА (2,15 мл, 27,8 ммоль) и полученную реакционную смесь охладил на ледяной бане. С помощью шприца по каплям прибавили POCl_3 (8,40 мл, 90 ммоль) (10 минут), во время чего белый материал выпал в осадок. Затем раствор оставили нагреваться до комнатной температуры в течение 10 минут и смесь обработали *N*-(4-хлор-3-((3,3-дифторциклобутил)метокси)фенил)ацетамидом (2,44 г, 8,42 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение двух дней. Полученный густой красный раствор с помощью пипетки прикапали к льду, приводя к образованию желтого осадка. Осадок собрали на воронке Бюхнера, промыли водой (~500 мл), и сушили с получением 2,38 г указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. Данные ЖХ-МС и ^1H ЯМР согласуются со

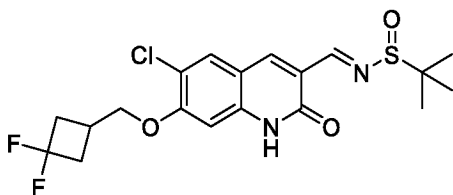
структурой 2,6-дихлор-7-((3,3-дифторциклобутил)метокси)хинолин-3-карбальдегида (2,38 г, 6,88 ммоль, выход 82%). ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ м.д. 10,31-10,36 (м, 1 Н), 8,88 (с, 1 Н), 8,48 (с, 1 Н), 7,65 (с, 1 Н), 4,37 (д, $J=4,69$ Гц, 2 Н), 2,53-2,84 (м, 5 Н). ЖХ-МС (Метод 1): m/z 346 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия-3: 6-Хлор-7-((3,3-дифторциклобутил)метокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбальдегид.



Раствор 2,6-дихлор-7-((3,3-дифторциклобутил)метокси)хинолин-3-карбальдегида (2,66 г, 7,68 ммоль) в концентрированной HCl (75 мл) перемешивали при 100°C в течение одного дня, в течение которого на поверхности колбы образовалась красная корка. Смесь разбавили водой (800 мл), приводя к образованию красного осадка. Смесь оставили стоять при комнатной температуре в течение 4 дней. Затем осадок собрали на воронке Бюхнера, промыли водой (1 л), и сушили в вакууме при 50°C с получением 2,16 г указанного в заголовке соединения в виде красного твердого вещества. Данные ЖХ-МС и ^1H ЯМР согласуются со структурой 6-хлор-7-((3,3-дифторциклобутил)метокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбальдегида (2,16 г, 6,59 ммоль, выход 86%). ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ м.д. 12,21 (с, 1 Н), 10,16-10,18 (м, 1 Н), 8,43 (с, 1 Н), 8,09 (с, 1 Н), 6,94 (с, 1 Н), 4,20 (д, $J=4,10$ Гц, 2 Н), 2,54-2,80 (м, 5 Н). ЖХ-МС (Метод 1): m/z +328 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

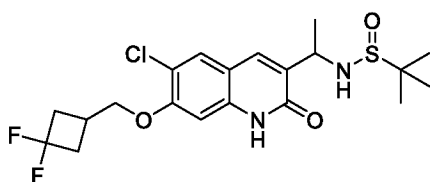
Стадия-4: (E)-N-((6-Хлор-7-((3,3-дифторциклобутил)метокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)метилена)-2-метилпропан-2-сульфинамид.



Смесь 6-хлор-7-((3,3-дифторциклобутил)метокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбальдегида (499,6 мг, 1,525 ммоль) и 2-

метилпропан-2-сульфинамида (222,1 мг, 1,832 ммоль) поместили в 25 мл круглодонную колбу в атмосфере азота. С помощью шприца прибавили ТГФ (3,0 мл) и изопропоксид титана (IV) ($\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$) (0,90 мл, 3,07 ммоль) и суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Когда данные ЖХ-МС указали, что реакция близится к завершению, реакционную смесь погасили путем прибавления по каплям насыщенного водного раствора NH_4Cl (2 мл). Затем материал растерли с EtOAc (100 мл) и полученный осадок отфильтровали через целит®. Фильтрпрессную лепешку промыли EtOAc (50 мл), разрушали ультразвуком в EtOAc в течение 15 минут и отфильтровали используя воронку Бюхнера. Фильтраты смешали и промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили (Na_2SO_4), отфильтровали и выпарили при пониженном давлении с получением 413 мг указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. Данные ЖХ-МС и ^1H ЯМР согласуются со структурой (Е)-N-((6-хлор-7-((3,3-дифторциклобутил)метокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (413 мг, 0,958 ммоль, выход 62,9%). ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ м.д. 12,21 (с, 1 H), 8,74 (с, 1 H), 8,59 (с, 1 H), 8,09 (с, 1 H), 6,95 (с, 1 H), 4,19 (д, $J=4,40$ Гц, 2 H), 2,55-2,79 (м, 5 H), 1,19 (с, 9 H). ЖХ-МС (Метод 1): m/z 431 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

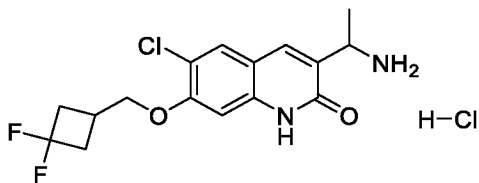
Стадия-5: N-(1-(6-Хлор-7-((3,3-дифторциклобутил)метокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид.



(Е)-N-((6-Хлор-7-((3,3-дифторциклобутил)метокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (411,3 мг, 0,955 ммоль) поместили в 100 мл круглодонную колбу в атмосфере азота. Прибавили ДХМ (7,6 мл) и суспензию охладил на бане сухой лед/хлороформ (до около-60 °С). По каплям прибавили метилмагнийбромид (MeMgBr , 3М в эфире) (0,95 мл, 2,85 ммоль). Затем охлаждающую баню оставили нагреваться до комнатной температуры в течение ночи, приводя к образованию оранжевого

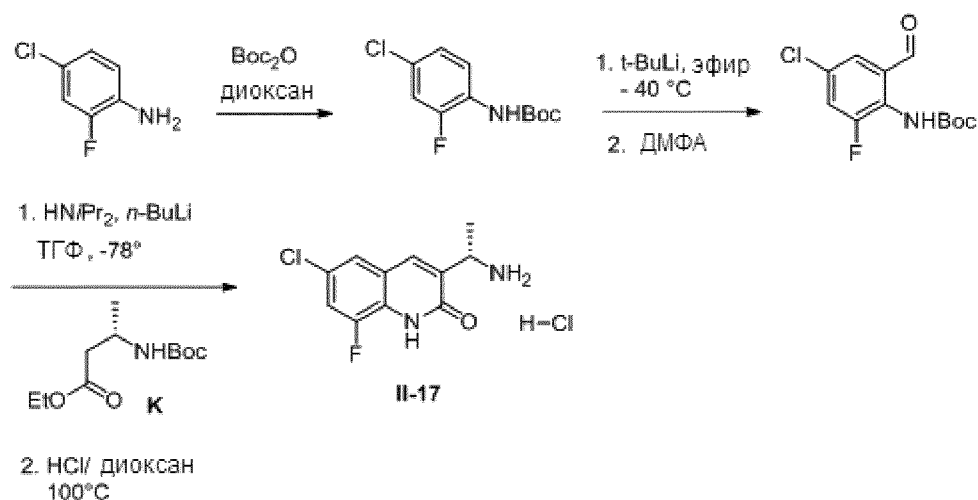
раствора. Когда данные ЖХ-МС указали на завершение реакции, раствор охладил на ледяной бане и по каплям обрабатывал водой (5 мл), приводя к образованию осадка. Смесь разбавили EtOAc (100 мл) и промыли водой (100 мл). К органической фазе прибавили силикагель и выпарили растворитель при пониженном давлении. Материал очистили с помощью колоночной хроматографии на ЖХСД хроматографической системе Biotage® (элюировали от 0 до 5% MeOH в ДХМ с изократическим элюированием 3,2% MeOH) с получением 345,5 мг указанного в заголовке соединения в виде неустойчивой коричневой пены. Данные ЖХ-МС и ^1H ЯМР согласуются со структурой N-(1-(6-хлор-7-((3,3-дифторциклобутил)метокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (345,5 мг, 0,773 ммоль, выход 81%). Данные ЯМР показали наличие смеси ~1:1 диастереомеров. ЖХ-МС (Метод 1): m/z 447 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия-6: 3-(1-Аминоэтил)-6-хлор-7-((3,3-дифторциклобутил)метокси)хинолин-2(1H)-он гидрохлорид (II-16).

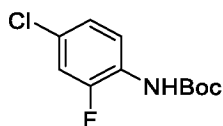


Раствор N-(1-(6-хлор-7-((3,3-дифторциклобутил)метокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (342,7 мг, 0,767 ммоль) в MeOH (7,0 мл) охладил на ледяной бане и по каплям обрабатывал 4M HCl в 1,4-диоксане (4 мл). Затем раствор перемешивали в течение 25 минут. Растворители выпарили при пониженном давлении при комнатной температуре. Остаток растерли с 20 мл этилового эфира и полученный осадок собрали на воронке Хирша, и промыли дополнительным количеством этилового эфира с получением 271,4 мг розового твердого вещества. Данные ЖХ-МС и ^1H ЯМР согласуются со структурой 3-(1-аминоэтил)-6-хлор-7-((3,3-дифторциклобутил)метокси)хинолин-2(1H)-он гидрохлорида (271,4 мг, 0,716 ммоль, выход 93%). ^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4): δ м.д. 7,95 (с, 1 H), 7,79 (с, 1 H), 6,96 (с, 1 H), 4,48-4,55 (м, 1 H), 4,20 (д, $J=4,10$ Гц, 2 H), 2,56-2,79 (м, 5 H), 1,68 (д, $J=7,04$ Гц, 3 H). ЖХ-МС (Метод 1): m/z 343 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 19 - Промежуточное соединение II-17: (S)-3-(1-Аминоэтил)-6-хлор-8-фторхинолин-2(1H)-он

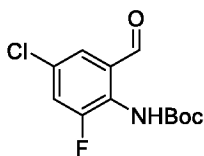


Стадия-1: *трет*-Бутил-(4-хлор-2-фторфенил) карбамат.



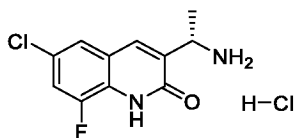
Раствор 4-хлор-2-фторанилина (2 г, 13,74 ммоль) и ди-*трет*-бутилдикарбоната (6,4 мл, 27,6 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 2 дней. Затем выпарили растворитель. Полученное масло разбавили MeOH, водой и водным раствором гидроксида аммония (10 мл каждого) и интенсивно перемешивали в течение 45 минут. Отделили нижнюю органическую фазу. Органический материал разбавили EtOAc (50 мл) и промыли водой (50 мл), 3,6% водным раствором HCl (2×50 мл), насыщенным водным раствором NaHCO_3 (50 мл) и затем снова водой (2×50 мл). Органическую фазу сушили (MgSO_4), отфильтровали и выпарили при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-(4-хлор-2-фторфенил)карбамата (3,0011 г, 12,22 ммоль, выход 89%) в виде красноватой жидкости, которая затвердевала при стоянии. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ м.д. 9,12 (с, 1 H), 7,63 (т, $J=8,65$ Гц, 1 H), 7,42 (дд, $J=10,85$, 2,35 Гц, 1 H), 7,18–7,24 (м, 1 H), 1,45 (с, 9 H). ЖХ-МС (Метод 1): m/z 246 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия-2: *трет*-Бутил-(4-хлор-2-фтор-6-формилфенил) карбамат.



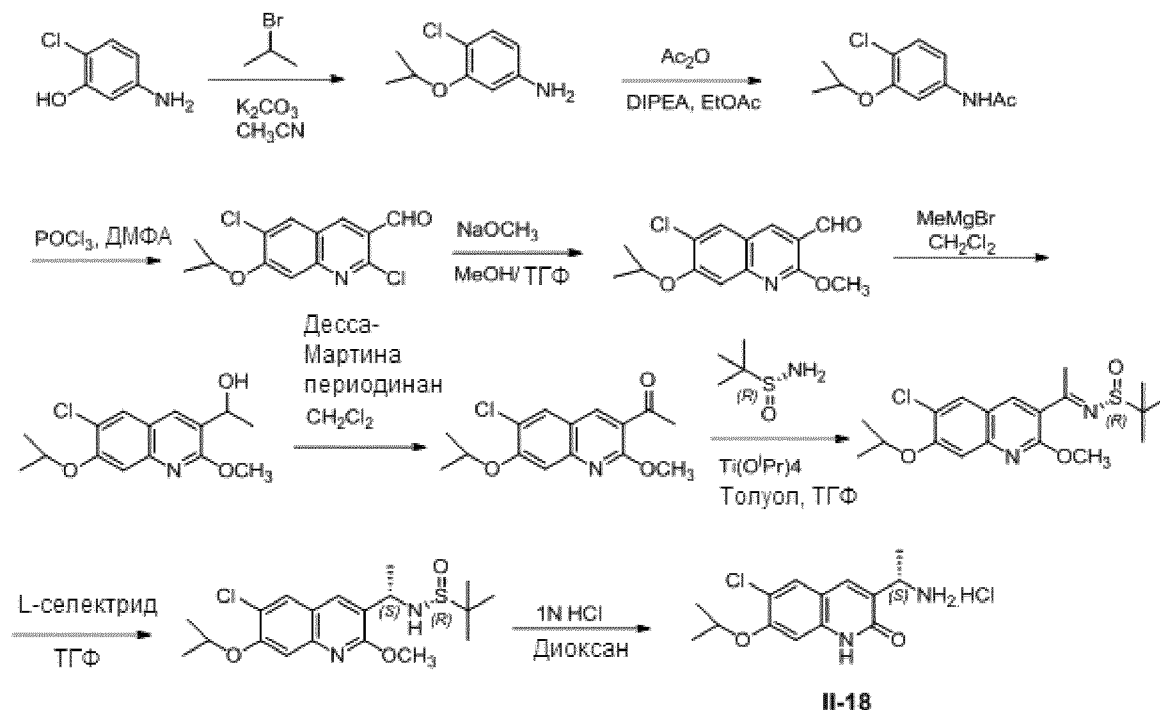
Высушенную к сушильному шкафу 3-горлую 500 мл круглодонную колбу оснастили высушенной в сушильном шкафу капельной воронкой и заполнили азотом. С помощью шприца прибавили *трет*-бутил-(4-хлор-2-фторфенил)карбамат (5,44 г, 22,14 ммоль) и этиловый эфир (91 мл). Прозрачный раствор охладил на бане ацетонитрил/сухой лед (до около -40°C). *трет*-Бутиллитий (1,7М в пентане, 33 мл, 22,14 ммоль) с помощью канюли прибавили в капельную воронку. Раствор *t*-BuLi по каплям прибавляли к эфирному раствору (в течение ~ 10 минут), во время которых эфирный раствор начал окрашиваться в оранжевый цвет. Раствор перемешивали при около -40°C в течение 2 часов, в течение которых он постепенно становился все более оранжевым. По каплям прибавляли ДМФА (8,7 мл, 112 ммоль) (в течение ~ 10 минут), приводя к образованию осадка желтого твердого вещества. Баню MeCN/сухой лед заменили на ледяную баню и смесь перемешивали в течение дополнительных 2 часов. Затем реакционную смесь погасили путем прибавления по каплям воды (20 мл), приводя к образованию коричневой смеси и убрали ледяную баню. Смесь разбавили EtOAc (100 мл), промыли водой (2×100 мл), сушили (Na_2SO_4), отфильтровали, и выпарили при пониженном давлении с получением 5,45 г в виде маслянистого черного твердого вещества. Материал растерли с гексаном (50 мл), собрали на воронке Бюхнера и промыли дополнительным количеством гексана с получением 2,73 г *трет*-бутил-(4-хлор-2-фтор-6-формилфенил)карбамата в виде желтого порошка. Филтрат выпарили при пониженном давлении, остаток растерли в гексане (~ 15 мл) и полученное желтое твердое вещество собрали на воронке Хирша с получением второй порции указанного в заголовке соединения (0,66 г). В общем выделили обратно 3,39 г (12,4 ммоль, выход 56%) *трет*-бутил-(4-хлор-2-фтор-6-формилфенил)карбамата. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ м.д. 9,93 (д, $J=0,88$ Гц, 1 H), 9,47 (с, 1 H), 7,81–7,90 (м, 1 H), 7,55–7,61 (м, 1 H), 1,44 (с, 9 H). ЖХ-МС (Метод 1): m/z 296 $[\text{M}+\text{Na}]$.

Стадии-3 & 4: (S)-3-(1-Аминоэтил)-6-хлор-8-фторхинолин-2(1H)-он гидрохлорид (II-17).

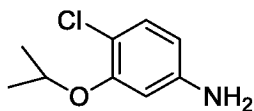


Высушенную в сушильном шкафу 200 мл круглодонную колбу, оснащенную мешалкой, заполнили азотом. С помощью шприца прибавили ТГФ (17 мл) и диизопропиламин (1,59 мл, 11,16 ммоль). Полученный раствор охладили на бане сухой лед/ацетон (до около -78 °С) и затем в течение 5 минут по каплям прибавляли *n*-бутиллитий (1,6 М в гексане, 7,1 мл, 11,36 ммоль). После перемешивания в течение 15 минут, прибавляли по каплям раствор (S)-этил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)бутаноата **К** (860,7 мг, 3,72 ммоль) в ТГФ (3,75 мл) в течение 5 минут. Раствор перемешивали в течение 80 минут при -78 °С, и затем с помощью шприца по каплям прибавили раствор трет-бутил-(4-хлор-2-фтор-6-формилфенил)карбамата (1016,4 мг, 3,71 ммоль) в ТГФ (7,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°С в течение дополнительных 22 минут и затем погасили прибавлением насыщенного водного раствора NH₄Cl (17 мл). Смесь разделили между EtOAc и водой (100 мл каждого). Органическую фазу сушили (MgSO₄), отфильтровали, и выпарили при пониженном давлении с получением 1,88 г указанного в заголовке соединения в виде оранжевого клейкого вещества. Материал растворили в 1,4-диоксане (38 мл), обработали 12 М водным раствором HCl (0,96 мл), и перемешивали при 110°С в течение 50 минут. Затем образец оставили охлаждаться. Растворитель выпарили при пониженном давлении с получением 1,24 г твердого красного вещества. Материал растирали в ИПС (25 мл), собрали на воронке Хирша и последовательно промыли ИПС (5 мл) и этиловым эфиром (~20 мл) с получением (S)-3-(1-аминоэтил)-6-хлор-8-фторхинолин-2(1H)-он гидрохлорида (370,4 мг, 1,337 ммоль, выход 36%) в виде твердого красного вещества.¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆): δ м.д. 12,41 (с, 1 H), 8,33 (уш.с., 3 H), 8,10 (с, 1 H), 7,67-7,76 (м, 2 H), 4,38-4,53 (м, 1 H), 1,52 (д, J=7,04 Гц, 3 H). ЖХ-МС (Метод 1): *m/z* 241 [M+H]⁺.

Пример 20 - Промежуточное соединение II-18: (S)-3-(1-аминоэтил)-6-хлор-7-изопропоксихинолин-2(1H)-он

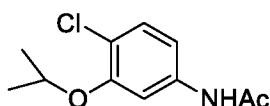


Стадия-1: 4-Хлор-3-изопропоксианилин



Смесь 5-амино-2-хлорфенола (20 г, 139 ммоль) и 2-бромпропана (26 мл, 278 ммоль), и K_2CO_3 (38,4 г, 278 ммоль) в CH_3CN (300 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 24 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, отфильтровали и твердое вещество промыли этилацетатом (150 мл). Фильтрат концентрировали и остаток очистили с помощью ISCO (SiO_2 :Hex/EtOAc от 0 до 40%) с получением указанного в заголовке соединения, 4-хлор-3-изопропоксианилина (22,6 г, 87%).

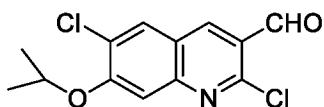
Стадия 2: N-(4-Хлор-3-изопропоксифенил) ацетамид



К смеси 4-хлор-3-изопропоксианилина (22,5 г, 121 ммоль) в CH_2Cl_2 (200 мл) прибавили DIPEA (42 мл, 242 ммоль) с последующим прибавлением уксусного ангидрида (17 мл, 181 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. По

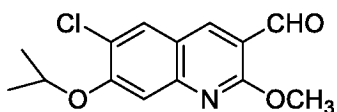
завершению реакции прибавили воду (100 мл) и перемешивали в течение 10 минут. Органическую фазу отделили, промыли 1N HCl (водн. 200 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (150 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4 . Раствор отфильтровали и концентрировали. Сырой остаток перекристаллизовали из CH_2Cl_2 /гексан с получением желаемого соединения N-(4-хлор-3-изопропоксифенил)ацетамида (19,6 г, 71%).

Стадия-3: 2,6-Дихлор-7-изопропоксихинолин-3-карбальдегид



ДМФА (15 мл, 193,6 ммоль) прибавили в 350 мл герметично закрытую пробирку и охладили до 0 °С. К данному раствору по каплям прибавляли оксихлорид фосфора (60,1 мл, 645,6 ммоль) в течение 40–50 мин. Полученную смесь привели к комнатной температуре с последующим прибавлением по порциям N-(4-хлор-3-изопропоксифенил)ацетамида (14,7 г, 64,5 ммоль) и нагревали при 80°C в течение ночи. Смесь охладили до комнатной температуры и осторожно вылили на дробленый лед. Желтый осадок отфильтровали, промыли водой и сушили над P_2O_5 в течение ночи с получением 2,6-дихлор-7-изопропоксихинолин-3-карбальдегида в виде желтого твердого вещества (17,5 г, 95%).

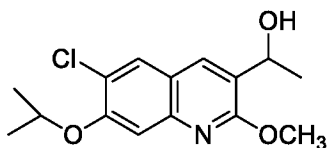
Стадия-4: 6-Хлор-7-изопропокси-2-метоксихинолин-3-карбальдегид



К 2,6-дихлор-7-изопропоксихинолин-3-карбальдегиду (5,8 г, 20,4 ммоль) в смеси растворителей MeOH:ТГФ (1:1, 100 мл) по каплям прибавили NaOMe (2,2 г, 40,8 ммоль) при комн. темп. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч. После охлаждения до комн. темп., реакцию смесь погасили водным раствором NH_4Cl (20 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (25 мл x 3). Объединенную органическую фазу сушили (Na_2SO_4), концентрировали и очистили с помощью флэш-хроматографии с Гексан/ЭА (3:1) с получением 6-хлор-7-изопропокси-2-

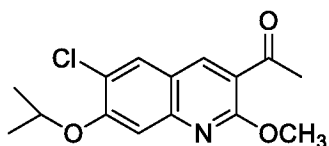
метоксихинолин-3-карбальдегида (5,07 г, 89%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия-5: 1-(6-Хлор-7-изопропокси-2-метоксихинолин-3-ил) этанол



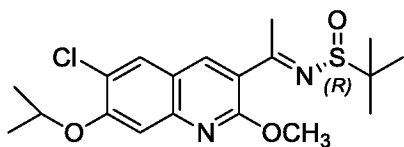
К 6-хлор-7-изопропокси-2-метоксихинолин-3-карбальдегиду (5,07 г, 18,17 ммоль) в ТГФ (100 мл) при -78°C по каплям прибавили раствор MeMgCl в ТГФ (3 М, 9,1 мл, 27,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (комн. темп.) в течение 3 ч и затем погасили водным раствором NH_4Cl (50 мл). Органическую фазу отделили и водную фазу экстрагировали EtOAc (25 мл X 3). Объединенные органические фазы сушили (Na_2SO_4), концентрировали и очистили с помощью хроматографии на силикагеле с гексан/ЭА(3:1) с получением соединения 1-(6-хлор-7-изопропокси-2-метоксихинолин-3-ил)этанола (4,06 г, 76%).

Стадия-6: 1-(6-Хлор-7-изопропокси-2-метоксихинолин-3-ил) этанон



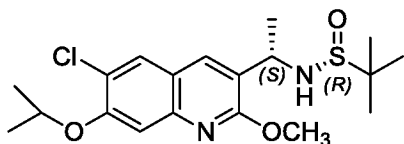
К 1-(6-хлор-7-изопропокси-2-метоксихинолин-3-ил) этанолу (4,06 г, 13,8 ммоль) в CH_2Cl_2 (50 мл) при комн. темп. по порциям прибавили ДМП (7,0 г, 16,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч и затем погасили водным раствором NaHCO_3 и $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. После перемешивания в течение 15 мин обе фазы стали прозрачными. Органическую фазу отделили и водную фазу экстрагировали CH_2Cl_2 (30 мл X 2). Объединенные органические фазы сушили (Na_2SO_4), концентрировали и очистили с помощью хроматографии на силикагеле с гексан/ЭА (4:1) с получением 1-(6-хлор-7-изопропокси-2-метоксихинолин-3-ил) этанона (3,67 г, 72%) в виде белого твердого вещества.

Стадия-7: (R,E)-N-(1-(6-хлор-7-изопропокси-2-метоксихинолин-3-ил) этилиден) -2-метил пропан-2-сульфинамид



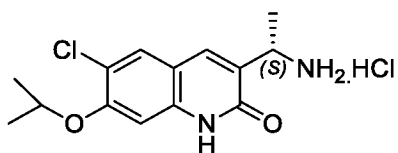
К 1-(6-хлор-7-изопропокси-2-метоксихинолин-3-ил)этанону (3,67 г, 12,5 ммоль) в ТГФ/толуол (20 мл: 400 мл) при комн. темп. прибавили (R)-2-метилпропан-2-сульфинамид (3,03 г, 25 ммоль,) и $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (11 мл, 37,5 ммоль,). Реакционную смесь кипятили с насадкой Дина-Старка. После кипячения реакционной смеси с обратным холодильником в течение 4 ч и удаления 150 мл растворителя, реакционную смесь охладили до комн. темп. Растворитель удалили в вакууме и к остатку прибавили 50 мл EtOAc, с последующим прибавлением 20 мл насыщенного водного раствора NaHCO_3 . После перемешивания в течение 10 мин, твердое вещество удалили фильтрованием через слой целита. Фильтрат экстрагировали EtOAc (200 мл X 2), сушили (Na_2SO_4), концентрировали и очистили с помощью хроматографии на силикагеле с гексан/ЭА (1:1) с получением указанного в заголовке соединения (4,32 г, 87%).

Стадия-8: (R)-N-((S)-1-(6-хлор-7-изопропокси-2-метоксихинолин-3-ил)этил)-2-метил пропан-2-сульфинамид



К (R,E)-N-(1-(6-хлор-7-изопропокси-2-метоксихинолин-3-ил)этилиден)-2-метил пропан-2-сульфинамиду (4,32 г, 10,9 ммоль) в ТГФ (100 мл) при -78°C по каплям прибавили 1 М L-селектрид (14,2 мл, 14,2 ммоль) в ТГФ. Реакционную смесь нагревали до комн. темп. и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь погасили насыщенным водным NH_4Cl (30 мл) раствором и затем экстрагировали EtOAc (20 мл X 3). Объединенные органические фазы сушили (Na_2SO_4), концентрировали и очистили с помощью хроматографии на силикагеле с гексан/ЭА (1:1) с получением желаемого соединения (3,58 г, 82%).

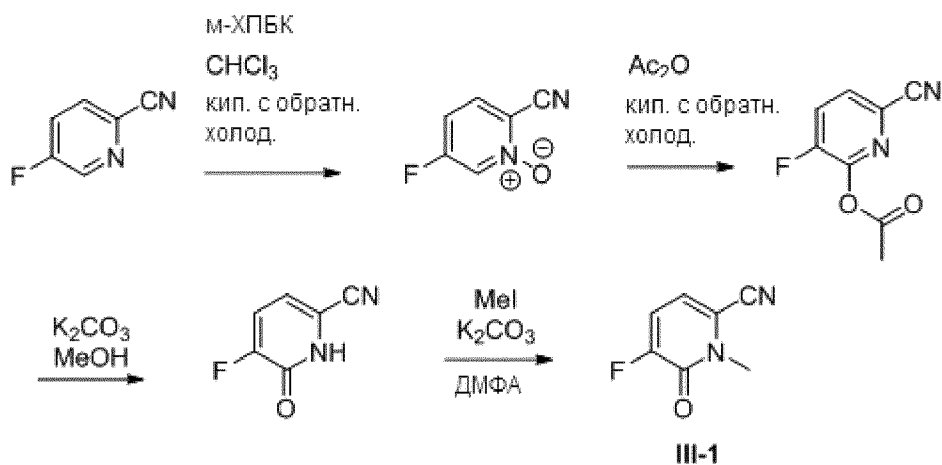
Стадия-9: (S)-3-(1-аминоэтил)-6-хлор-7-изопропоксихинолин-2(1H)-она гидрохлоридная соль (II-18).



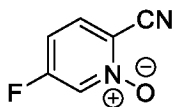
К (R)-N-((S)-1-(6-хлор-7-изопропокси-2-метоксихинолин-3-ил)этил)-2-метил пропан-2-сульфинамиду (3,58 г, 8,99 ммоль) в диоксане (50 мл) при комн. темп. прибавили 2 N HCl (50 мл). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч. Растворитель удалили в вакууме и остаток сушили в вакууме с получением сырого **II-18**, который дополнительно очистили с помощью растирания с (CH₂Cl₂/MeOH/гексан) с получением чистого соединения **II-18** (2,44 г, 86%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 12,10 (с, 1H), 8,29 (уш.с., 3H), 7,98 (с, 1H), 7,83 (с, 1 H), 7,08 (с, 1H), 4,66 (м, 1H), 4,38 (м, 1H), 3,91 (с, 3H), 1,52 (д, J=6,87 Гц, 3H), 1,37 (д, J=6,03 Гц, 6H).

ЖХ-МС (Метод 3, ХИАД): RT=8,06 мин, m/z=281,1 [M+H]⁺.

Пример 21 - Промежуточное соединение III-1: 5-фтор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрил



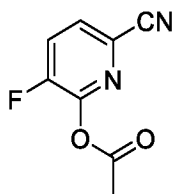
Стадия-1: 2-циано-5-фторпиридин 1-оксид.



Раствор 5-фторпиридиннитрила (7,27 г, 59,5 ммоль) в CHCl₃ (60 мл) по каплям прибавили с помощью капельной воронки в раствор м-ХПБК (<77%, 22,00 г, 98 ммоль) в CHCl₃ (160 мл).

Раствор перемешивали 4 дня при кипячении с обратным холодильником, после чего данные ЖХ-МС показали ~85% превращение. Образец оставили охлаждаться, затем прибавили сульфит натрия (12,4 г, 98 ммоль) и три часа перемешивали образец при комнатной температуре, в течение которых раствор загустел при выпадении белого осадка. Образец разбавили ДХМ (300 мл) и отфильтровали через воронку Бюхнера, и фильтрпрессную лепешку промыли ДХМ (~400 мл). Из фильтрата в осадок выпал белый материал. Смесь фильтрат промыли насыщенным водным NaHCO_3 (400 мл), во время чего твердые вещества перешли в раствор. Органическую фазу промыли водой (300 мл), затем сушили (MgSO_4) и отфильтровали. Прибавили силикагель и выпарили смесь при пониженном давлении. Материал очистили с помощью хроматографии на ЖХСД Biotage (340 г силикагелевая колонка) от 0 до 100% EtOAc в гексане, с изократическим элюированием пиков с получением 2-циано-5-фторпиридин 1-оксида (4,28 г, 31,0 ммоль, выход 52%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ м.д. 8,85–8,93 (м, 1 Н), 8,23 (дд, $J=9,09, 6,74$ Гц, 1 Н), 7,53–7,64 (м, 1 Н). ЖХ-МС (Метод 1): R_t 0,57 мин, m/z 138,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

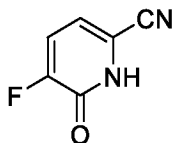
Стадия 2: 6-циано-3-фторпиридин-2-ил ацетат



Раствор 2-циано-5-фторпиридин 1-оксида (4,28 г, 31,0 ммоль) в уксусном ангидриде (40 мл, 424 ммоль) нагревали до кипения (баня 150 °C) три дня, в течение которых бесцветный раствор окрасился в темный цвет. Образец концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворили в MeOH (30 мл) и перемешивали 1 час. Прибавили силикагель и выпарили растворитель при пониженном давлении. Материал очистили с помощью хроматографии на ЖХСД Biotage (100 г силикагелевая колонка) от 0 до 23% EtOAc в гексане с получением 6-циано-3-фторпиридин-2-ил ацетата (3,32 г, 18,43 ммоль, выход 60%) в виде прозрачной жидкости, которая затвердела при охлаждении. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{CHLOROFORM}-d$): δ м.д.

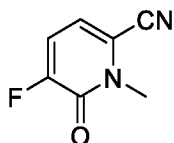
7,65–7,75 (м, 2 Н), 2,42 (с, 3 Н). ЖХ-МС (Метод 1): Rt 1,54 мин, m/z 138,8 (утрачен ацетат ацетата).

Стадия 3: 5-фтор-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрил.



Раствор 6-циано-3-фторпиридин-2-ил ацетата (3,32 г, 18,43 ммоль) в MeOH (40 мл) обработали карбонатом калия (5,10 г, 36,9 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре четыре часа. Данные ЖХ-МС через 2 часа показали полное завершение реакции. Растворитель выпарили при пониженном давлении. Остаток растворили в воде (100 мл) и подкислили 1M HCl до pH≤1. Раствор экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические экстракты сушили (Na₂SO₄), отфильтровали и выпарили при пониженном давлении с получением 5-фтор-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрила (2,34 г, 16,94 ммоль, выход 92%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆): δ м.д. 12,92 (уш.с., 1 Н), 7,73 (уш.с., 1 Н), 7,43 (уш.с., 1 Н). ЖХ-МС (Метод 1): Rt 0,70 мин, m/z 138,9 [M+H]⁺.

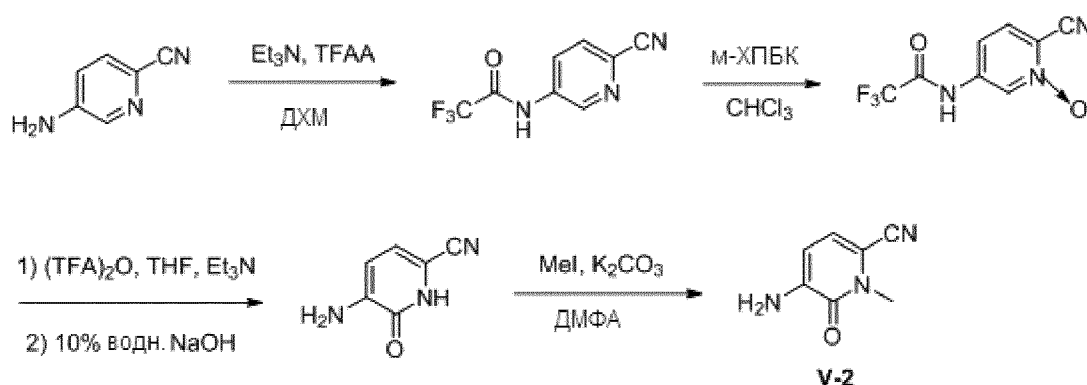
Стадия 4: 5-фтор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрил (III-1)



Смесь 5-фтор-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрила (2,31 г, 16,73 ммоль) и карбоната калия (4,86 г, 35,2 ммоль) в 200 мл круглодонной колбе обработали ДМФА (46 мл) и перемешивали 15 минут. MeI (1,2 мл, 19,19 ммоль) прибавили и смесь перемешивали при комнатной температуре 45 минут. Растворитель выпарили при пониженном давлении. Остаток смешали с водой (150 мл) и экстрагировали ДХМ (2×150 мл). Объединенные органические экстракты сушили (MgSO₄), отфильтровали, обработали силикагелем и выпарили при пониженном давлении, затем дополнительно выпаривали при 60°C в высоком вакууме. Материал очистили с помощью хроматографии на ЖХСД Biotage с от 0 до 35% EtOAc в гексане, с

изократическим элюированием пиков 16% EtOAc и 35% EtOAc. Пик, вышедший с 16% EtOAc представлял собой O-метилованный продукт и был отбракован. Пик, вышедший с 35% EtOAc позволил получить указанное в заголовке соединения **III-1** (1,70 г, 11,17 ммоль, выход 67%) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ м.д. 7,53 (дд, $J=9,38$, 7,62 Гц, 1 H), 7,18 (дд, $J=7,77$, 4,84 Гц, 1 H), 3,60 (с, 3 H). ЖХ-МС (Метод 1): Rt 0,94 мин, m/z 152,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 22 - Промежуточное соединение V-2: 5-амино-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрил



Стадия-1: N-(6-Цианопиридин-3-ил)-2,2,2-трифторацетамид.

Раствор 5-аминопиколиннитрила (5,50 г, 46 ммоль, 1 экв.) в 300 мл ДХМ охладил до 0°C , и затем обработали ТЕА (20 мл, 144 ммоль, 3,1 экв.) с последующим прибавлением трифторуксусного ангидрида по каплям (20 мл, 144 ммоль, 3,1 экв.). После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре реакционную смесь вылили на лед и экстрагировали ДХМ. Очистка путем пропускания через слой силикагеля (гексан/EtOAc, 75/25) позволила получить N-(6-цианопиридин-3-ил)-2,2,2-трифторацетамид (7,24 г, 73%) в виде белого твердого вещества. ТСХ: Гексан/EtOAc, 8/2.

Стадия-2: N-(6-цианопиридин-3-ил)-2,2,2-трифторацетамид-N-оксид.

Раствор N-(6-цианопиридин-3-ил)-2,2,2-трифторацетамида (7,24 г, 33,7 ммоль, 1 экв.) в 270 мл CHCl_3 охладил на ледяной бане, затем по каплям обработали раствором м-ХПК (7,68 г, 39 ммоль, 1,15 экв.) в 65 мл CHCl_3 . Реакционную смесь кипятили с

обратным холодильником в течение 24 часов и затем вылили в H_2O . После перемешивания с 10% водными NaHSO_3 и NaHCO_3 , твердое вещество собрали и промыли H_2O , затем CHCl_3 . Это позволило получить 1,86 г (24%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Непрореагировавший N-(6-цианопиридин-3-ил)-2,2,2-трифторацетамид (4,70 г, 65%) выделили при экстракции фильтрата и очистке с помощью хроматографии на силикагеле (гексан/ EtOAc , 75/25).

Стадия-3: 5-Амино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрил.

Суспензию N-(6-цианопиридин-3-ил)-2,2,2-трифторацетамид-N-оксида (0,81 г, 3,5 ммоль, 1 экв.) в 10,5 мл ТГФ обработали ТЕА (0,75 мл, 5,3 ммоль, 1,5 экв.) с последующим прибавлением трифторуксусного ангидрида по каплям (1,74 мл, 12,5 ммоль, 3,5 экв.). После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре, прибавили ледяную стружку и 12 мл 10% NaOH . После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч реакционную смесь подкислили HOAc до $\text{pH} \sim 4$ и собрали выпавший осадок, обеспечивая получение 0,31 г 5-амино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрила (64%) в виде бежевого твердого вещества. ТСХ:ДХМ/ MeOH , 97/3.

Стадия-4: 5-Амино-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрил (V-2).

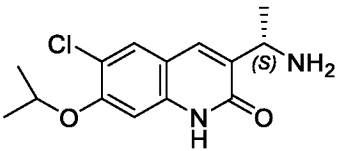
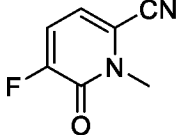
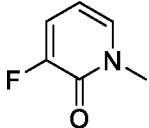
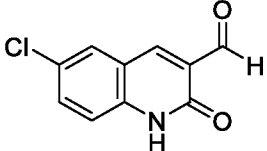
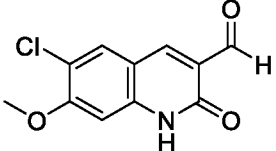
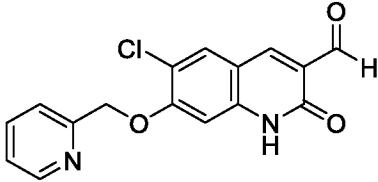
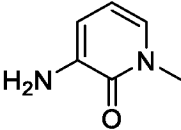
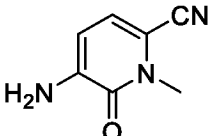
Раствор 5-амино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрила (500 мг, 3,7 ммоль, 1 экв.) в 18 мл ДМФА обработали безводным K_2CO_3 (1,0 г, 7,26 ммоль, 2 экв.) и CH_3I (0,175 мл, 4,0 ммоль, 1,1 экв.) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. К реакционной смеси прибавили воду с последующей экстракцией EtOAc (2x), экстракты сушили (Na_2SO_4) и выпарили с получением твердого вещества коричневого цвета. Анализ данных ЯМР для сырого продукта указал на соотношение $\sim 8/2$ желаемый продукт к O-метилованному изомеру. Растирание твердого вещества Et_2O позволило получить 160 мг желаемого продукта (29%). Очистка промывочных фракций Et_2O с помощью препаративной хроматографии C_{18} ISCO позволила получить дополнительные 182 мг указанного в заголовке соединения **V-1** в виде соли ТФК (15%).

ТСХ: Гексан/ЕтоАс, 1/1. ^1H -ЯМР (300 МГц, d_6DMCO) δ : 6,94 (д, $J=7,68$), 6,42 (уш.с., 2H), 6,33 (д, $J=7,68$), 3,55 (с, 3H). ЖХ-МС (Методы 3): R_t 3,0 мин, m/z 150 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Таблица 1: Промежуточные соединения, перечисленные в Таблице 1, получили либо, используя описанные выше методы, или получили из коммерческих источников.

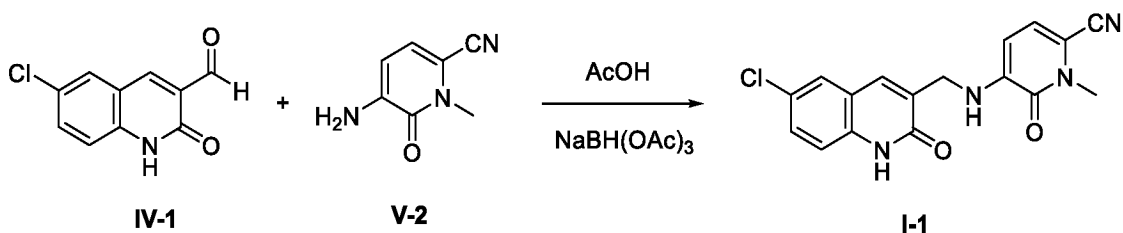
Промежуточное соединение №	Химические названия	Структура
II-1	(<i>S</i>)-3-(1-аминоэтил)-6-хлорхинолин-2(1 <i>H</i>)-он	
II-2	(<i>R</i>)-3-(1-аминоэтил)-6-хлорхинолин-2(1 <i>H</i>)-он	
II-3	3-(1-аминоэтил)-6-хлор-7-фторхинолин-2(1 <i>H</i>)-он	
II-4	(<i>S</i>)-3-(1-аминоэтил)-6-хлор-7-фторхинолин-2(1 <i>H</i>)-он	
II-5	(<i>R</i>)-3-(1-аминоэтил)-6-хлор-7-фторхинолин-2(1 <i>H</i>)-он	
II-6	3-(1-аминоэтил)-6-хлор-7-метоксихинолин-2(1 <i>H</i>)-он	
II-7	(<i>S</i>)-3-(1-аминоэтил)-6-хлор-7-метоксихинолин-2(1 <i>H</i>)-он	
II-8	(<i>R</i>)-3-(1-аминоэтил)-6-хлор-7-метоксихинолин-2(1 <i>H</i>)-он	

II-9	3-(1-аминоэтил)-6-хлор-7-(пиридин-2-илметокси)хинолин-2(1H)-он	
II-10	(S)-3-(1-аминоэтил)-6-хлор-7-(пиридин-2-илметокси)хинолин-2(1H)-он	
II-11	(S)-3-(1-аминоэтил)-6-хлор-1,8-нафтиридин-2(1H)-он	
II-12	(R)-3-(1-аминоэтил)-6-хлорхиноксалин-2(1H)-он	
II-13	(S)-3-(1-аминоэтил)-6-хлорхиноксалин-2(1H)-он	
II-14	3-((S)-1-аминоэтил)-6-хлор-7-((R)-1-(пиридин-2-ил)этокси)хинолин-2(1H)-он	
II-15	(S)-3-(1-аминоэтил)-6-хлор-7-(циклопропилметокси)хинолин-2(1H)-он	
II-16	3-(1-аминоэтил)-6-хлор-7-((3,3-дифторциклобутил)метокси)хинолин-2(1H)-он	
II-17	(S)-3-(1-аминоэтил)-6-хлор-8-фторхинолин-2(1H)-он	

II-18	(S)-3-(1-аминоэтил)-6-хлор-7-изопропоксихинолин-2(1H)-он	
III-1	5-фтор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрил	
III-2	3-фтор-1-метилпиридин-2(1H)-он	
IV-1	6-хлор-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбальдегид	
IV-2	6-хлор-7-метокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбальдегид	
IV-3	6-хлор-2-оксо-7-(пиридин-2-илметокси)-1,2-дигидрохинолин-3-карбальдегид	
V-1	3-амино-1-метилпиридин-2(1H)-он	
V-2	5-амино-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрил	

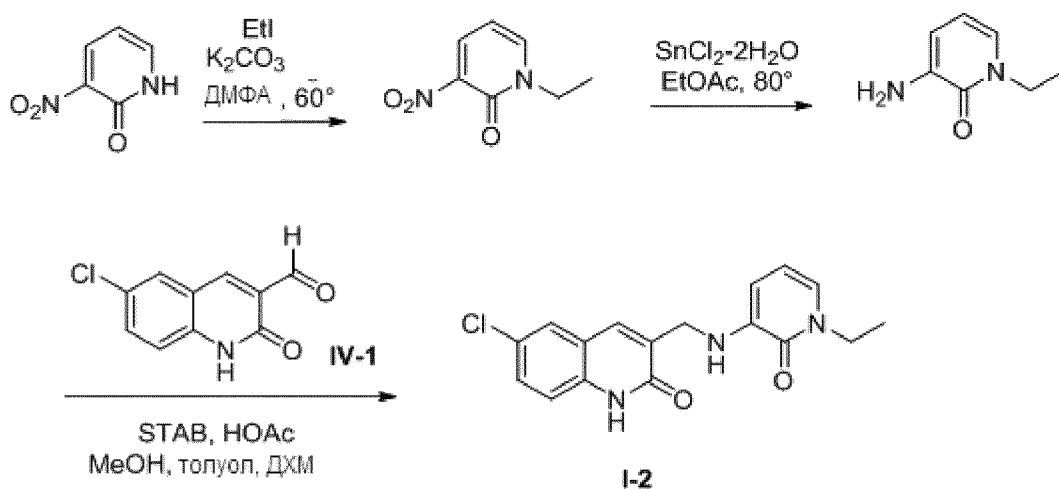
Примечание: Все амины представляют собой гидрохлоридные соли, кроме II-5а, который представляет собой соль ТФК

Пример 23-5-(((6-хлор-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)метил)амино)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрил (I-1)

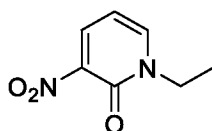


В 100 мл круглодонную колбу прибавили 6-хлор-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбальдегид **IV-1** (69,6 мг, 0,335 ммоль), 5-амино-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрил **V-2** (50 мг, 0,335 ммоль) и уксусную кислоту (0,096 мл, 1,676 ммоль) в ДХМ (10 мл). В конце загрузили триацетоксиборогидрид натрия (107 мг, 0,503 ммоль) и интенсивно перемешивали при комнатной температуре в токе N_2 в течение ночи. Реакционную смесь разбавили EtOAc (60 мл), затем промыли насыщенным NaHCO_3 , водой (x2) и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали с получением сырого продукта, который очистили с помощью обращенно-фазной препаративной ВЭЖХ на Gilson с получением смеси продукта и неизвестного побочного продукта (~32 мг, выход 28%, 81% ВЭЖХ чистота). Смесь подвергли 2-й очистке ВЭЖХ с получением чистого желаемого продукта (4 мг, выход 3,5%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ м.д. 7,97 (с, 1 H), 7,56 (уш.с., 1 H), 7,45 (уш.д., $J=11,43$ Гц, 2 H), 7,36 (уш.д., $J=8,79$ Гц, 1 H), 7,12-7,20 (м, 1 H), 6,66-6,78 (м, 1 H), 6,00 (уш.д., $J=7,92$ Гц, 1 H), 3,68 (с, 2 H), 3,31 (уш.с., 3 H). ЖХ-МС (Метод 1): Rt 2,37 мин, m/z 340,97 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 24-6-хлор-3-((1-этил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)метил)хинолин-2(1H)-он (I-2)

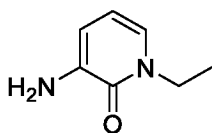


Стадия 1: 1-этил-3-нитропиридин-2(1H)-он.



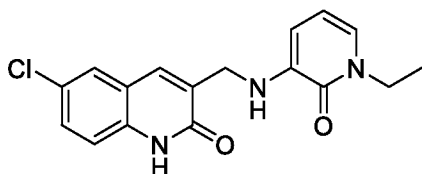
Смесь 3-нитропиридин-2(1H)-она (1,00 г, 7,14 ммоль) и K_2CO_3 (3,00 г, 21,71 ммоль) в ДМФА (30 мл) обработали этилиодидом (0,60 мл, 7,42 ммоль) и перемешивали при 50°C в течение ночи. Данные ЖХ-МС указали на наличие смеси 4:1 продукта и исходного вещества. Прибавили еще порцию этилиодида (0,25 мл) и перемешивали реакционную смесь при 60°C в течение пяти часов. Желтую смесь разбавили водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические экстракты сушили ($MgSO_4$), отфильтровали и выпарили при пониженном давлении с получением 1,08 г желтого твердого вещества. Материал растворили в нескольких мл ДХМ и очистили с помощью хроматографии на ЖХСД Biotage (25 г силикагелевая колонка, от 0 до 10% MeOH в ДХМ, с изократическим элюированием 3% MeOH) с получением 1-этил-3-нитропиридин-2(1H)-она (898,9 мг, 5,35 ммоль, выход 74,9%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): δ м.д. 8,38 (дд, $J=7,92$, 2,05 Гц, 1 H), 8,24 (дд, $J=6,60$, 2,20 Гц, 1 H), 6,44 (дд, $J=7,62$, 6,45 Гц, 1 H), 4,05 (к, $J=7,04$ Гц, 2 H), 1,26 (т, $J=7,18$ Гц, 3 H). ЖХ-МС (Метод 1): R_t 0,96 мин, m/z 169,0 $[M+H]^+$.

Стадия 2: 3-амино-1-этилпиридин-2(1H)-он



Раствор 1-этил-3-нитропиридин-2(1H)-она (891,2 мг, 5,30 ммоль) и дигидрат хлорид олова (II) (5,03 г, 22,29 ммоль) в EtOAc (30 мл) в 200 мл круглодонной колбе два часа перемешивали при 80 °С; данные ЖХ-МС через 1,5 часа показали полное завершение реакции. Раствор оставили охлаждаться и разбавили EtOAc (50 мл), затем малыми порциями прибавили NaHCO₃ (8 г) и перемешивали смесь 20 минут, во время которого наблюдали небольшое выделение газа и смесь оставалась сильно кислой (pH ~1). По порциям прибавили воду (50 мл) прибавили при тщательном перемешивании, сначала на магнитной мешалке и затем вручную во время образования осадка, приводя к образованию темно-синей смеси pH ~8. Смесь отфильтровали через воронку Бюхнера и фильтрпрессную лепешку промыли несколькими порциями EtOAc (~100 мл суммарно). Отделили фазы фильтрата. Водную фазу экстрагировали EtOAc (3×50 мл) и все органические фазы смешали и сушили (Na₂SO₄), отфильтровали и выпарили при пониженном давлении. Полученное голубоватое твердое вещество (0,64 г) растворили в нескольких мл ДХМ и очистили с помощью хроматографии на ЖХСД Biotage (25 г силикагелевая SNAP колонка, от 0 до 9% MeOH в ДХМ, с изократическим элюированием 3,8% MeOH). Синее твердое вещество, полученное таким образом, растворили в ДХМ, обработали силикагелем, и выпарили при пониженном давлении. Материал повторно очистили с помощью ЖХСД Biotage (25 г силикагелевая колонка, от 0 до 100% EtOAc в гексане, с изократическим элюированием 67% EtOAc) с получением 3-амино-1-этилпиридин-2(1H)-она (517,7 мг, 3,75 ммоль, выход 70,7%) в виде синеватого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 6,88 (дд, J=6,89, 1,91 Гц, 1 H), 6,41 (дд, J=7,04, 1,76 Гц, 1 H), 6,03 (дд, J=6,90, 6,90 Гц, 1 H), 5,06 (с, 2 H), 3,89 (к, J=7,13 Гц, 2 H), 1,19 (т, J=7,18 Гц, 3 H). ЖХ-МС (Метод 1): Rt 0,76 мин, m/z 139,0 [M+H]⁺.

Стадия 3: 6-хлор-3-((1-этил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)метил)хинолин-2(1H)-он (**I-2**).



Суспензию 6-хлор-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбальдегида (100,1 мг, 0,482 ммоль) и 3-амино-1-этилпиридин-2(1H)-она (67,1 мг, 0,486 ммоль) в MeOH (1,5 мл) и толуоле (1,5 мл) обработали AcOH (27,6 мкл) и встряхивали при 50°C в течение 5,5 часов, в течение которых синий цвет пиридинового исходного материала исчез. Растворители выпарили при пониженном давлении. Красный остаток последовательно обработали двумя аликвотами толуола (3 мл каждая) и выпарили при пониженном давлении. Остаток суспендировали в ДХМ (3 мл) и обработали AcOH (135,4 мкл) и триацетоксиборогидрид натрия (164,3 мг, 0,775 ммоль), затем поместили в атмосферу азота и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи; в течение нескольких минут материал перешел в раствор и в течение часа материал выпал в осадок. Образец разбавили ДХМ/MeOH/EtOAc, обработали силикагелем и выпарили при пониженном давлении. Материал очистили с помощью хроматографии на ЖХСД Biotage (от 0 до 100% EtOAc в гексане) для получения указанного в заголовке соединения (**I-2**) (25,7 мг, 0,078 ммоль, выход 16,16%, ВЭЖХ чистота 100% при 220 нм) в виде зеленоватого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ м.д. 12,02 (с, 1 H), 7,79 (д, $J=2,05$ Гц, 1 H), 7,65 (с, 1 H), 7,49 (дд, $J=8,65, 2,20$ Гц, 1 H), 7,30 (д, $J=8,79$ Гц, 1 H), 6,90 (дд, $J=4,30, 4,30$ Гц, 1 H), 5,95-6,11 (м, 3 H), 4,16 (д, $J=5,90$ Гц, 2 H), 3,93 (к, $J=6,84$ Гц, 2 H), 1,22 (т, $J=7,04$ Гц, 3 H). ЖХ-МС (Метод 4): Rt 1,15 мин, m/z 330,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Таблица 2: Соединения, перечисленные в Таблице 2, получили, используя методы аналогичные описанным для получения **I-1** & **I-2**.

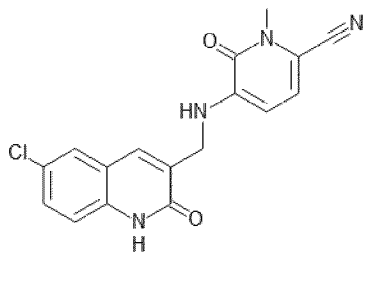
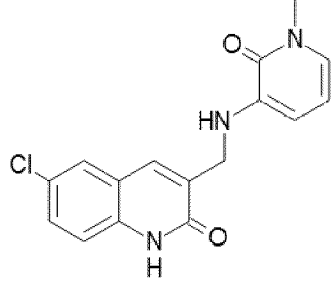
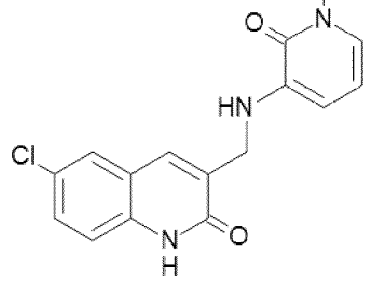
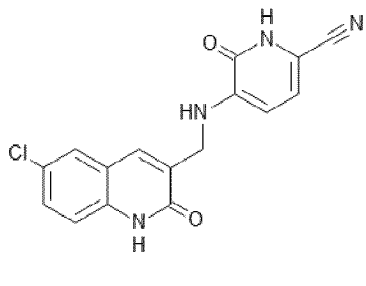
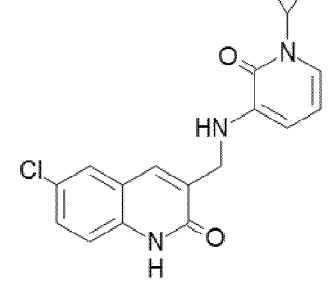
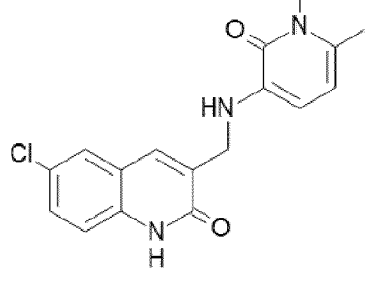
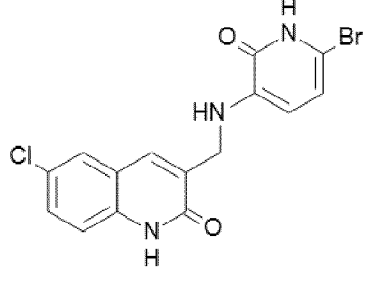
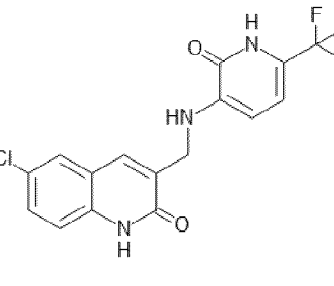
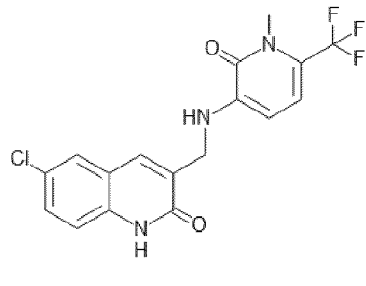
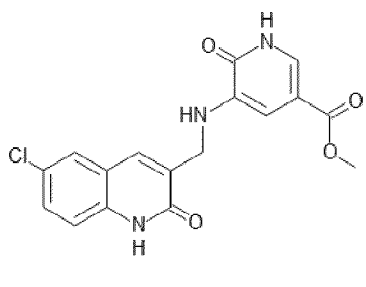
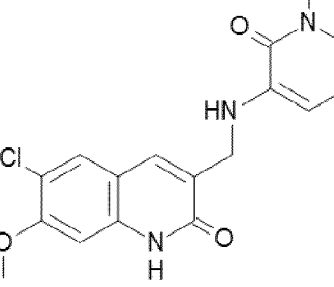
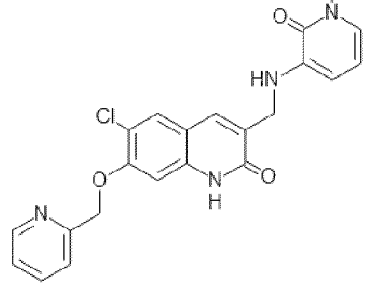
I-1 	I-2 	I-3 
I-4 	I-5 	I-6 
I-7 	I-8 	I-9 
I-10 	I-11 	I-12 

Таблица 3. Сигнал ЖХ-МС и химические сдвиги ЯМР каждого соединения, перечисленного в Таблице 2.

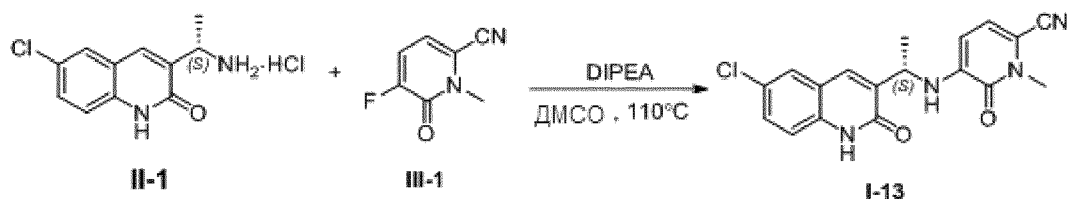
Соединение №	ЖХ-МС	¹ H ЯМР (300 МГц) δ м.д.	Химическое название
I-1	m/z:340,93 (M+H) ⁺ Rt (мин):1,76	¹ H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ м.д. 7,97 (с, 1 H), 7,56 (уш.с., 1 H), 7,45 (уш.д., J=11,43 Гц, 2 H), 7,36 (уш.д., J=8,79 Гц, 1 H), 7,12-7,20 (м, 1 H), 6,66-6,78 (м, 1 H), 6,00 (уш.д., J=7,92 Гц, 1 H), 3,68 (с, 2 H), 3,31 (уш.с., 3 H).	5-{ [(6-хлор-2-оксо- 1,2-дигидрохинолин- 3-ил)метил]амино}- 1-метил-6-оксо-1,6- дигидропиридин-2- карбонитрил
I-2	m/z:329,99 (M+H) ⁺ Rt (мин):1,15	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆): δ м.д. 12,02 (с, 1 H), 7,79 (д, J=2,05 Гц, 1 H), 7,65 (с, 1 H), 7,49 (дд, J=8,65, 2,20 Гц, 1 H), 7,30 (д, J=8,79 Гц, 1 H), 6,90 (дд, J=4,30, 4,30 Гц, 1 H), 5,95- 6,11 (м, 3 H), 4,16 (д, J=5,90 Гц, 2 H), 3,93 (к, J=6,84 Гц, 2 H), 1,22 (т, J=7,04 Гц, 3 H).	6-хлор-3-{ [(1-этил- 2-оксо-1,2- дигидропиридин-3- ил)амино]метил}- 1,2-дигидрохинолин- 2-он
I-3	m/z:315,98 (M+H) ⁺ Rt (мин):1,06	¹ H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ м.д. 11,42 (уш.с., 1 H), 7,58 (с, 1 H), 7,41 (д, J=2,05 Гц, 1 H), 7,31-7,38 (м, 1 H), 7,21-7,27 (м, 1 H), 6,62 (д, J=6,45 Гц, 1 H), 6,13 (уш.с., 1 H), 5,95- 6,04 (м, 1 H), 4,34 (с, 2 H), 3,55 (с, 4 H).	6-хлор-3-{ [(1- метил-2-оксо-1,2- дигидропиридин-3- ил)амино]метил}- 1,2-дигидрохинолин- 2-он
I-4	m/z:327,04 (M+H) ⁺ Rt (мин):1,01	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆): δ 12,01 (уш, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,45 (дд, J ₁ =2,35 Гц, J ₂ =8,8 Гц, 1H), 7,27 (д, J=8,79 Гц, 1H), 6,60-6,80 (м, 2H), 6,00 (д, J=7,62 Гц, 1H), 4,17 (д, J=6,16 Гц, 2H)	5-{ [(6-хлор-2-оксо- 1,2-дигидрохинолин- 3-ил)метил]амино}- 6-оксо-1,6- дигидропиридин-2- карбонитрил

Соединение №	ЖХ-МС	¹ H ЯМР (300 МГц) δ м.д.	Химическое название
I-5	m/z: 342,01 (M+H) ⁺ Rt (мин): 1,15		6-хлор-3-[[1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)амино]метил}-1,2-дигидрохинолин-2-он
I-6	m/z: 329,99 (M+H) ⁺ Rt (мин): 1,13	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆): δ м.д. 12,00 (с, 1 H), 7,77 (д, J=2,35 Гц, 1 H), 7,62 (с, 1 H), 7,48 (дд, J=8,79, 2,35 Гц, 1 H), 7,30 (д, J=8,79 Гц, 1 H), 5,98-6,04 (м, 1 H), 5,88-5,95 (м, 1 H), 5,78 (т, J=6,30 Гц, 1 H), 4,14 (д, J=6,20 Гц, 2 H), 3,47 (с, 3 H), 2,22 (с, 3 H).	6-хлор-3-[[1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)амино]метил}-1,2-дигидрохинолин-2-он
I-7	m/z: 379,86 (M+H) ⁺ Rt (мин): 0,97	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆): δ 12,00 (уш, 1H), 7,76 (д, J=2,32 Гц, 1H), 7,59 ((с, 1H)), 7,45 (дд, J ₁ =2,40 Гц, J ₂ =8,78 Гц, 1H), 7,27 (д, J=8,72 Гц, 1H), 6,42 (уш, 1H), 6,18 (уш, 1H), 5,89 (уш, 1H), 5,82 (д, J=8,98 Гц, 1H), 4,13 (д, J=5,38 Гц, 2H)	3-[[6-бром-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)амино]метил}-6-хлор-1,2-дигидрохинолин-2-он
I-8	m/z: 369,90 (M+H) ⁺ Rt (мин): 1,2		6-хлор-3-([2-оксо-6-(трифторметил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)амино]метил)-1,2-дигидрохинолин-2-он
I-9	m/z: 383,93 (M+H) ⁺ Rt (мин): 1,43		6-хлор-3-([1-метил-2-оксо-6-(трифторметил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)амино]метил)-

Соединение №	ЖХ-МС	¹ H ЯМР (300 МГц) δ м.д.	Химическое название
			1,2-дигидрохинолин-2-он
I-10	m/z: 359,99 (M+H) ⁺ Rt (мин): 1,01		метил-5-{ [(6-хлор-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил) метил] амино} -6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат
I-11	m/z: 346,04 (M+H) ⁺ Rt (мин): 1,05	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆): δ м.д. 11,88 (с, 1 H), 7,78 (с, 1 H), 7,58 (с, 1 H), 6,94 (с, 1 H), 6,88 (дд, J=6,45, 2,05 Гц, 1 H), 5,92-6,10 (м, 3 H), 4,12 (д, J=6,45 Гц, 2 H), 3,87 (с, 3 H), 3,45 (с, 3 H).	6-хлор-7-метокси-3-{ [(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил) амино] метил} -1,2-дигидрохинолин-2-он
I-12			6-хлор-3-{ [(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил) амино] метил} -7-(пиридин-2-илметокси) -1,2-дигидрохинолин-2-он

а. Данные ЖХ-МС определяли с помощью Метода 4.б. Данные отсутствуют.

Пример 25 - (S)-5-((1-(6-хлор-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил) этил) амино) -1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрил (I-13)

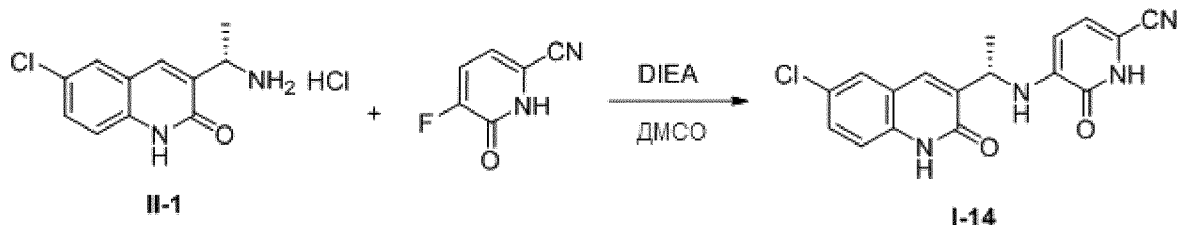


Смесь 5-фтор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрила **III-1** (1,23 г, 8,09 ммоль), (S)-3-(1-аминоэтил)-6-

хлорхинолин-2(1*H*)-он гидрохлорида **II-1** (1,91 г, 7,37 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (3,8 мл, 21,8 ммоль) в безводном диметилсульфоксиде (57 мл) нагревали до 110°C в атмосфере N₂ и перемешивали в течение 6 часов. После охлаждения до комнатной температуры, смесь разделили между EtOAc/H₂O (750 мл/750 мл). Органическую фазу отделили, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме. Остаток дважды очистили на ISCO (40 г силикагелевая колонка, EtOAc/гексан 0~100%; 80 г силикагелевая колонка, MeOH/дихлорметан 0~5%). Бесцветные фракции смешали и на роторном испарителе удаляли дихлорметан при пониженном давлении до тех пор, пока большая часть белого твердого вещества не выпала в осадок. Белое твердое вещество собрали с помощью фильтрования и промыли холодным MeOH. Затем его смешали с MeCN/H₂O (10 мл/25 мл) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения **I-13** в виде белого твердого вещества (790 мг). т.пл.262-264°C. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ:12,07 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,73 (д, *J*=2,2 Гц, 1H), 7,51 (дд, *J*=8,6, 2,3 Гц, 1H), 7,31 (д, *J*=8,8 Гц, 1H), 6,97 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 6,93 (д, *J*=7,7 Гц, 1H), 5,95 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 4,68 (м, 1H), 3,58 (с, 3H), 1,50 (д, *J*=6,6 Гц, 3H). ЖХ-МС (Метод 3):100% чистота @ 254 нм, Rt 10,78 мин, m/z 355, 357 [M+H]⁺. Фильтрат и окрашенные фракции (ТСХ чистые) из второго ISCO смешали и обрабатывали активированным углем и фильтровали (до тех пор, пока фильтрат не обесцветился). Затем фильтрат концентрировали на роторном испарителе при пониженном давлении для удаления дихлорметана до тех пор, пока большая часть белого твердого вещества не выпала в осадок. Белое твердое вещество собрали с помощью фильтрования и промыли холодным MeOH. Затем его смешали с MeCN/H₂O (10 мл/25 мл) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения **I-13** в виде белого твердого вещества (970 мг). и т.пл..262-264 °C.¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ:12,06 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,73 (д, *J*=2,5 Гц, 1H), 7,51 (дд, *J*=8,6, 2,3 Гц, 1H), 7,31 (д, *J*=8,8 Гц, 1H), 6,97 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 6,92 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 5,95 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 4,68 (м, 1H), 3,58 (с, 3H), 1,50 (д, *J*=6,9 Гц, 3H). ЖХ-МС

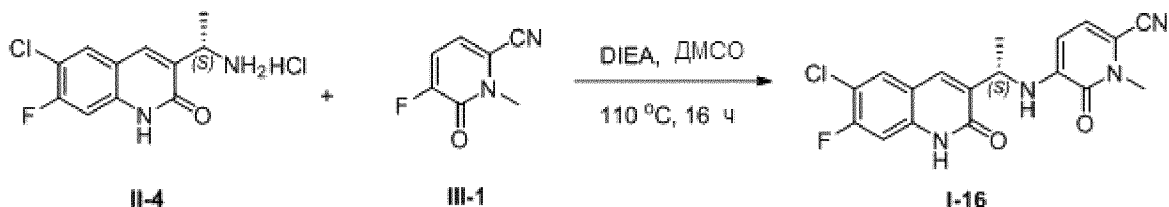
(Метод 3): 100% чистота @ 254 нм, m/z 355, 357 $[M+H]^+$. Суммарный выход для двух объединенных загрузок равен 67%.

Пример 26 -- (S)-5-((1-(6-хлор-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)этил)амино)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрил (I-14)



Смесь DIEA (0,165 мл, 0,943 ммоль), (S)-3-(1-аминоэтил)-6-хлорхинолин-2(1H)-она **II-1** (70 мг, 0,314 ммоль) и 5-фтор-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрила (52,1 мг, 0,377 ммоль) в ДМСО (1 мл) нагревали до 110°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, затем обработали EtOAc, дважды промыли водой, сушили и концентрировали. Очистка с помощью Biotage от 0 до 10% MeOH/ДХМ на 10 г колонке позволила получить (S)-5-((1-(6-хлор-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)этил)амино)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрил (12,1 мг, 11,3%). ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 12,03 (с, 1 H), 7,72 (с, 2 H), 7,47 (м, 1 H), 7,28 (м, 1H), 6,84 (м, 1 H), 6,68 (м, 1H), 5,93 (м, 1H), 4,66 (м, 1H), 1,45 (д, $J=6,74$ Гц, 3H). ЖХ-МС (Метод 3): R_t 2,35 мин, m/z 361,05 $[M+Na]^+$.

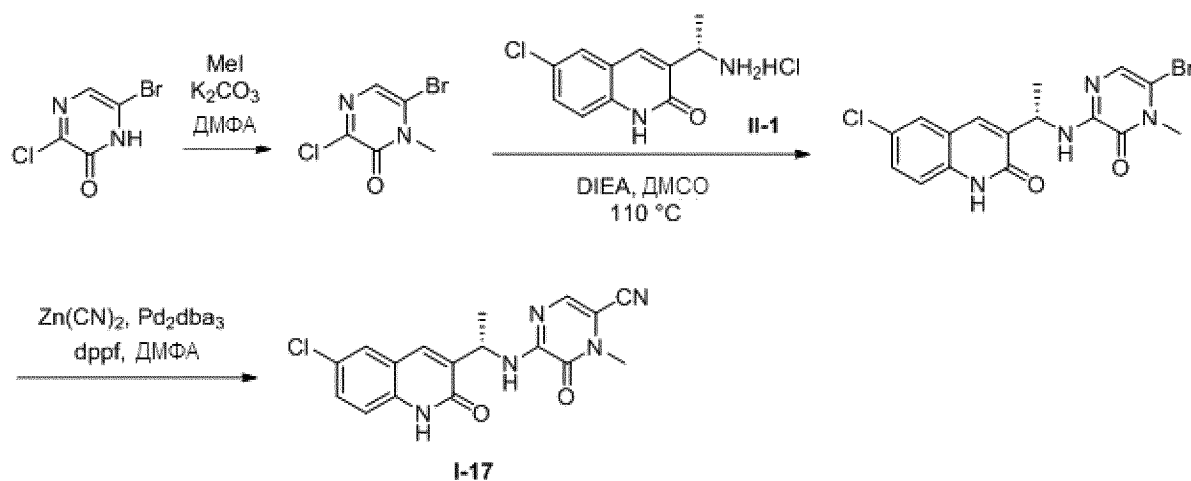
Пример 27 -- (S)-5-((1-(6-Хлор-7-фтор-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)этил)амино)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрил (I-16)



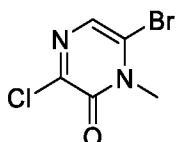
Смесь (S)-3-(1-аминоэтил)-6-хлор-7-фторхинолин-2(1H)-он гидрохлорида **II-4** (1,00 г, 3,61 ммоль), 5-фтор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрила **III-1** (604 мг, 3,97 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламина (1,9 мл, 10,8 ммоль) в ДМСО (15 мл) нагревали в герметично закрытой пробирке при 110°C в течение 16

ч. Данные МС и ТСХ показали полное превращение. Реакционную смесь вылили в воду (300 мл) при интенсивном перемешивании. Твердое вещество отфильтровали и промыли водой и затем растворили в EtOAc и сушили над сульфатом натрия. После фильтрования раствор концентрировали с силикагелем и очистили с помощью колоночной флэш-хроматографии (SiO₂:дихлорметан/EtOAc от 0 до 50%) с получением целевого соединения **I-16** в виде светло-желтого твердого вещества (1,20 г, 89%). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,12 (с, 1H), 7,95 (д, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,21 (д, *J*=10,4 Гц, 1H), 6,94 (д, *J*=7,9 Гц, 1H), 6,92 (д, *J*=7,4 Гц, 1H), 5,94 (д, *J*=8,2 Гц, 1H), 4,69-4,62 (м, 1H), 3,58 (с, 3H), 1,49 (д, *J*=6,6 Гц, 3H); ЖХ-МС (Метод 3): Rt 5,00 мин, *m/z* 373,1, 375,1 [M+H]⁺.

Пример 28 -- (S)-5-((1-(6-хлор-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)этил)амино)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиразин-2-карбонитрил (I-17)



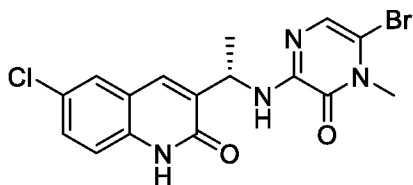
Стадия 1: 6-бром-3-хлор-1-метилпиразин-2(1H)-он.



Смесь 6-бром-3-хлорпиразин-2(1H)-она (2 г, 9,55 ммоль) и карбоната калия (2,77 г, 20,04 ммоль) обработали ДМФА (25 мл) в 200 мл круглодонной колбе и перемешивали 15 минут. Прибавили MeI (0,69 мл, 11,04 ммоль) и перемешивали смесь в течение 45 минут при комнатной температуре. Растворитель выпарили при пониженном давлении. Остаток смешали с водой (75 мл) и экстрагировали ДХМ

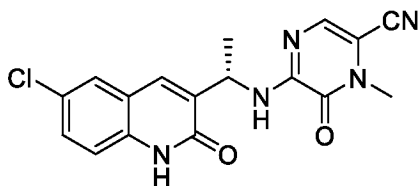
(2×75 мл). Объединенные органические экстракты сушили (MgSO_4), отфильтровали, обработали силикагелем и выпарили при пониженном давлении, затем дополнительно выпаривали при 60°C в высоком вакууме. Материал очистили с помощью хроматографии на ЖХСД Biotage (силикагель, от 0 до 35% EtOAc в гексане), с изократическим элюированием 16% EtOAc и 30% EtOAc во время выхода пиков желаемого продукта. Пик, вышедший с 30% EtOAc, позволил получить 6-бром-3-хлор-1-метилпиразин-2(1H)-он (1,30 г, 5,82 ммоль, выход 61%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ м.д. 7,50 (с, 1 H), 3,63 (с, 3 H). ЖХ-МС (Метод 1): Rt 1,44 мин, m/z 222,9, 224,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: (S)-3-(1-(5-бром-4-метил-3-оксо-3,4-дигидропиразин-2-ил)амино)этил)-6-хлорхинолин-2(1H)-он



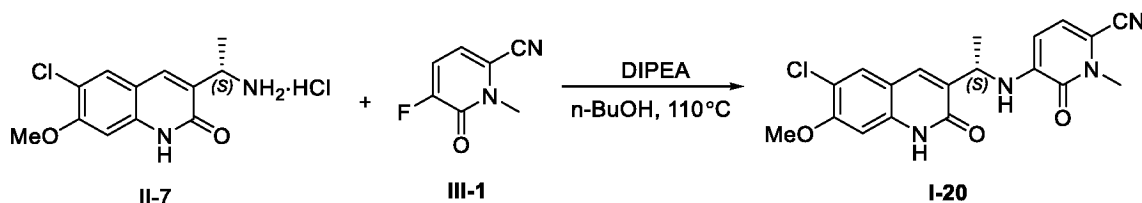
Смесь (S)-3-(1-аминоэтил)-6-хлорхинолин-2(1H)-он гидрохлорида II-1 (200 мг, 0,772 ммоль) и 6-бром-3-хлор-1-метилпиразин-2(1H)-она (189,2 мг, 0,847 ммоль) в ДМСО (5 мл) обработали DIEA (400 мкл, 2,290 ммоль) и перемешивали при 110°C пять часов. Образец смешали с водой (75 мл) и экстрагировали ДХМ (2×50 мл). Объединенные органические фазы сушили (Na_2SO_4) и отфильтровали, прибавили силикагель и выпарили растворитель при пониженном давлении. Образец очистили с помощью хроматографии на ЖХСД Biotage (25 г силикагелевая колонка, от 0 до 100% EtOAc в гексане, с изократическим элюированием пиков) с получением (S)-3-(1-(5-бром-4-метил-3-оксо-3,4-дигидропиразин-2-ил)амино)этил)-6-хлорхинолин-2(1H)-она (32,9 мг, 0,080 ммоль, выход 10%) в виде оранжевого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ м.д. 11,99 (с, 1 H), 7,70-7,75 (м, 2 H), 7,56 (д, $J=7,92$ Гц, 1 H), 7,46-7,52 (м, 1 H), 7,30 (д, $J=8,79$ Гц, 1 H), 6,88-6,96 (м, 1 H), 5,02-5,17 (м, 1 H), 3,50-3,60 (м, 3 H), 1,44 (д, $J=6,74$ Гц, 3 H). ЖХ-МС (Метод 1): Rt 2,55 мин, m/z 410,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: (S)-5-((1-(6-хлор-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)этил)амино)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиразин-2-карбонитрил (I-17).



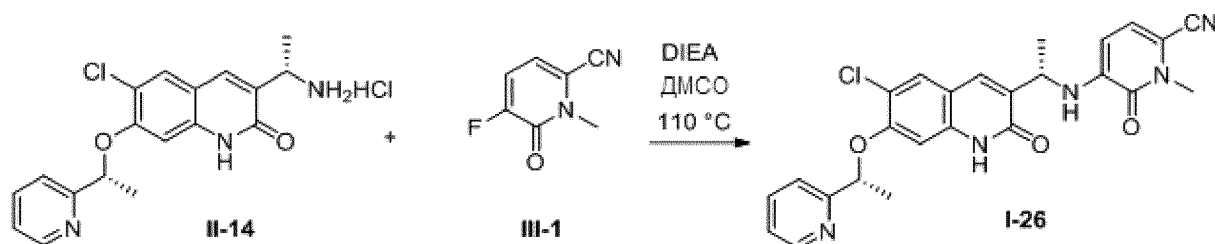
Смесь (S)-3-(1-((5-бром-4-метил-3-оксо-3,4-дигидропиразин-2-ил)амино)этил)-6-хлорхинолин-2(1H)-она (31,0 мг, 0,076 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (7,4 мг, 8,08 мкмоль), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферrocена (8,7 мг, 0,016 ммоль) и дицианоцинк (18,1 мг, 0,154 ммоль) в атмосфере азота поместили в двухдраховый флакон. С помощью шприца прибавили ДМФА (1,4 мл). Воздух откачали и трижды наполнили азотом. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Данные ЖХ-МС указали на полное завершение реакции. Растворитель выпарили при пониженном давлении. Остаток разделили между водой (15 мл) и ДХМ (2×15 мл). Объединенные органические экстракты сушили (Na_2SO_4) и отфильтровали, прибавили силикагель и выпарили растворитель при пониженном давлении. Материал очистили с помощью хроматографии на ЖХСД Biotage (от 0 до 65% EtOAc в гексане, с изократическим элюированием пиков) для получения указанного в заголовке соединения **I-17** (20,1 мг, 0,055 ммоль, выход 72,0%, ВЭЖХ чистота 96,5% при 220 нм) в виде оранжевого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ м.д. 12,03 (с, 1 Н), 8,59 (д, $J=8,50$ Гц, 1 Н), 7,77 (с, 1 Н), 7,72 (д, $J=2,35$ Гц, 1 Н), 7,47-7,55 (м, 2 Н), 7,31 (д, $J=8,79$ Гц, 1 Н), 5,18-5,31 (м, 1 Н), 3,48 (с, 3 Н), 1,48 (д, $J=6,74$ Гц, 3 Н). ЖХ-МС (Метод 4): R_t 1,25 мин, m/z 356,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 29 -- (S)-5-((1-(6-хлор-7-метокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)этил)амино)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрил (I-20)



Смесь 5-фтор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрила **III-1** (58 мг, 0,38 ммоль), (S)-3-(1-аминоэтил)-6-хлор-7-метоксихинолин-2(1H)-он гидрохлорида **II-7** (100 мг, 0,35 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (180 мкмкл, 1,04 ммоль) в n-BuOH (3 мл) нагревали в герметично закрытой пробирке в атмосфере N₂ до 110 °C и перемешивали в течение ночи. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очистили на ISCO (20 г силикагелевую колонку, EtOAc/гексан 0~100%). Полученное твердое белое вещество с металлическим оттенком растерли с EtOAc/гексан, отфильтровали, растворили в горячем MeCN/H₂O (10 мл/10 мл) и затем лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения **I-20** в виде белого твердого вещества (78 мг, 58%). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 11,90 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 6,98 (д, J=7,7 Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,90 (д, J=7,9 Гц, 1H), 5,95 (д, J=7,9 Гц, 1H), 4,65 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,58 (с, 3H), 1,48 (д, J=6,9 Гц, 3H). ЖХ-МС (Метод 3): Rt 4,98 мин, m/z 385 [M+H]⁺.

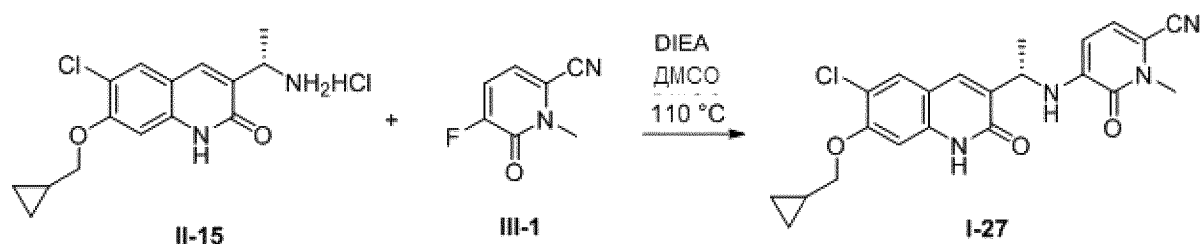
Пример 30 -- 5-((S)-1-(6-хлор-2-оксо-7-((R)-1-(пиридин-2-ил)этокси)-1,2-дигидрохинолин-3-ил)этил)амино)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрил (I-26)



Смесь 5-фтор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрила **III-1** (35,2 мг, 0,231 ммоль) и 3-((S)-1-аминоэтил)-6-хлор-7-((R)-1-(пиридин-2-ил)этокси)хинолин-2(1H)-он гидрохлорида **II-14** (80 мг, 0,210 ммоль) **II-8** обработали DMSO (1,5 мл) и DIEA (111 мкл, 0,636 ммоль). Раствор перемешивали при

110°C в течение пяти часов. Образец смешали с водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2×15 мл). Экстракты промыли водой (2×20 мл), сушили (Na₂SO₄) и отфильтровали, прибавили силикагель и выпарили растворитель при пониженном давлении. Материал очистили с помощью хроматографии на ЖХСД Biotage (10 г силикагелевая колонка) с от 0 до 3,4% MeOH в гексане. Полученный таким образом материал растворили в MeCN (2 мл), обработали водой (1 мл), заморозили на бане сухой лед/ацетон и лиофилизировали для получения указанного в заголовке соединения (**I-26**) (32,7 мг, 0,069 ммоль, выход 33%, ВЭЖХ чистота 100% при 220 нм) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 11,75 (с, 1 H), 8,55–8,62 (м, 1 H), 7,80 (дд, J=7,50, 7,50 Гц, 1 H), 7,74 (с, 1 H), 7,64 (с, 1 H), 7,39 (д, J=7,62 Гц, 1 H), 7,32 (дд, J=7,48, 4,84 Гц, 1 H), 6,96 (д, J=7,62 Гц, 1 H), 6,82–6,89 (м, 2 H), 5,93 (д, J=7,92 Гц, 1 H), 5,50 (к, J=6,16 Гц, 1 H), 4,61 (с, 1 H), 3,57 (с, 3 H), 1,66 (д, J=6,16 Гц, 3 H), 1,44 (д, J=6,74 Гц, 3 H). ЖХ-МС (Метод 1): Rt 2,61 мин, m/z 475,9 [M+H]⁺.

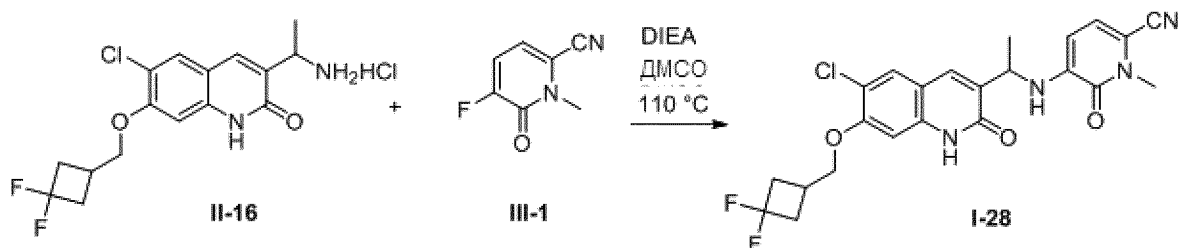
Пример 31 -- (S)-5-((1-(6-хлор-7-(циклопропилметокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)этил)амино)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрил (I-27)



Раствор 5-фтор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрила **III-1** (18,3 мг, 0,120 ммоль) и (S)-3-(1-аминоэтил)-6-хлор-7-(циклопропилметокси)хинолин-2(1H)-он гидрохлорида **II-15** (35 мг, 0,106 ммоль) обработали ДМСО (0,8 мл) и DIEA (57 мкл, 0,326 ммоль). Раствор перемешивали при 110°C в течение 3,5 часов. Образец смешали с водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2×10 мл). Объединенные экстракты промыли водой (2×20 мл), сушили (Na₂SO₄) и отфильтровали, прибавили силикагель и выпарили растворитель при пониженном давлении. Материал очистили с помощью хроматографии

на Biotage ЖХСД (10 г силикагелевая колонка) от 0 до 70% EtOAc в гексане. Полученный таким образом материал растворили в MeCN (0,8 мл), обработали водой (0,4 мл), заморозили на бане сухой лед/ацетон и лиофилизировали для получения указанного в заголовке соединения (**I-27**) (23,9 мг, 0,056 ммоль, выход 52,9%, ВЭЖХ чистота > 99% при 220 нм) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6): δ м.д. 11,83 (с, 1 H), 7,73 (с, 1 H), 7,67 (с, 1 H), 6,97 (д, $J=7,92$ Гц, 1 H), 6,92 (с, 1 H), 6,89 (д, $J=7,92$ Гц, 1 H), 5,95 (д, $J=7,92$ Гц, 1 H), 4,61-4,70 (м, 1 H), 3,92 (д, $J=6,74$ Гц, 2 H), 3,58 (с, 3 H), 1,48 (д, $J=6,74$ Гц, 3 H), 1,21-1,33 (м, 1 H), 0,56-0,65 (м, 2 H), 0,34-0,44 (м, 2 H). ЖХ-МС (Метод 1): Rt 2,61 мин, m/z 424,9 [M+H] $^+$.

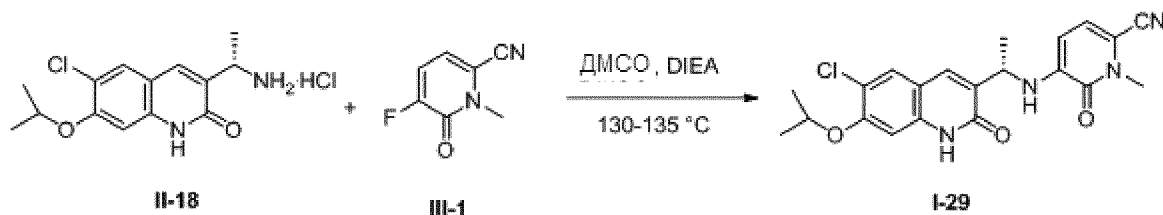
Пример 32 - 5-((1-(6-хлор-7-((3,3-дифторциклобутил)метокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)этил)амино)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрил (**I-28**)



Смесь 5-фтор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрила **III-1** (26,7 мг, 0,176 ммоль) и 3-(1-аминоэтил)-6-хлор-7-((3,3-дифторциклобутил)метокси)хинолин-2(1H)-он гидрохлорида **II-16** (59,7 мг, 0,157 ммоль) обработали DMSO (1 мл) и DIEA (84 мкл, 0,481 ммоль). Раствор перемешивали при 110°C восемь часов. Данные ЖХ-МС указали на то, что реакция подошла к завершению. Образец смешали с водой (15 мл) и экстрагировали ДХМ (3×10 мл). Экстракты сушили (Na_2SO_4), отфильтровали, обработали силикагелем и выпарили при пониженном давлении. Материал очистили с помощью хроматографии на ЖХСД Biotage (10 г силикагелевая колонка, от 0 до 75% в EtOAc в гексане) для получения указанного в заголовке соединения **I-28** (40,5 мг, 0,085 ммоль, выход 54,2%, ВЭЖХ чистота 100% при 220 нм) в виде белого твердого вещества с

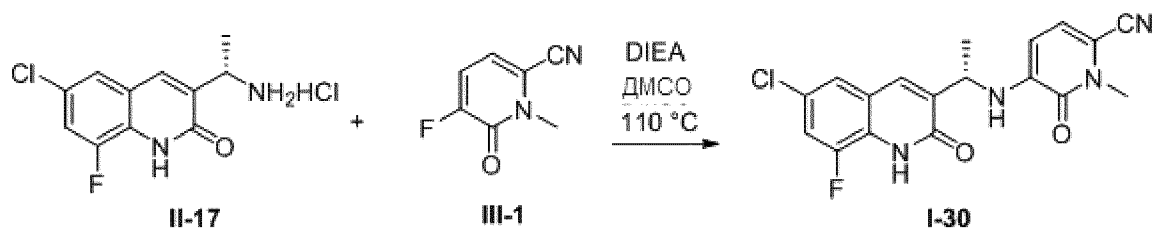
металлическим оттенком. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ м.д. 11,90 (с, 1 Н), 7,76 (с, 1 Н), 7,68 (с, 1 Н), 6,97 (д, $J=7,62$ Гц, 1 Н), 6,94 (с, 1 Н), 6,91 (д, $J=7,62$ Гц, 1 Н), 5,95 (д, $J=7,62$ Гц, 1 Н), 4,65 (квин, $J=6,82$ Гц, 1 Н), 4,12 (д, $J=4,10$ Гц, 2 Н), 3,58 (с, 3 Н), 2,52-2,80 (м, 5 Н), 1,48 (д, $J=6,74$ Гц, 3 Н). ЖХ-МС (Метод 4): R_t 1,51 мин, m/z 475,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 33 - (S)-5-((1-(6-хлор-7-изопропокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)этил)амино)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрил (**I-29**)



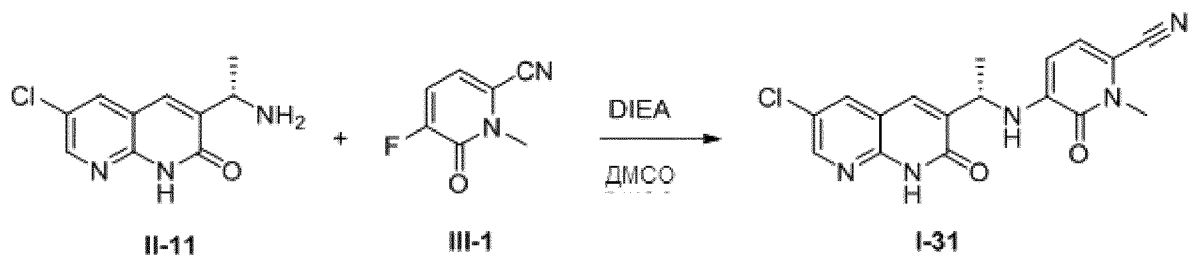
Смесь (S)-3-(1-аминоэтил)-6-хлор-7-изопропоксихинолин-2(1H)-он гидрохлорида **II-18** (128 мг, 0,4 ммоль, 1 экв.), 5-Фтор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрил (67 мг, 0,44 ммоль, 1,1 экв.) и DIPEA (148 мг, 1,2 ммоль, 3 экв.) в 4 мл ДМСО нагревали при 130-135°C в течение 80 минут. Затем реакционную смесь вылили в воду и полученное твердое вещество собрали и промыли водой. Хроматография на силикагеле 3,5 г, используя градиент ДХМ к ДХМ/ЕтОН (98/2) с последующим растиранием в $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$, позволили получить **I-29** (93 мг, 56%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11,80 (уш.с., 0,7Н), 7,72 (с, 1Н), 7,66 (с, 1Н), 6,98 (с, 1Н), 6,96 (с, 1Н), 6,89 (д, $J=7,41$, 1Н), 5,93 (д, $J=7,68$, 1Н), 4,62 (м, 2Н), 3,57 (с, 3Н), 1,47 (д, $J=7,41$, 3Н), 1,33 (д, $J=6,03$, 6Н). ЖХ-МС (Метод 3), R_t 5,5 мин, m/z 413 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 34 - (S)-5-((1-(6-хлор-8-фтор-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)этил)амино)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрил (**I-30**)



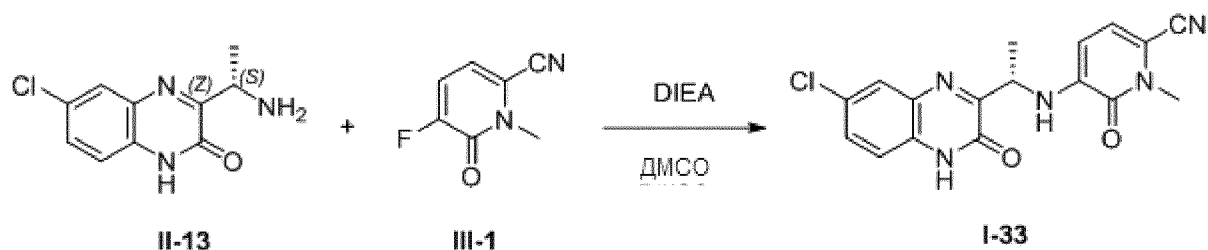
Раствор (S)-3-(1-аминоэтил)-6-хлор-8-фторхинолин-2(1H)-он гидрохлорида **II-17** (91,7 мг, 0,331 ммоль) и 5-фтор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрила **III-1** (56,8 мг, 0,373 ммоль) в ДМСО (2,0 мл) обработали DIEA (172 мкл, 0,985 ммоль) и перемешивали при 110°C в течение четырех часов. Образец прибавили к воде (30 мл) и полученный осадок экстрагировали ДХМ (2×20 мл) и EtOAc (10 мл). Объединенные органические экстракты сушили (Na₂SO₄), отфильтровали, обработали силикагелем, и выпарили при пониженном давлении. Материал очистили с помощью хроматографии на ЖХСД Biotage (10 г силикагелевая колонка) с от 0 до 45% EtOAc в гексане, с изократическим элюированием пиков. Фракции продукта смешали, промыли водой (2×30 мл) и выпарили при пониженном давлении. Остаток растворили в MeCN (4 мл) и воде (2 мл), заморозили (баня сухой лед и ацетон) и лиофилизировали для получения указанного в заголовке соединения **I-30** (62,0 мг, 0,166 ммоль, выход 50,3%, ВЭЖХ чистота 100% при 220 нм) в виде серо-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ м.д. 12,15 (с, 1 H), 7,77 (с, 1 H), 7,56-7,65 (м, 2 H), 6,97 (д, J=7,92 Гц, 1 H), 6,93 (д, J=7,62 Гц, 1 H), 5,94 (д, J=7,92 Гц, 1 H), 4,61-4,75 (м, 1 H), 3,58 (с, 3 H), 1,50 (д, J=6,74 Гц, 3 H). ЖХ-МС (Метод 1): Rt 2,39 мин, m/z 373,0 [M+H]⁺.

Пример 35 - (S)-5-((1-(6-хлор-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-ил)этил)амино)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрил (**I-31**)



Смесь (S)-3-(1-аминоэтил)-6-хлор-1,8-нафтиридин-2(1H)-она **II-11** (100 мг, 0,447 ммоль), 5-фтор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрила **III-1** (82 мг, 0,537 ммоль) и DIEA (0,234 мл, 1,341 ммоль) в ДМСО (1 мл) нагревали до 110°C в течение двух часов. Данные ЖХ-МС показали образование продукта. Затем реакционную смесь охладил до комнатной температуры, с последующим прибавлением воды и фильтрованием. Очистка сырого продукта на Biotage с 0-10% MeOH/ДХМ на 25 г колонке позволила получить (S)-5-((1-(6-хлор-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-ил)этил)амино)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрил **I-31** (53,8 мг, 33,8%). ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 12,52 (с, 1 H), 8,49 (д, $J=2,64$ Гц, 1 H), 8,24 (д, $J=2,64$ Гц, 1 H), 7,72 (с, 1 H), 6,71-7,07 (м, 2 H), 5,91 (д, $J=8,21$ Гц, 1 H), 4,52-4,85 (м, 1 H), 3,46-3,74 (с, 3 H), 1,48 (д, $J=6,74$ Гц, 3 H). ЖХ-МС (Метод 1): Rt 2,22 мин, m/z 356,01 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

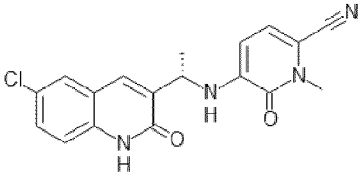
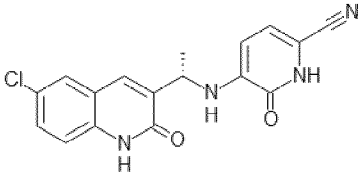
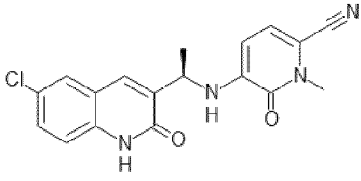
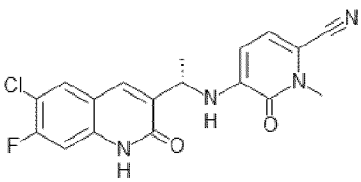
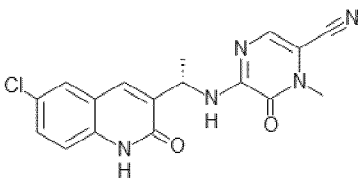
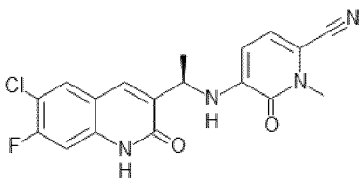
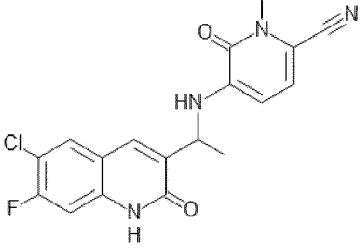
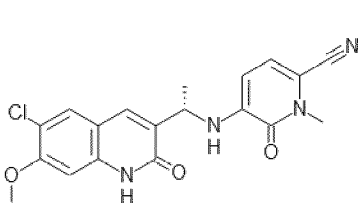
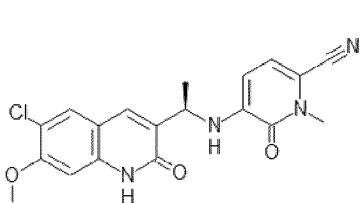
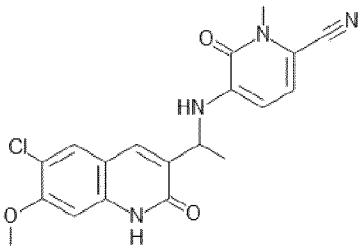
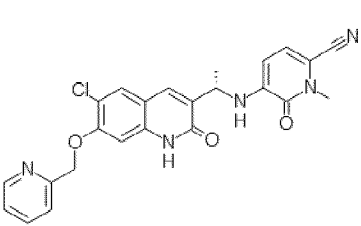
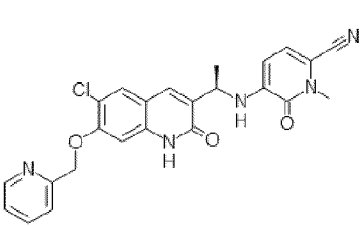
Пример 36 - (S)-5-((1-(7-хлор-3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-2-ил)этил)амино)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрил (**I-33**)



К соединению **II-13** (59 мг, 0,175 ммоль) в ДМСО (5 мл) в герметично закрытой пробирке прибавили 5-фтор-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрил **III-1** (35 мг, 0,23 ммоль) и DIEA (0,5 мл). Реакционную смесь нагревали до 110°C и перемешивали в течение 3 ч. Затем реакционную смесь охладил до комн. темп., разбавили водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл X 4). Объединенные органические фазы сушили (Na_2SO_4), концентрировали и очистили с помощью обращенно-фазной хроматографии C-18 ISCO с водой (0,1% ТФК) и CH_3CN (0,1% ТФК) для получения указанного в заголовке соединения (**I-33**) (22 мг, 34%).

в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 12,71 (с, 1H), 7,82 (д, $J=6,57$ Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,59 (д, $J=2,19$ Гц, 1H), 7,59 (дд, $J=9,06$ Гц, 2,19 Гц, 1H), 7,32 (д, $J=8,79$ Гц, 1H), 7,05 (д, $J=7,71$ Гц, 1H), 6,93 (д, $J=7,98$ Гц, 1H), 6,31 (д, $J=7,98$ Гц, 1H), 5,00 (м, 1H), 3,59 (с, 3H), 1,49 (д, $J=6,60$ Гц, 3H). ЖХ-МС (Метод 3): Rt 5,30 мин, m/z 357,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Таблица 4: Перечисленные в Таблице 4, соединения получали, используя методы аналогичные описанным для получения от **I-13** до **I-33**.

I-13 	I-14 	I-15 
I-16 	I-17 	I-18 
I-19 	I-20 	I-21 
I-22 	I-23 	I-24 

I-25	I-26	I-27
I-28	I-29	I-30
I-31	I-32	I-33

Таблица 5. Сигнал ЖХ-МС и химические сдвиги ЯМР каждого соединения перечислены в Таблице 4.

Соединение №	ЖХ-МС ^a	¹ H ЯМР (300 МГц) δ м.д.	Химическое название
I-13	m/z: 355,02 (M+H) ⁺ Rt (мин): 1,22	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆): δ м.д. 12,07 (с, 1 H), 7,71-7,76 (м, 2 H), 7,51 (дд, J=8,79, 2,35 Гц, 1 H), 7,31 (д, J=8,79 Гц, 1 H), 6,97 (д, J=7,92 Гц, 1 H), 6,93 (д, J=7,92 Гц, 1 H), 5,95 (д, J=7,92 Гц, 1 H), 4,62-4,75 (м, 1 H), 3,58 (с, 3 H), 1,50 (д, J=6,74 Гц, 3 H).	5-{[(1S)-1-(6-хлор-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)этил]амино}-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрил
I-14	m/z: 341,19	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ	5-{[(1S)-1-(6-хлор-

Соединение №	ЖХ-МС ^а	¹ H ЯМР (300 МГц) δ м.д.	Химическое название
	(M+H) ⁺ Rt (мин):1,06	м.д. 12,03 (с, 1 H), 7,72 (с, 2 H), 7,47 (м, 1 H), 7,28 (м, 1 H), 6,84 (м, 1 H), 6,68 (м, 1 H), 5,93 (м, 1 H), 4,66 (м, 1 H), 1,45 (д, J=6,74 Гц, 3H)	2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)этил]амино}-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрил
I-15	m/z:355,17 (M+H) ⁺ Rt (мин):1,22	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆): δ м.д. 12,07 (с, 1 H), 7,75 (с, 1 H), 7,74 (д, J=2,35 Гц, 1 H), 7,51 (дд, J=8,79, 2,35 Гц, 1 H), 7,31 (д, J=8,79 Гц, 1 H), 6,97 (д, J=7,92 Гц, 1 H), 6,93 (д, J=7,62 Гц, 1 H), 5,95 (д, J=7,92 Гц, 1 H), 4,68 (квин, J=6,89 Гц, 1 H), 3,58 (с, 3 H), 1,50 (д, J=6,74 Гц, 3 H).	5-{[(1R)-1-(6-хлор-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)этил]амино}-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрил
I-16	m/z:373,09 (M+H) ⁺ Rt (мин):1,35		5-{[(1S)-1-(6-хлор-7-фтор-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)этил]амино}-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрил
I-17	m/z:356,07 (M+H) ⁺ Rt (мин):1,25	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆): δ м.д. 12,03 (с, 1 H), 8,59 (д, J=8,50 Гц, 1 H), 7,77 (с, 1 H), 7,72 (д, J=2,35 Гц, 1 H), 7,47-7,55 (м, 2 H), 7,31 (д, J=8,79 Гц, 1 H), 5,18-5,31 (м, 1 H), 3,48 (с, 3 H), 1,48 (д, J=6,74 Гц, 3 H).	5-{[(1S)-1-(6-хлор-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)этил]амино}-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиразин-2-карбонитрил
I-18	m/z:373,09 (M+H) ⁺ Rt (мин):1,35		5-{[(1R)-1-(6-хлор-7-фтор-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)этил]амино}-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-

Соединение №	ЖХ-МС ^а	1H ЯМР (300 МГц) δ м.д.	Химическое название
			карбонитрил
I-19	m/z: 373,04 (M+H) ⁺ Rt (мин): 1,28	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆): δ м.д. 12,12 (с, 1 H), 7,95 (д, J=7,92 Гц, 1 H), 7,74 (с, 1 H), 7,21 (д, J=10,26 Гц, 1 H), 6,97 (д, J=7,62 Гц, 1 H), 6,91 (д, J=7,62 Гц, 1 H), 5,93 (д, J=7,92 Гц, 1 H), 4,65 (квин, J=6,90 Гц, 1 H), 3,58 (с, 3 H), 1,49 (д, J=6,74 Гц, 3 H).	5-{[1-(6-хлор-7- фтор-2-оксо-1,2- дигидрохинолин-3- ил)этил]амино}-1- метил-6-оксо-1,6- дигидропиридин-2- карбонитрил
I-20	m/z: 385,12 (M+H) ⁺ Rt (мин): 1,26		5-{[(1S)-1-(6-хлор- 7-метокси-2-оксо- 1,2-дигидрохинолин- 3-ил)этил]амино}-1- метил-6-оксо-1,6- дигидропиридин-2- карбонитрил
I-21	m/z: 385,14 (M+H) ⁺ Rt (мин): 1,26		5-{[(1R)-1-(6-хлор- 7-метокси-2-оксо- 1,2-дигидрохинолин- 3-ил)этил]амино}-1- метил-6-оксо-1,6- дигидропиридин-2- карбонитрил
I-22	m/z: 385,06 (M+H) ⁺ Rt (мин): 1,23	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆): δ м.д. 11,92 (с, 1 H), 7,74 (с, 1 H), 7,68 (с, 1 H), 6,97 (д, J=7,92 Гц, 1 H), 6,95 (с, 1 H), 6,90 (д, J=7,62 Гц, 1 H), 5,95 (д, J=7,92 Гц, 1 H), 4,65 (квин, J=7,04 Гц, 1 H), 3,88 (с, 3 H), 3,57 (с, 3 H), 1,48 (д, J=6,74 Гц, 3 H).	5-{[1-(6-хлор-7- метокси-2-оксо-1,2- дигидрохинолин-3- ил)этил]амино}-1- метил-6-оксо-1,6- дигидропиридин-2- карбонитрил
I-23	m/z: 462,20 (M+H) ⁺ Rt (мин): 1,61	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆): δ м.д. 11,89 (с, 1 H), 8,61 (д, J=4,69 Гц, 1 H), 7,88 (тд, J=7,70, 1,91 Гц, 1 H), 7,79 (с, 1 H), 7,68 (с, 1 H), 7,54	5-{[(1S)-1-[6-хлор- 2-оксо-7-(пиридин- 2-илметокси)-1,2- дигидрохинолин-3- ил)этил]амино}-1-

Соединение №	ЖХ-МС ^а	¹ H ЯМР (300 МГц) δ м.д.	Химическое название
		(д, J=7,92 Гц, 1 H), 7,38 (дд, J=7,33, 4,98 Гц, 1 H), 7,03 (с, 1 H), 6,96 (д, J=7,62 Гц, 1 H), 6,90 (д, J=7,62 Гц, 1 H), 5,94 (д, J=7,92 Гц, 1 H), 5,30 (с, 2 H), 4,57-4,72 (м, 1 H), 3,58 (с, 3 H), 1,48 (д, J=6,74 Гц, 3 H).	метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрил
I-24	m/z:462,17 (M+H) ⁺ Rt (мин):1,61	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆): δ м.д. 11,88 (с, 1 H), 8,61 (д, J=4,40 Гц, 1 H), 7,83-7,93 (м, 1 H), 7,79 (с, 1 H), 7,68 (с, 1 H), 7,54 (д, J=7,62 Гц, 1 H), 7,33-7,43 (м, 1 H), 7,03 (с, 1 H), 6,96 (д, J=7,92 Гц, 1 H), 6,90 (уш.д., J=7,33 Гц, 1 H), 5,94 (д, J=7,92 Гц, 1 H), 5,30 (с, 2 H), 4,57-4,71 (м, 1 H), 3,58 (с, 3 H), 1,48 (д, J=6,74 Гц, 3 H).	5-{[(1R)-1-[6-хлор-2-оксо-7-(пиридин-2-илметокси)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]этил]амино}-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрил
I-25	m/z:462,08 (M+H) ⁺ Rt (мин):1,29 25	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆): δ м.д. 11,89 (с, 1 H), 8,58-8,63 (м, 1 H), 7,88 (ддд, J=7,62, 7,62, 1,76 Гц, 1 H), 7,79 (с, 1 H), 7,68 (с, 1 H), 7,54 (д, J=7,92 Гц, 1 H), 7,38 (дд, J=6,89, 5,42 Гц, 1 H), 7,03 (с, 1 H), 6,97 (д, J=7,92 Гц, 1 H), 6,90 (д, J=7,62 Гц, 1 H), 5,94 (д, J=7,92 Гц, 1 H), 5,30 (с, 2 H), 4,56-4,71 (м, 1 H), 3,58 (с, 3 H), 1,48 (д, J=6,45 Гц, 3 H).	5-({1-[6-хлор-2-оксо-7-(пиридин-2-илметокси)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]этил}амино)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрил
I-26	m/z:476,24 (M+H) ⁺ Rt (мин):1,4	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆): δ м.д. 11,75 (с, 1 H), 8,55-8,62 (м, 1 H), 7,80 (дд, J=7,50, 7,50 Гц, 1 H), 7,74 (с, 1 H), 7,64 (с, 1 H), 7,39 (д, J=7,62	5-{[(1S)-1-{6-хлор-2-оксо-7-[(1R)-1-(пиридин-2-ил)этокси]-1,2-дигидрохинолин-3-

Соединение №	ЖХ-МС ^а	¹ H ЯМР (300 МГц) δ м.д.	Химическое название
		Гц, 1 Н), 7,32 (дд, J=7,48, 4,84 Гц, 1 Н), 6,96 (д, J=7,62 Гц, 1 Н), 6,82-6,89 (м, 2 Н), 5,93 (д, J=7,92 Гц, 1 Н), 5,50 (к, J=6,16 Гц, 1 Н), 4,61 (с, 1 Н), 3,57 (с, 3 Н), 1,66 (д, J=6,16 Гц, 3 Н), 1,44 (д, J=6,74 Гц, 3 Н).	ил}этил]амино}-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрил
I-27	m/z:425,55 (M+H) ⁺ Rt (мин):1,48	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆): δ м.д. 11,83 (с, 1 Н), 7,73 (с, 1 Н), 7,67 (с, 1 Н), 6,97 (д, J=7,92 Гц, 1 Н), 6,92 (с, 1 Н), 6,89 (д, J=7,92 Гц, 1 Н), 5,95 (д, J=7,92 Гц, 1 Н), 4,61-4,70 (м, 1 Н), 3,92 (д, J=6,74 Гц, 2 Н), 3,58 (с, 3 Н), 1,48 (д, J=6,74 Гц, 3 Н), 1,21-1,33 (м, 1 Н), 0,56-0,65 (м, 2 Н), 0,34-0,44 (м, 2 Н).	5-[[(1S)-1-[6-хлор-7-(циклопропилметокси)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил]этил]амино}-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрил
I-28	m/z:475,05 (M+H) ⁺ Rt (мин):1,51	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆): δ м.д. 11,90 (с, 1 Н), 7,76 (с, 1 Н), 7,68 (с, 1 Н), 6,97 (д, J=7,62 Гц, 1 Н), 6,94 (с, 1 Н), 6,91 (д, J=7,62 Гц, 1 Н), 5,95 (д, J=7,62 Гц, 1 Н), 4,65 (квин, J=6,82 Гц, 1 Н), 4,12 (д, J=4,10 Гц, 2 Н), 3,58 (с, 3 Н), 2,52-2,80 (м, 5 Н), 1,48 (д, J=6,74 Гц, 3 Н).	5-[(1-{6-хлор-7-[(3,3-дифторциклобутил)метокси]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил}этил)амино]-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрил
I-29		¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ:11,80 (уш.с., 0,7Н), 7,72 (с, 1Н), 7,66 (с, 1Н), 6,98 (с, 1Н), 6,96 (с, 1Н), 6,89 (д, J=7,41, 1Н), 5,93 (д, J=7,68, 1Н), 4,62 (м, 2Н), 3,57 (с, 3Н), 1,47 (д, J=7,41, 3Н), 1,33 (д, J=6,03, 6Н)	5-[[(1S)-1-[6-хлор-2-оксо-7-(пропан-2-илокси)-1,2-дигидрохинолин-3-ил]этил]амино}-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрил
I-30	m/z:373,22	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆): δ	5-[[(1S)-1-(6-хлор-

Соединение №	ЖХ-МС ^а	¹ H ЯМР (300 МГц) δ м.д.	Химическое название
	(M+H) ⁺ Rt (мин):1,27	м.д. 12,15 (с, 1 H), 7,77 (с, 1 H), 7,56-7,65 (м, 2 H), 6,97 (д, J=7,92 Гц, 1 H), 6,93 (д, J=7,62 Гц, 1 H), 5,94 (д, J=7,92 Гц, 1 H), 4,61-4,75 (м, 1 H), 3,58 (с, 3 H), 1,50 (д, J=6,74 Гц, 3 H)	8-фтор-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)этил]амино}-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрил
I-31	m/z:356,20 (M+H) ⁺ Rt (мин):1,09	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 12,52 (с, 1 H), 8,49 (д, J=2,64 Гц, 1 H), 8,24 (д, J=2,64 Гц, 1 H), 7,72 (с, 1 H), 6,71-7,07 (м, 2 H), 5,91 (д, J=8,21 Гц, 1 H), 4,52-4,85 (м, 1 H), 3,46-3,74 (с, 3 H), 1,48 (д, J=6,74 Гц, 3 H).	5-{[(1S)-1-(6-хлор-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-ил)этил]амино}-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрил
I-32	m/z:356,15 (M+H) ⁺ Rt (мин):1,28	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆): δ 12,71 (с, 1H), 7,82 (д, J=6,57 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,81 (с, 1 H), 7,59 (д, J=2,19 Гц, 1H), 7,59 (дд, J=9,06 Гц, 2,19 Гц, 1H), 7,32 (д, J=8,79 Гц, 1H), 7,05 (д, J=7,71 Гц, 1H), 6,93 (д, J=7,98 Гц, 1H), 6,31 (д, J=7,98 Гц, 1H), 5,00 (м, 1H), 3,59 (с, 3H), 1,49 (д, J=6,60 Гц, 3H).	5-{[(1R)-1-(7-хлор-3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-2-ил)этил]амино}-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрил
I-33	m/z:356,20 (M+H) ⁺ Rt (мин):1,28	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆): δ 12,71 (с, 1H), 7,82 (д, J=6,57 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,81 (с, 1 H), 7,59 (д, J=2,19 Гц, 1H), 7,59 (дд, J=9,06 Гц, 2,19 Гц, 1H), 7,32 (д, J=8,79 Гц, 1H), 7,05 (д, J=7,71 Гц, 1H), 6,93 (д, J=7,98 Гц, 1H), 6,31 (д, J=7,98 Гц, 1H), 5,00 (м, 1H), 3,59 (с, 3H), 1,49 (д, J=6,60 Гц, 3H).	5-{[(1S)-1-(7-хлор-3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-2-ил)этил]амино}-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрил

а. Данные ЖХ-МС определяли с помощью Метода 4.

Пример 37 - Ферментный анализ ИДГ1-R132Н и ИДГ1-R132С

Анализы были выполнены на черном 384-луночном планшете. Аликвоту 250 нл соединения инкубировали с 10 мкл 30 нМ ИДГ1-R132Н или 10 нМ ИДГ1-R132С белка слияния в аналитическом буфере (50 мМ Трис pH=7,5, 150 мМ NaCl, 5 мМ MgCl₂, 0,1% (масса/объем) бычий сывороточный альбумин и 0,01% Тритон X-100) в каждую лунку при 25°C в течение 15 минут. После того, как планшет центрифугировали в течение короткого времени, в каждую лунку прибавили аликвоту 10 мкл 2 мМ α -кетоглутарата и 20 мкМ NADPH раствора в аналитическом буфере и реакционную смесь выдерживали при 25°C в течение 45 минут. В каждую лунку прибавили аликвоту 10 мкл раствора диафоразы (0,15 ед/мл диафоразы и 30 мкМ резазурина в аналитическом буфере). Планшет выдерживали при 25°C в течение 15 минут и затем читали на планшет-ридере с длинами волн возбуждения и излучения при 535 нм и 590 нм, соответственно. IC₅₀ любого взятого соединения рассчитывали с помощью приближения кривой зависимости "доза-эффект" для ингибирования поглощения NADPH при любой взятой концентрации к описываемой четырех-параметрическим логистическим уравнением.

Пример 38 - 2-HG клеточный анализ с использованием ИДГ1 мутантных клеток HCT116.

HCT116 изогенные ИДГ1-R132Н и ИДГ1-R132С мутантные клетки культивировали в питательной среде (McCoу 5А, 10% фетальная бычья сыворотка, 1X раствор антибиотика-фунгицида и 0,3 мг/мл G418) в 5% CO₂ в инкубаторе при 37 °C. Для проведения анализа клетки трипсинизировали и ресуспендировали в среде для количественного определения (McCoу 5А без L-глутамина, 10% фетальная бычья сыворотка, 1X раствор антибиотика-фунгицида и 0,3 мг/мл G418). Аликвоту 10000 клеток/100 мкл поместили в каждую лунку прозрачного 96-луночного планшета для тканевых культур. Клетки инкубировали в 5% CO₂ при 37°C в инкубаторе в течение ночи, чтобы обеспечить отвечающую требованиям иммобилизацию клеток. Аликвоту 50 мкл среды для количественного определения, содержащей соединение, затем прибавили в каждую лунку и аналитический планшет выдержали в 5% CO₂ при 37°C в

инкубаторе в течение 24 часов. Затем среду удалили из каждой лунки и 150 мкл смесь метанол/вода (80/20 об./об.) прибавили в каждую лунку. Планшеты выдержали при -80°C в морозильной камере в течение ночи, чтобы позволить завершить лизис клеток. Аликвоту 125 мкл экстрагированного супернатанта анализировали с помощью масс-спектрометрии высокой пропускной способности RapidFire (Agilent) для определения 2-HG клеточного уровня. IC_{50} любого взятого соединения рассчитывали с помощью приближения кривой зависимости "доза-эффект" клеточного 2-HG ингибирования при любой взятой концентрации к описываемой четырех-параметрическим логистическим уравнением

Ниже в Таблице 6 представлена активность каждого соединения по легенде, что "++++" указывает на ингибирование при концентрации $< 0,01$ мкМ; "+++" указывает на ингибирование при концентрации заявленного соединения между $0,01$ мкМ и $0,1$ мкМ; "++" указывает на ингибирование при концентрации заявленного соединения от $0,1$ мкМ до 1 мкМ; и "+" указывает на ингибирование при концентрации > 1 мкМ для фермента ИДГ1 R132H, НСТ116 ИДГ1 R132H и НСТ116 ИДГ1 R132C.

Для фермента ИДГ1 R132C "++++" указывает на ингибирование при концентрации $< 0,1$ мкМ; "+++" указывает на ингибирование при концентрации заявленного соединения между $0,1$ мкМ и 1 мкМ; "++" указывает на ингибирование при концентрации описанного соединения от 1 мкМ до 10 мкМ; и "+" указывает на ингибирование при концентрации > 10 мкМ.

Таблица 6 Результаты для иллюстративных примеров соединения Формулы I в анализах ИДГ1-R132H, ИДГ1-R132C, ИДГ1-MS-НСТ116-R132H и ИДГ1-MS-НСТ116-R132C.

Соединение №	Диапазон для фермента ИДГ1 R132H	Диапазон для фермента ИДГ1 R132C Range	Диапазон для НСТ116 ИДГ1 R132H	Диапазон для НСТ116 ИДГ1 R132C
I-1	+++			
I-2	++	+		
I-3	++	+		
I-4	+++	+++		

I-5	++	+		
I-6	++	+		
I-7	+			
I-8	+			
I-9	++	+		
I-10	+			
I-11	++	+		
I-12	+++	+		
I-13	+++	+++	+++	+++
I-14	+++	+++	+++	++
I-15	+	++		
I-16	+++	+++	+++	++
I-17	+++	+++	+++	++
I-18	+	+		
I-19	+++	+++	+++	+++
I-20	+++	++++	++++	+++
I-21	+	+		
I-22	+++	++++	++++	+++
I-23	+++	++++	++++	++++
I-24	+	+		
I-25	+++		++++	++++
I-26	++++	++++	++++	++++
I-27	++++	++++	++++	+++
I-28	+++		+++	+++
I-29	++++	++++	+++	+++
I-30	+++	+++	+++	++
I-31	++	++	+++	+
I-32	++	++	+	+
I-33	++	++	++	+

Эквиваленты

Специалистам в данной области техники будет понятно или они смогут убедиться, используя не более чем стандартные методы исследований, многочисленные эквиваленты конкретных вариантов реализации изобретения, специально описанные в данном документе. Подразумевается, что такие эквиваленты охватываются объемом следующей формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, выбранное из:

6-хлор-3- { [(1, 6-диметил-2-оксо-1, 2-дигидропиридин-3-ил) амино] метил} -1, 2-дигидрохинолин-2-она;

6-хлор-3- ({ [2-оксо-6- (трифторметил) -1, 2-дигидропиридин-3-ил] амино} метил) -1, 2-дигидрохинолин-2-она;

6-хлор-3- ({ [1-метил-2-оксо-6- (трифторметил) -1, 2-дигидропиридин-3-ил] амино} метил) -1, 2-дигидрохинолин-2-она;

метил-5- { [(6-хлор-2-оксо-1, 2-дигидрохинолин-3-ил) метил] амино} -6-оксо-1, 6-дигидропиридин-3-карбоксилата;

6-хлор-3- { [(1-метил-2-оксо-1, 2-дигидропиридин-3-ил) амино] метил} -7- (пиридин-2-илметокси) -1, 2-дигидрохинолин-2-она;

5- { [(1S) -1- [6-хлор-2-оксо-7- (пиридин-2-илметокси) -1, 2-дигидрохинолин-3-ил] этил] амино} -1-метил-6-оксо-1, 6-дигидропиридин-2-карбонитрила;

5- { [(1R) -1- [6-хлор-2-оксо-7- (пиридин-2-илметокси) -1, 2-дигидрохинолин-3-ил] этил] амино} -1-метил-6-оксо-1, 6-дигидропиридин-2-карбонитрила;

5- ({ 1- [6-хлор-2-оксо-7- (пиридин-2-илметокси) -1, 2-дигидрохинолин-3-ил] этил} амино) -1-метил-6-оксо-1, 6-дигидропиридин-2-карбонитрила;

5- { [(1S) -1- { 6-хлор-2-оксо-7- [(1R) -1- (пиридин-2-ил) этокси] -1, 2-дигидрохинолин-3-ил} этил] амино} -1-метил-6-оксо-1, 6-дигидропиридин-2-карбонитрила;

5- [(1- { 6-хлор-7- [(3, 3-дифторциклобутил) метокси] -2-оксо-1, 2-дигидрохинолин-3-ил} этил) амино] -1-метил-6-оксо-1, 6-дигидропиридин-2-карбонитрила;

5- { [(1S) -1- (6-хлор-2-оксо-1, 2-дигидрохинолин-3-ил) этил] амино} -6-оксо-1- (трифторметил) -1, 6-дигидропиридин-2-карбонитрила;

5- { [(1S) -1- [6-хлор-7- (2-гидроксипропан-2-ил) -2-оксо-1, 2-дигидрохинолин-3-ил] этил] амино} -1-метил-6-оксо-1, 6-дигидропиридин-2-карбонитрила;

5- { [(1S) -1- (6-хлор-7-циклопропил-2-оксо-1, 2-дигидро-1, 8-нафтиридин-3-ил) этил] амино } -1-метил-6-оксо-1, 6-дигидропиридин-2-карбонитрила;

5- { [(1S) -1- (6-хлор-7-метил-2-оксо-1, 2-дигидро-1, 8-нафтиридин-3-ил) этил] амино } -1-метил-6-оксо-1, 6-дигидропиридин-2-карбонитрила;

5- { [(1S) -1- { 6-хлор-7- [(2-гидрокси-2-метилпропил) амино] -2-оксо-1, 2-дигидрохинолин-3-ил } этил] амино } -1-метил-6-оксо-1, 6-дигидропиридин-2-карбонитрила;

5- { [(1S) -1- [7- (азетидин-1-ил) -6-хлор-2-оксо-1, 2-дигидро-1, 8-нафтиридин-3-ил] этил] амино } -1-метил-6-оксо-1, 6-дигидропиридин-2-карбонитрила;

5- { [(1S) -1- [7- (азетидин-1-ил) -6-хлор-2-оксо-1, 2-дигидрохинолин-3-ил] этил] амино } -1-метил-6-оксо-1, 6-дигидропиридин-2-карбонитрила;

5- { [(1S) -1- [6-хлор-7- (3, 3-дифторазетидин-1-ил) -2-оксо-1, 2-дигидрохинолин-3-ил] этил] амино } -1-метил-6-оксо-1, 6-дигидропиридин-2-карбонитрила;

6-хлор-3- [(1S) -1- { [1-метил-2-оксо-6- (1H-1, 2, 3, 4-тетразол-1-ил) -1, 2-дигидропиридин-3-ил] амино } этил] -1, 2-дигидрохинолин-2-она; и

5- { [(1S) -1- (6-хлор-2-оксо-1, 2-дигидрохинолин-3-ил) этил] амино } -1-метил-6-оксо-1, 6-дигидропиридин-2-карбоксамида.

2. Соединение по п. 1, где указанное соединение представляет собой 6-хлор-3- { [(1, 6-диметил-2-оксо-1, 2-дигидропиридин-3-ил) амино] метил } -1, 2-дигидрохинолин-2-он.

3. Соединение по п. 1, где указанное соединение представляет собой 6-хлор-3- ({ [2-оксо-6- (трифторметил) -1, 2-дигидропиридин-3-ил] амино } метил) -1, 2-дигидрохинолин-2-он.

4. Соединение по п. 1, где указанное соединение представляет собой 6-хлор-3- ({ [1-метил-2-оксо-6- (трифторметил) -1, 2-дигидропиридин-3-ил] амино } метил) -1, 2-дигидрохинолин-2-он.

5. Соединение по п. 1, где указанное соединение представляет собой метил-5- { [(6-хлор-2-оксо-1, 2-дигидрохинолин-3-ил) метил] амино } -6-оксо-1, 6-дигидропиридин-3-карбоксилат.

6. Соединение по п. 1, где указанное соединение представляет собой 6-хлор-3-{ [(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил) амино] метил}-7-(пиридин-2-илметокси)-1,2-дигидрохинолин-2-он.

7. Соединение по п. 1, где указанное соединение представляет собой 5-{ [(1S)-1-[6-хлор-2-оксо-7-(пиридин-2-илметокси)-1,2-дигидрохинолин-3-ил] этил] амино}-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрил.

8. Соединение по п. 1, где указанное соединение представляет собой 5-{ [(1R)-1-[6-хлор-2-оксо-7-(пиридин-2-илметокси)-1,2-дигидрохинолин-3-ил] этил] амино}-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрил.

9. Соединение по п. 1, где указанное соединение представляет собой 5-({1-[6-хлор-2-оксо-7-(пиридин-2-илметокси)-1,2-дигидрохинолин-3-ил] этил} амино)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрил.

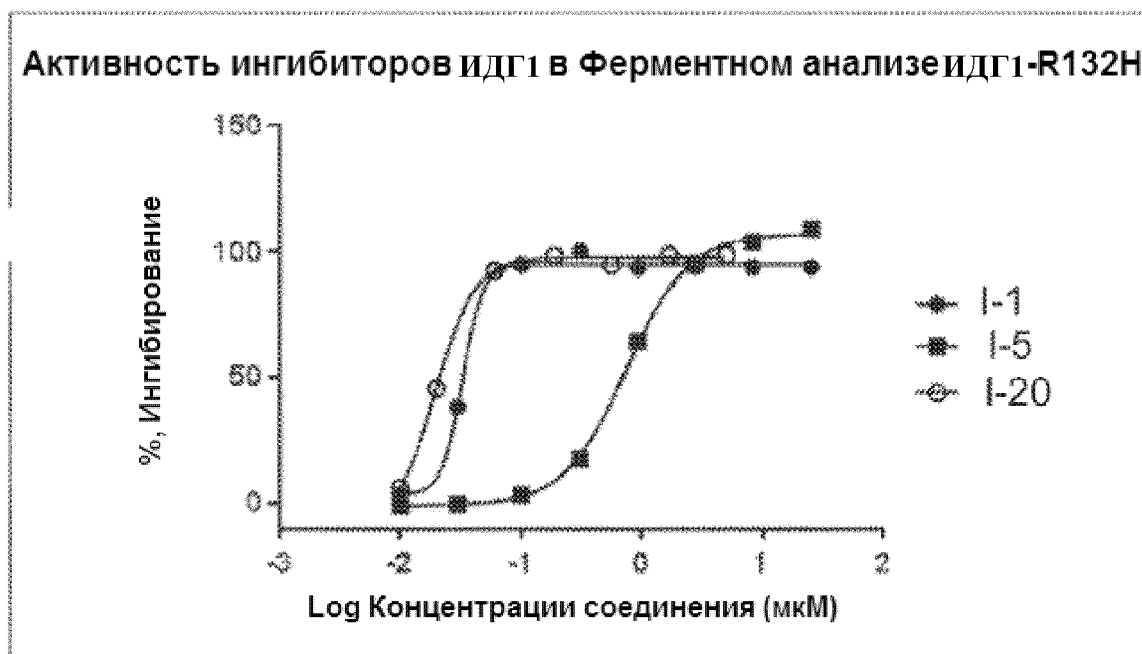
10. Соединение по п. 1, где указанное соединение представляет собой 5-{ [(1S)-1-{6-хлор-2-оксо-7-[(1R)-1-(пиридин-2-ил) этокси]-1,2-дигидрохинолин-3-ил} этил] амино}-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрил.

11. Соединение по п. 1, где указанное соединение представляет собой 5-{1-{6-хлор-7-[(3,3-дифторциклобутил) метокси]-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил} этил} амино]-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-карбонитрил.

12. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п. 1 и фармацевтически приемлемый носитель.

По доверенности

Фиг.1 Активность ингибиторов ИДГ1 в Ферментном анализе ИДГ1-R132H



I-1	0.033
I-5	0.742
I-20	0.02