

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202293136 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.03.20(51) Int. Cl. C07D 498/04 (2006.01)
A61K 31/5383 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2021.06.03(54) ПИРИДО[2,3-*b*][1,4]ОКСАЗИНЫ ИЛИ ТЕТРАГИДРОПИРИДО[2,3-*b*][1,4]ОКСАЗЕПИНЫ
В КАЧЕСТВЕ АНТАГОНИСТОВ IAP(31) PCT/CN2020/094309; PCT/
CN2020/119974; PCT/CN2020/134610

(32) 2020.06.04; 2020.10.09; 2020.12.08

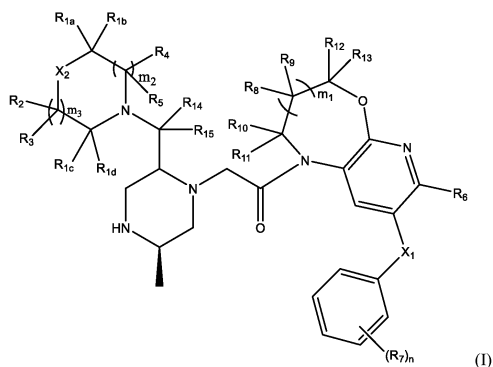
(33) CN

(86) PCT/CN2021/098123

(87) WO 2021/244608 2021.12.09

(71) Заявитель:
БЕЙДЖИН, ЛТД. (KY)(72) Изобретатель:
Ли Цзин, Сон Фэнтао, Ван Чживэй
(CN)(74) Представитель:
Харин А.В., Буре Н.Н., Стойко Г.В.,
Галухина Д.В., Алексеев В.В. (RU)

(57) В изобретении описаны новые производные 2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазина или 1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,3-*b*][1,4]оксазепина, используемые в качестве антагонистов IAP (ингибиторы белков апоптоза), также известные как миметики Smac. В настоящем документе раскрыто применение этих антагонистов для индукции или сенсibilизации клеток к индукции апоптотической гибели клеток и применение таких соединений для лечения пролиферативного заболевания, такого как рак.



(I)

A1

202293136

202293136

A1

ПИРИДО[2,3-В][1,4]ОКСАЗИНЫ ИЛИ ТЕТРАГИДРОПИРИДО[2,3-В][1,4]ОКСАЗЕПИНЫ В КАЧЕСТВЕ АНТАГОНИСТОВ IAP

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

В настоящем документе описаны новые производные 2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазина или 1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,3-*b*][1,4]оксазепина, используемые в качестве антагонистов IAP (ингибиторы белков апоптоза), также известные как миметики Smac. В настоящем документе раскрыто применение этих антагонистов для индукции или сенсibilизации клеток к индукции апоптотической гибели клеток и применение таких соединений для лечения пролиферативных заболеваний, таких как рак.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Апоптоз играет критическую роль в развитии и гомеостазе клеток в высших организмах и является жестко регулируемым процессом для устранения поврежденных или нежелательных клеток (Kerr, J. F., et al., Br J Cancer, 1972, 26, 239-257). Аберрации в апоптотическом процессе связаны со многими заболеваниями человека, включая рак, аутоиммунные заболевания и воспаление (Nicholson, D. W., et al., Nature, 2000, 407, 810-816). Действительно, устойчивость к апоптозу является отличительной чертой рака (Hanahan, D., et al., cell 2000, 100, 57-70; Hanahan, D., et al., cell, 2011, 144, 646-674).

Апоптоз может быть вызван либо внешней стимуляцией рецепторов смерти, либо внутренними стимулами, высвобождаемыми митохондриями внутри клетки (Elmore, S., Toxicol Pathol, 2007, 35, 495-516). Ингибиторы белков апоптоза (IAP) представляют собой класс основных отрицательных регуляторов как внешних, так и внутренних апоптотических путей. IAP был первоначально идентифицирован в бакуловирусе и способен ингибировать апоптоз в инфицированных клетках (BirnbauM, M. J., et al., J Virol, 1994, 68, 2521-2528). IAP характеризуются наличием доменов бакуловирусных IAP-повторов (BIR). Длина домена BIR составляет приблизительно 70-80 аминокислот и содержит Zn-связывающий мотив, который может способствовать белок-белковым взаимодействиям, участвующим в функционировании IAP (Yang, Y.L., Cell Res, 2000, 10, 169-177). Семейство IAP человека содержит восемь белков: нейрональный IAP (BIRC1), клеточный IAP1 (сIAP1, BIRC2), клеточный IAP2 (сIAP2, BIRC3), IAP, связанный с X-хромосомой (XIAP, BIRC4), сурвивин (BIRC5), убиквитин-конъюгирующий фермент BIR-домена Apollon (BIRC6), IAP меланомы (ML-IAP, BIRC7) и IAP-подобный белок 2 (BIRC8). Среди них сIAP1, сIAP2 и XIAP играют

непосредственную роль в регуляции апоптоза (Salvesen, G.S., et al., *Nat Rev Mol Cell Bio*, 2002, 3, 401-410).

cIAP1 и cIAP2 (сIAP) ингибируют каспаза-8-зависимый внешний апоптотический путь, такой как индуцированный TNF- α , посредством их убиквитинлигазной активности (Derakhshan, A., et al., *Clin Cancer Res*, 2017, 23, 1379-1387). После лигирования TNF- α с его рецептором TNFR1, сIAP, а также домен смерти, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли типа 1 (TRADD), взаимодействующая с рецептором серин/треониновая киназа 1 (RIPK1) и факторы, ассоциированные с рецептором TNF (TRAF), рекрутируются с образованием комплекса I, приводящего к активации пути канонического ядерного фактора- κ B (NF- κ B), который, как известно, способствует воспалению, пролиферации и выживаемости клеток (Samuel T., et al., *J Biol Chem*, 2006, 281, 1080-1090; Vince J. E., et al., *J Biol Chem*, 2009, 284, 35906-35915; Wang C., et al., *Nature*, 2001, 412, 346-351).

XIAP является единственным белком IAP, который ингибирует как внешние, так и внутренние апоптотические пути, напрямую противодействуя активации каспазы через их домены BIR (Deveraux Q. L., et al., *Nature*, 1997, 388, 300-304). Домен BIR2 и предшествующая линкерная область XIAP связываются с IAP-связывающим мотивом (IBM) и активным сайтом каспазы-3 и -7, эффекторных каспаз, участвующих во внешнем и внутреннем путях апоптоза, и ингибирует их функцию (Chai J., et al., *Cell*, 2001, 104, 769-780; Riedl S. J., et al., *Cell*, 2001, 104, 791-800). XIAP связывается с про-каспазой-9 через домен BIR3 и предотвращает димеризацию и последующую активацию каспазы-9, критической инициаторной каспазы во внутреннем пути (Shiozaki E.N., et al., *Mol Cell*, 2003, 11, 519-527).

Белки cIAP1, cIAP2 и XIAP широко экспрессируются в различных типах опухолей. При этом положительная экспрессия cIAP и XIAP связана с раком с высокой степени злокачественности и плохим прогнозом (Che X., et al., *Urol Oncol*, 2012, 30, 450-456; Yang C., et al., *J Exp Clin Cancer Res*, 2016, 35, 158). Более того, было показано, что снижение или истощение этих IAP восстанавливает чувствительность к внешним или внутренним апоптотическим стимулам (Gu H., et al., *Aging (Albany NY)*, 2018, 10, 1597-1608). В совокупности, нацеливание на белки IAP обеспечивает потенциальную противоопухолевую стратегию.

Вторичный митохондриальный активатор каспаз (Smac), также известный как белок прямого связывания IAP с низким pI (DIABLO), является эндогенным антагонистом cIAP1, cIAP2 и XIAP для содействия апоптозу (Du C., et al., *Cell*, 2000, 102, 33-42; Verhagen A. M., et al., *Cell*, 2000, 102, 43-53). Smac обычно секвестрируется в

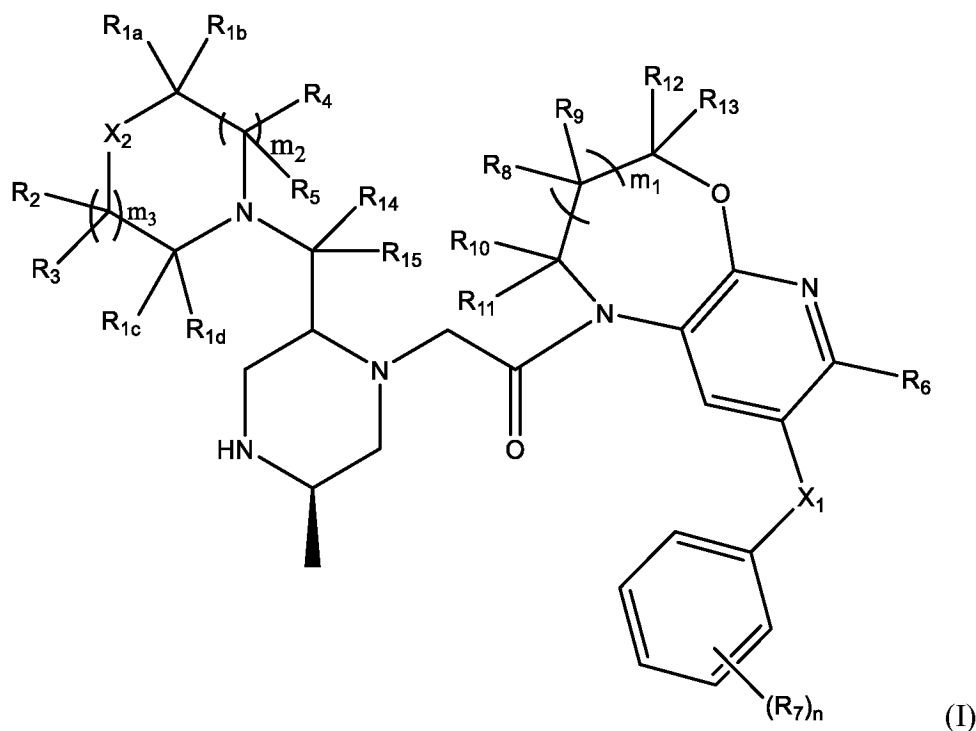
митохондриях и высвобождается в цитозоль, когда клетки подвергаются апоптозу. В цитозоле N-концевая митохондриально-таргетированная последовательность Smac расщепляется с экспонированием тетрапептида (Ala-Val-Pro-Ile), который позволяет Smac взаимодействовать с доменами BIR IAP (Chai J., et al., Nature, 2000, 406, 855-862). Связывание Smac с доменом BIR3 cIAP1 и cIAP2 стимулирует их активность убиквитинлигазы E3 и индуцирует их протеасомную деградацию. Потеря белков cIAP способствует образованию RIPK1, каспазы-8 и Fas-ассоциированного белка с комплексом II, содержащим домен смерти (FADD), и вызывает опосредованный TNF- α апоптоз (Dueber E. C., et al., Science, 2011, 334, 376-380). Димеризованный Smac связывается с доменами BIR2 и BIR3 XIAP и нарушает его взаимодействие с каспазой-3, -7 и -9, что приводит к каспазозависимому апоптозу (Micheau, O., et al., Cell, 2003, 114, 181-190; Chai J., et al., Cell, 2001, 104, 769-780; Liu Z., et al., Nature, 2000, 408, 1004-1008).

Миметики Smac представляют собой небольшие молекулы, содержащие 4 аминокислоты, которые имитируют N-конец (Ala-Val-Pro-Ile) Smac. Подобно Smac, миметики Smac связываются с доменами BIR IAP и противодействуют их функции для содействия апоптозу в раковых клетках (Chai J., et al., Cell, 2001, 104, 769-780; Dueber E. C., et al., Science, 2011, 334, 376-380; Liu Z., et al., Nature, 2000, 408, 1004-1008; Verhagen A. M., et al., Cell, 2000, 102, 43-53). Таким образом, миметики Smac становятся новым классом терапевтических кандидатов в отношении рака.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В одном варианте реализации в настоящем документе описаны 2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин или производные 1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,3-b][1,4]оксазепина формулы (I). Вариант реализации изобретения содержит следующие аспекты.

Аспект 1: Соединение Формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, таутомер или пролекарство,

где

каждый из X_1 и X_2 независимо представляет собой -O-, -S-, -NR^a- или -CR^aR^b-;

каждый из m_1 , m_2 и m_3 независимо равен 0, 1 или 2;

R_{1a} , R_{1b} , R_{1c} , R_{1d} и R_7 , которые могут быть одинаковыми или разными, каждый независимо представляет собой водород, галоген, -C₁₋₈алкил, -C₂₋₈алкенил, -C₂₋₈алкинил, -C₃₋₈циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, оксо, -CN, -NO₂, -OR^a, -SR^a, -SO₂R^a, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -C(=NR^a)NR^bR^c, -NR^aR^b, -NR^aCOR^b, -NR^aCONR^bR^c, -NR^aCO₂R^b, -NR^aSONR^bR^c, -NR^aSO₂NR^bR^c, -SO₂NR^aR^b или -NR^aSO₂R^b, каждый из указанных -C₁₋₈алкила, -C₂₋₈алкенила, -C₂₋₈алкинила, -C₃₋₈циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила необязательно замещен 1-3 R^d,

n равно 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый из R_3 и R_5 независимо представляет собой водород, галоген, -C₃₋₈циклоалкил или -C₁₋₈алкил, указанный -C₁₋₈алкил или -C₃₋₈циклоалкил необязательно замещен по меньшей мере одним галогеном или -OR^a;

каждый из R_2 и R_4 независимо представляет собой водород или -C₁₋₈алкил; или

R_4 и R_5 вместе с тем же атомом углерода, к которому они присоединены, образуют спиро 3-5-членное углеродное кольцо; или

R_2 в одном из случаев и R_4 в одном из случаев вместе образуют мостик, содержащий ноль, один или два -CH₂-фрагмента в мостике; или

или R_{1b} и R_4 в одном из случаев вместе образуют 3-6-членное углеродное кольцо;

или R_{1d} и R_4 в одном из случаев вместе образуют мостик, содержащий один или два $-CH_2$ -фрагмента в мостике;

R_6 представляет собой водород, галоген, $-C_{1-8}$ алкил, $-C_{2-8}$ алкенил, $-C_{2-8}$ алкинил, $-C_{3-8}$ циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, оксо, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-SO_2R^a$, $-COR^a$, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-C(=NR^a)NR^bR^c$, $-NR^aR^b$, $-NR^aCOR^b$, $-NR^aCONR^bR^c$, $-NR^aCO_2R^b$, $-NR^aSONR^bR^c$, $-NR^aSO_2NR^bR^c$, $-SO_2NR^aR^b$ или $-NR^aSO_2R^b$, каждый из указанных $-C_{1-8}$ алкила, $-C_{2-8}$ алкенила, $-C_{2-8}$ алкинила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила необязательно замещен 1-3 R^d ;

каждый из R_8 и R_9 независимо представляет собой водород, $-C_{1-8}$ алкил, C_{1-8} алкокси- $-C_{1-8}$ алкил-, $-C_{2-8}$ алкенил, $-C_{2-8}$ алкинил или $-C_{3-8}$ циклоалкил;

каждый из R_{10} и R_{11} независимо представляет собой водород, $-C_{1-8}$ алкил, $-C_{2-8}$ алкенил, $-C_{2-8}$ алкинил, $-C_{3-8}$ циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, оксо, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-SO_2R^a$, $-COR^a$, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-C(=NR^a)NR^bR^c$, $-NR^aR^b$, $-NR^aCOR^b$, $-NR^aCONR^bR^c$, $-NR^aCO_2R^b$, $-NR^aSONR^bR^c$, $-NR^aSO_2NR^bR^c$, $-SO_2NR^aR^b$ или $-NR^aSO_2R^b$, каждый из указанных $-C_{1-8}$ алкила, $-C_{2-8}$ алкенила, $-C_{2-8}$ алкинила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила необязательно замещен 1-3 R^d ; или

R_{10} и R_{11} вместе образуют спиро 3-5-членное углеродное кольцо, необязательно замещенное 1-3 R^d ;

каждый из R_{12} и R_{13} независимо представляет собой водород, $-C_{1-8}$ алкил, $-C_{2-8}$ алкенил, $-C_{2-8}$ алкинил, $-C_{3-8}$ циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, оксо, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-SO_2R^a$, $-COR^a$, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-C(=NR^a)NR^bR^c$, $-NR^aR^b$, $-NR^aCOR^b$, $-NR^aCONR^bR^c$, $-NR^aCO_2R^b$, $-NR^aSONR^bR^c$, $-NR^aSO_2NR^bR^c$, $-SO_2NR^aR^b$ или $-NR^aSO_2R^b$, каждый из указанных $-C_{1-8}$ алкила, $-C_{2-8}$ алкенила, $-C_{2-8}$ алкинила, циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила необязательно замещен 1-3 R^d ; или

R_{12} и R_{13} вместе образуют спиро 3-5-членное углеродное кольцо, необязательно замещенное 1-3 R^d ;

каждый из R_{14} и R_{15} независимо выбран из водорода или $-C_{1-8}$ алкила;

каждый из R^a , R^b и R^c независимо представляет собой водород, $-C_{1-8}$ алкил, $-C_{2-8}$ алкенил, $-C_{2-8}$ алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил; каждый из указанных $-C_{1-8}$ алкила, $-C_{2-8}$ алкенила, $-C_{2-8}$ алкинила, циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила необязательно замещен 1-3 R^d ; или

$(R^a$ и $R^b)$, $(R^a$ и $R^c)$ или $(R^b$ и $R^c)$ вместе с атомом (атомами), к которому они присоединены, образуют 3-8-членное кольцо, причем указанное кольцо содержит 0, 1

или 2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или необязательно окисленной серы в качестве кольцевого элемента(ов), причем указанное кольцо необязательно замещено 1-3 R^d ;

R^d в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, $-C_{1-8}$ алкил, $-C_{2-8}$ алкенил, $-C_{2-8}$ алкинил, $-C_{3-8}$ циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, оксо, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^e$, $-SR^a$, $-SO_2R^e$, $-SO_2NR^eR^f$, $-COR^e$, $-CO_2R^e$, $-CONR^eR^f$, $-C(=NR^e)NR^fR^g$, $-NR^eR^f$, $-NR^eCOR^f$, $-NR^eCONR^fR^g$, $-NR^eCO_2R^f$, $-NR^eSONR^fR^g$, $-NR^eSO_2NR^fR^g$ или $NR^eSO_2R^f$, каждый из указанных $-C_{1-8}$ алкила, $-C_{2-8}$ алкенила, $-C_{2-8}$ алкинила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из галогена, $-C_{1-8}$ алкила, $-OR^h$, $-NR^hR^i$, циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила; и

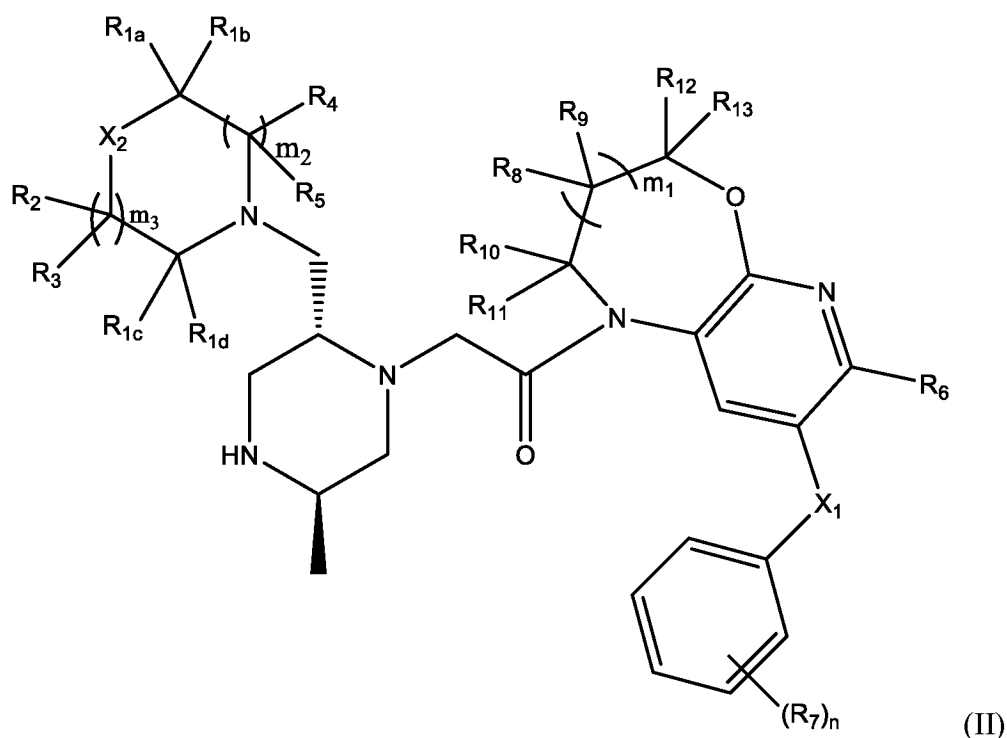
каждый из R^e , R^f , R^g , R^h и R^i независимо представляет собой водород, $-C_{1-8}$ алкил, C_{1-8} алкокси- C_{1-8} алкил-, $-C_{2-8}$ алкенил, $-C_{2-8}$ алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, арил- C_{1-8} алкил- или гетероарил.

В некоторых вариантах реализации m_2 равно 1, и m_3 равно 1, и R_2 и R_4 вместе образуют мостик, содержащий ноль, один или два $-CH_2$ -фрагмента в мостике; или m_2 равно 1, и m_3 равно 2, и R_2 и один из двух R_4 вместе образуют мостик, содержащий ноль, один или два $-CH_2$ -фрагмента в мостике; или m_2 равно 2, и m_3 равно 1, и один из двух R_2 и R_4 вместе образуют мостик, содержащий ноль, один или два $-CH_2$ -фрагмента в мостике; или m_2 равно 2, и m_3 равно 2, и один из двух R_2 и один из двух R_4 вместе образуют мостик, содержащий ноль, один или два $-CH_2$ -фрагмента в мостике.

В некоторых вариантах реализации m_2 равно 1, и R_{1b} и R_4 вместе образуют 3-6-членное углеродное кольцо; или m_2 равно 2, и R_{1b} и один из двух R_4 вместе образуют 3-6-членное углеродное кольцо.

В некоторых вариантах реализации m_2 равно 1, и R_{1d} и R_4 вместе образуют мостик, содержащий один или два $-CH_2$ -фрагмента в мостике; или m_2 равно 2, и R_{1d} и один из двух R_4 вместе образуют мостик, содержащий один или два $-CH_2$ -фрагмента в мостике.

Аспект 2: Соединение Формулы (II):



или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, таутомер или пролекарство,

где

каждый из X_1 и X_2 независимо представляет собой $-O-$, $-S-$, $-NR^a$ - или $-CR^aR^b$ -;

каждый из m_1 , m_2 и m_3 независимо равен 0, 1 или 2;

R_{1a} , R_{1b} , R_{1c} , R_{1d} и R_7 , которые могут быть одинаковыми или разными, каждый независимо представляет собой водород, галоген, $-C_{1-8}$ алкил, $-C_{2-8}$ алкенил, $-C_{2-8}$ алкинил, $-C_{3-8}$ циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, оксо, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-SO_2R^a$, $-COR^a$, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-C(=NR^a)NR^bR^c$, $-NR^aR^b$, $-NR^aCOR^b$, $-NR^aCONR^bR^c$, $-NR^aCO_2R^b$, $-NR^aSONR^bR^c$, $-NR^aSO_2NR^bR^c$, $-SO_2NR^aR^b$ или $-NR^aSO_2R^b$, каждый из указанных $-C_{1-8}$ алкила, $-C_{2-8}$ алкенила, $-C_{2-8}$ алкинила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила необязательно замещен 1-3 R^d ;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый из R_3 и R_5 независимо представляет собой водород, галоген, $-C_{3-8}$ циклоалкил или $-C_{1-8}$ алкил, указанный $-C_{1-8}$ алкил или $-C_{3-8}$ циклоалкил необязательно замещен по меньшей мере одним галогеном или $-OR^a$;

каждый из R_2 и R_4 независимо представляет собой водород или $-C_{1-8}$ алкил; или

R_4 и R_5 вместе с тем же атомом углерода, к которому они присоединены, образуют спиро 3-5-членное углеродное кольцо; или

R_2 в одном из случаев и R_4 в одном из случаев вместе образуют мостик, содержащий ноль, один или два $-CH_2$ -фрагмента в мостике; или

или R_{1b} и R_4 в одном из случаев вместе образуют 3-6-членное углеродное кольцо;

или R_{1d} и R_4 в одном из случаев вместе образуют мостик, содержащий один или два $-CH_2$ -фрагмента в мостике;

R_6 представляет собой водород, галоген, $-C_{1-8}$ алкил, $-C_{2-8}$ алкенил, $-C_{2-8}$ алкинил, $-C_{3-8}$ циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, оксо, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-SO_2R^a$, $-COR^a$, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-C(=NR^a)NR^bR^c$, $-NR^aR^b$, $-NR^aCOR^b$, $-NR^aCONR^bR^c$, $-NR^aCO_2R^b$, $-NR^aSONR^bR^c$, $-NR^aSO_2NR^bR^c$, $-SO_2NR^aR^b$ или $-NR^aSO_2R^b$, каждый из указанных $-C_{1-8}$ алкила, $-C_{2-8}$ алкенила, $-C_{2-8}$ алкинила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила необязательно замещен 1-3 R^d ;

каждый из R_8 и R_9 независимо представляет собой водород, $-C_{1-8}$ алкил, $-C_{1-8}$ алкокси- $-C_{1-8}$ алкил-, $-C_{2-8}$ алкенил, $-C_{2-8}$ алкинил или $-C_{3-8}$ циклоалкил;

каждый из R_{10} и R_{11} независимо представляет собой водород, $-C_{1-8}$ алкил, $-C_{2-8}$ алкенил, $-C_{2-8}$ алкинил, $-C_{3-8}$ циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, оксо, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-SO_2R^a$, $-COR^a$, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-C(=NR^a)NR^bR^c$, $-NR^aR^b$, $-NR^aCOR^b$, $-NR^aCONR^bR^c$, $-NR^aCO_2R^b$, $-NR^aSONR^bR^c$, $-NR^aSO_2NR^bR^c$, $-SO_2NR^aR^b$ или $-NR^aSO_2R^b$, каждый из указанных $-C_{1-8}$ алкила, $-C_{2-8}$ алкенила, $-C_{2-8}$ алкинила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила необязательно замещен 1-3 R^d ; или

R_{10} и R_{11} вместе образуют спиро 3-5-членное углеродное кольцо, необязательно замещенное 1-3 R^d ;

каждый из R_{12} и R_{13} независимо представляет собой водород, $-C_{1-8}$ алкил, $-C_{2-8}$ алкенил, $-C_{2-8}$ алкинил, $-C_{3-8}$ циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, оксо, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-SO_2R^a$, $-COR^a$, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-C(=NR^a)NR^bR^c$, $-NR^aR^b$, $-NR^aCOR^b$, $-NR^aCONR^bR^c$, $-NR^aCO_2R^b$, $-NR^aSONR^bR^c$, $-NR^aSO_2NR^bR^c$, $-SO_2NR^aR^b$ или $-NR^aSO_2R^b$, каждый из указанных $-C_{1-8}$ алкила, $-C_{2-8}$ алкенила, $-C_{2-8}$ алкинила, циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила необязательно замещен 1-3 R^d ; или

R_{12} и R_{13} вместе образуют спиро 3-5-членное углеродное кольцо, необязательно замещенное 1-3 R^d ;

каждый из R^a , R^b и R^c независимо представляет собой водород, $-C_{1-8}$ алкил, $-C_{2-8}$ алкенил, $-C_{2-8}$ алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил; каждый из указанных $-C_{1-8}$ алкила, $-C_{2-8}$ алкенила, $-C_{2-8}$ алкинила, циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила необязательно замещен 1-3 R^d ; или

$(R^a$ и $R^b)$, $(R^a$ и $R^c)$ или $(R^b$ и $R^c)$ вместе с атомом (атомами), к которому они присоединены, образуют 3-8-членное кольцо, причем указанное кольцо содержит 0, 1 или 2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или

необязательно окисленной серы в качестве кольцевого элемента(ов), причем указанное кольцо обязательно замещено 1-3 R^d;

R^d в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, -C₁₋₈алкил, -C₂₋₈алкенил, -C₂₋₈алкинил, -C₃₋₈циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, оксо, -CN, -NO₂, -OR^e, -SR^a, -SO₂R^e, -SO₂NR^eR^f, -COR^e, -CO₂R^e, -CONR^eR^f, -C(=NR^e)NR^fR^g, -NR^eR^f, -NR^eCOR^f, -NR^eCONR^fR^g, -NR^eCO₂R^f, -NR^eSONR^fR^g, -NR^eSO₂NR^fR^g или NR^eSO₂R^f, каждый из указанных -C₁₋₈алкила, -C₂₋₈алкенила, -C₂₋₈алкинила, -C₃₋₈циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила обязательно замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из галогена, -C₁₋₈алкила, -OR^h, -NR^hRⁱ, циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила; и

каждый из R^e, R^f, R^g, R^h и Rⁱ независимо представляет собой водород, -C₁₋₈алкил, C₁₋₈алкокси-C₁₋₈алкил-, -C₂₋₈алкенил, -C₂₋₈алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, арил-C₁₋₈алкил- или гетероарил.

В некоторых вариантах реализации m₂ равно 1, и m₃ равно 1, и R₂ и R₄ вместе образуют мостик, содержащий ноль, один или два -CH₂-фрагмента в мостике; или m₂ равно 1, и m₃ равно 2, и R₂ и один из двух R₄ вместе образуют мостик, содержащий ноль, один или два -CH₂-фрагмента в мостике; или m₂ равно 2, и m₃ равно 1, и один из двух R₂ и R₄ вместе образуют мостик, содержащий ноль, один или два -CH₂-фрагмента в мостике; или m₂ равно 2, и m₃ равно 2, и один из двух R₂ и один из двух R₄ вместе образуют мостик, содержащий ноль, один или два -CH₂-фрагмента в мостике.

В некоторых вариантах реализации m₂ равно 1, и R_{1b} и R₄ вместе образуют 3-6-членное углеродное кольцо; или m₂ равно 2, и R_{1b} и один из двух R₄ вместе образуют 3-6-членное углеродное кольцо.

В некоторых вариантах реализации m₂ равно 1, и R_{1d} и R₄ вместе образуют мостик, содержащий один или два -CH₂-фрагмента в мостике; или m₂ равно 2, и R_{1d} и один из двух R₄ вместе образуют мостик, содержащий один или два -CH₂-фрагмента в мостике.

Аспект 3: Соединение согласно аспектам 1 или 2, где X₁ представляет собой -O-, -S-, -NH- или -CH₂-.

Аспект 4: Соединение согласно аспекту 3, где X₁ представляет собой -CH₂-.

Аспект 5: Соединение согласно аспектам 1 или 2, где X₂ представляет собой -O-, -S-, -CH₂- или -NR^a; R^a представляет собой H или -C₁₋₈алкил (метил или этил).

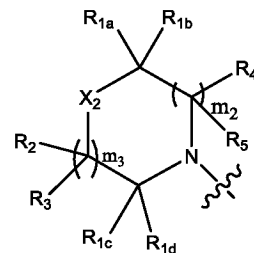
Аспект 6: Соединение согласно аспекту 5, где X₂ представляет собой -O- или -NR^a; R^a представляет собой водород или -C₁₋₈алкил (метил или этил).

Аспект 7: Соединение согласно аспектам 1 или 2, где m₁ равно 0.

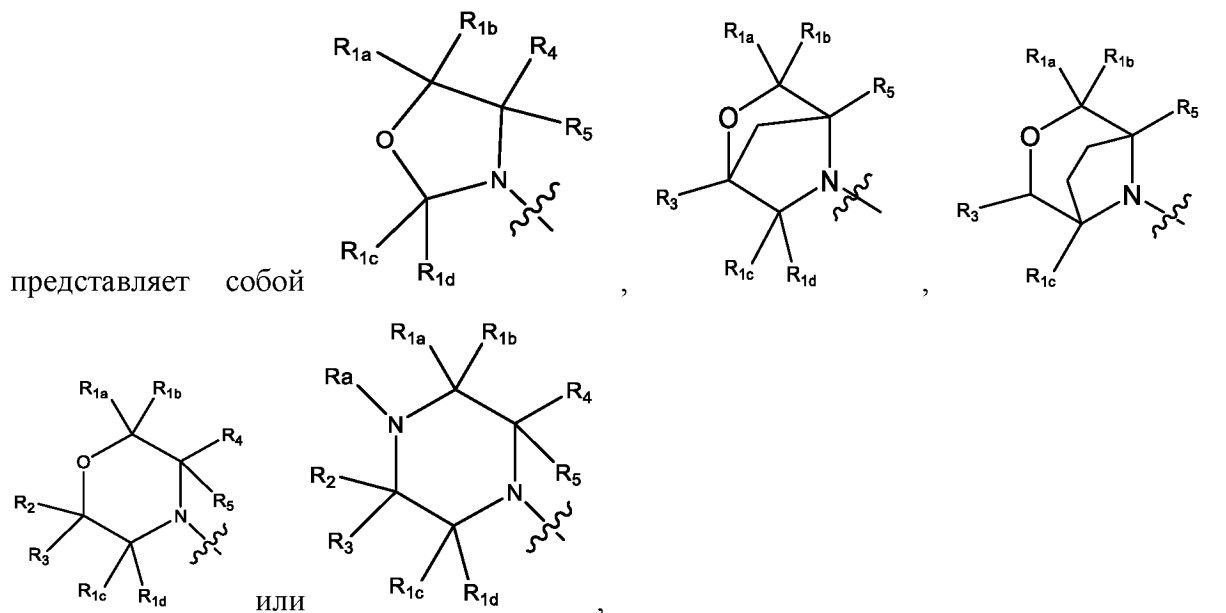
Аспект 8: Соединение согласно аспектам 1 или 2, где m_2 равно 1; и m_3 равно 0 или 1.

Аспект 9: Соединение согласно аспектам 1 или 2, где каждый из R_2 , R_3 , R_4 и R_5 представляет собой водород, метил или этил, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OC}_2\text{H}_5$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, циклопропил или CF_3 .

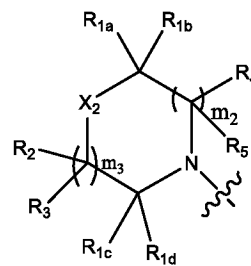
Аспект 10: Соединение по аспектам 1 или 2, где R_4 и R_5 вместе с тем же атомом углерода, к которому они присоединены, образуют спиро 3-5-членное углеродное кольцо.



Аспект 11: Соединение согласно аспекту 1 или 2, где

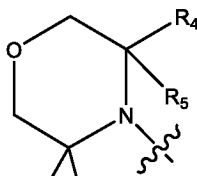


при этом R_{1a} , R_{1b} , R_{1c} , R_{1d} , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 и R^a определены как для Формулы (I).



Аспект 12: Соединение согласно аспекту 11, где

представляет



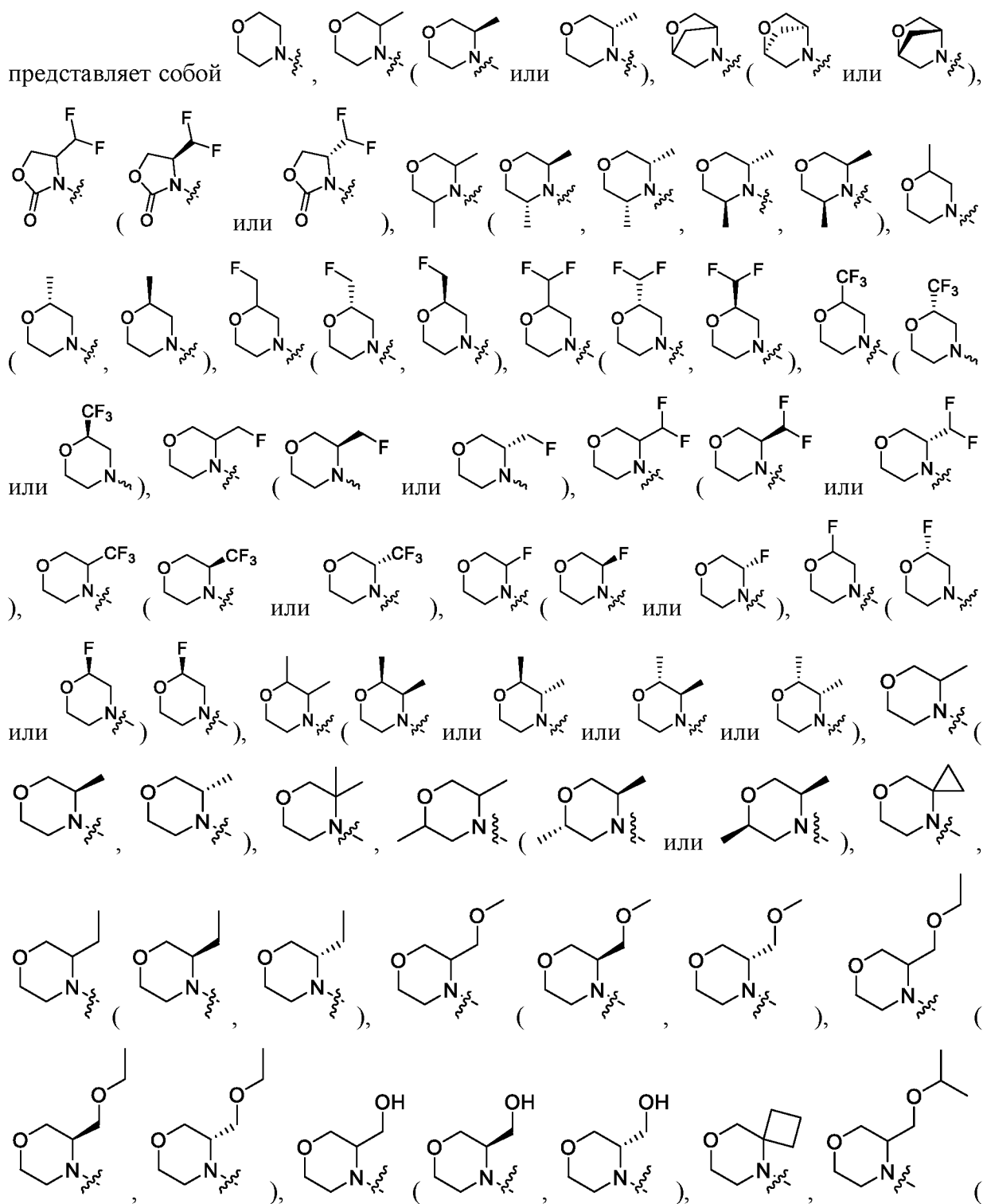
собой R_{1c} , R_{1d} , где R_{1c} , R_{1d} , R_4 и R_5 независимо представляют собой водород или C_{1-8} алкил.

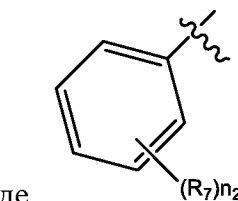
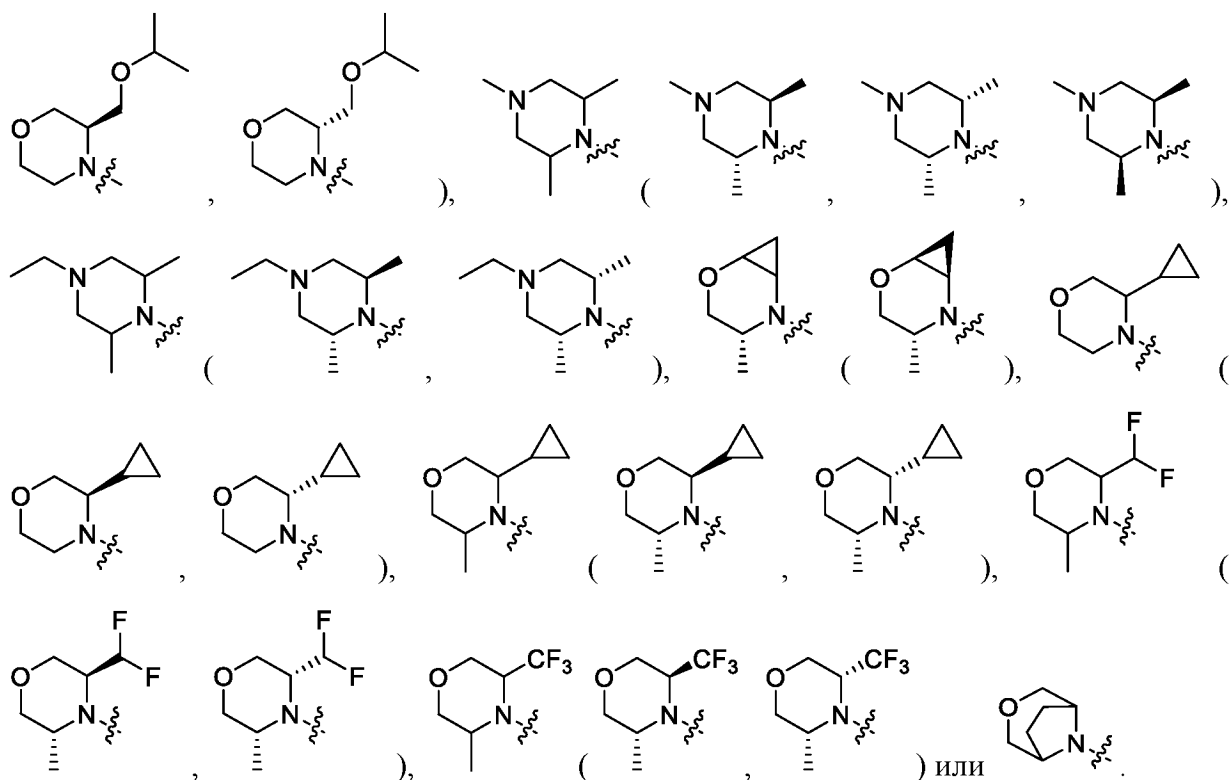
Аспект 13: Соединение согласно аспекту 12, где R_{1c} и R_4 представляют собой водород, R_{1d} и R_5 независимо представляют собой водород или $-C_{1-8}$ алкил; предпочтительно, R_{1c} и R_4 представляют собой водород, R_{1d} и R_5 представляют собой метил.

Аспект 14: Соединение согласно аспекту 11, где каждый из R_{1a} , R_{1b} , R_{1c} , R_{1d} , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 и R^a независимо представляет собой водород, галоген, $-C_{1-8}$ алкил (такой как $-CH_3$ или $-C_2H_5$) или оксо, где указанный $-C_{1-8}$ алкил необязательно замещен по меньшей мере одним галогеном (например, 1-3 галогенами).

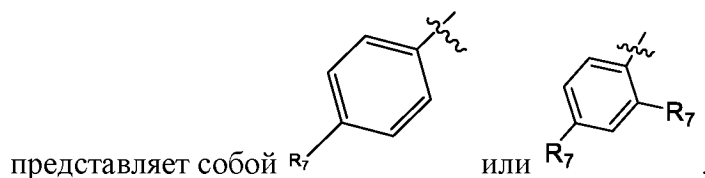
Аспект 15: Соединение по аспекту 14, где R_5 представляет собой галоген, $-C_2H_5$, $-CH_3$, оксо, циклопропил, CHF_2 , $-CH_2F$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OC_2H_5$, $-CH_2OCH(CH_3)_2$; и R_4 представляет собой водород или $-CH_3$; или R_5 и R_4 вместе с присоединенным атомом углерода образуют 3-5-членное углеродное кольцо; или R_2 и R_4 вместе образуют мостик, содержащий один $-CH_2$ -фрагмент в мостике, и каждый из R_3 и R_5 представляет собой водород; или R_{1b} и R_4 вместе образуют 3-членное углеродное кольцо, и каждый из R_{1a} и R_5 представляет собой водород; или R_{1d} и R_4 вместе образуют мостик, содержащий два $-CH_2$ -фрагмента в мостике, и каждый из R_{1c} и R_5 представляет собой водород.

представляет собой





Аспект 17: Соединение согласно аспектам 1 или 2, где

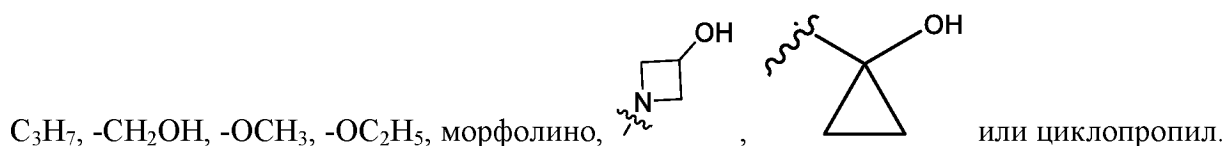


представляет собой R_7 или R_7 .

Аспект 18: Соединение согласно аспекту 17, где R_7 представляет собой галоген.

Аспект 19: Соединение согласно Аспекту 18, где R_7 представляет собой F.

Аспект 20: Соединение в соответствии с Аспектами 1 или 2, где R_6 представляет собой водород, -CN, галоген, морфолино, $-\text{CONR}^a\text{R}^b$, $-\text{OR}^a$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{C}_{3-5}$ циклоалкил, фенил или $-\text{C}_{1-8}$ алкил, указанный $-\text{C}_{1-8}$ алкил или $-\text{C}_{3-5}$ циклоалкил или фенил необязательно замещен по меньшей мере одним R^d , R^a и R^b каждый представляет собой водород, $-\text{C}_{3-6}$ циклоалкил или $-\text{C}_{1-8}$ алкил; R^d в каждом случае независимо представляет собой $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{CN}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OC}_2\text{H}_5$, морфолино,



или циклопропил.

Аспект 21: Соединение согласно аспектам 1 или 2, где R_6 представляет собой $-\text{CONR}^a\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{CO}-\text{R}^b$, $-\text{NR}^a-\text{SO}_2-\text{R}^b$ или $-\text{OR}^a$, каждый из R^a и R^b представляет

собой водород, $-C_{3-6}$ циклоалкил, $-C_{1-8}$ алкил, 5- или 6-членный гетероциклил, арил или гетероарил; каждый из указанных $-C_{1-8}$ алкила, $-C_{3-6}$ циклоалкила, 5- или 6-членного гетероциклила, арила или гетероарила необязательно замещен 1-3 R^d ; или

R^a и R^b вместе с атомом (атомами), к которому они присоединены, образуют 3-8-членное кольцо, причем указанное кольцо содержит 0, 1 или 2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или необязательно окисленной серы в качестве кольцевого элемента(ов), причем указанное кольцо необязательно замещено 1-3 R^d ;

R^d в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, $-C_{1-8}$ алкил, $-C_{2-8}$ алкенил, $-C_{2-8}$ алкинил, $-C_{3-8}$ циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, оксо, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^e$, $-SR^a$, $-SO_2R^e$, $-SO_2NR^eR^f$, $-COR^e$, $-CO_2R^e$, $-CONR^eR^f$, $-C(=NR^e)NR^fR^g$, $-NR^eR^f$, $-NR^eCOR^f$, $-NR^eCONR^fR^g$, $-NR^eCO_2R^f$, $-NR^eSONR^fR^g$, $-NR^eSO_2NR^fR^g$ или $NR^eSO_2R^f$, каждый из указанных $-C_{1-8}$ алкила, $-C_{2-8}$ алкенила, $-C_{2-8}$ алкинила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из галогена, $-C_{1-8}$ алкила, $-OR^h$, $-NR^hR^i$, циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила; и

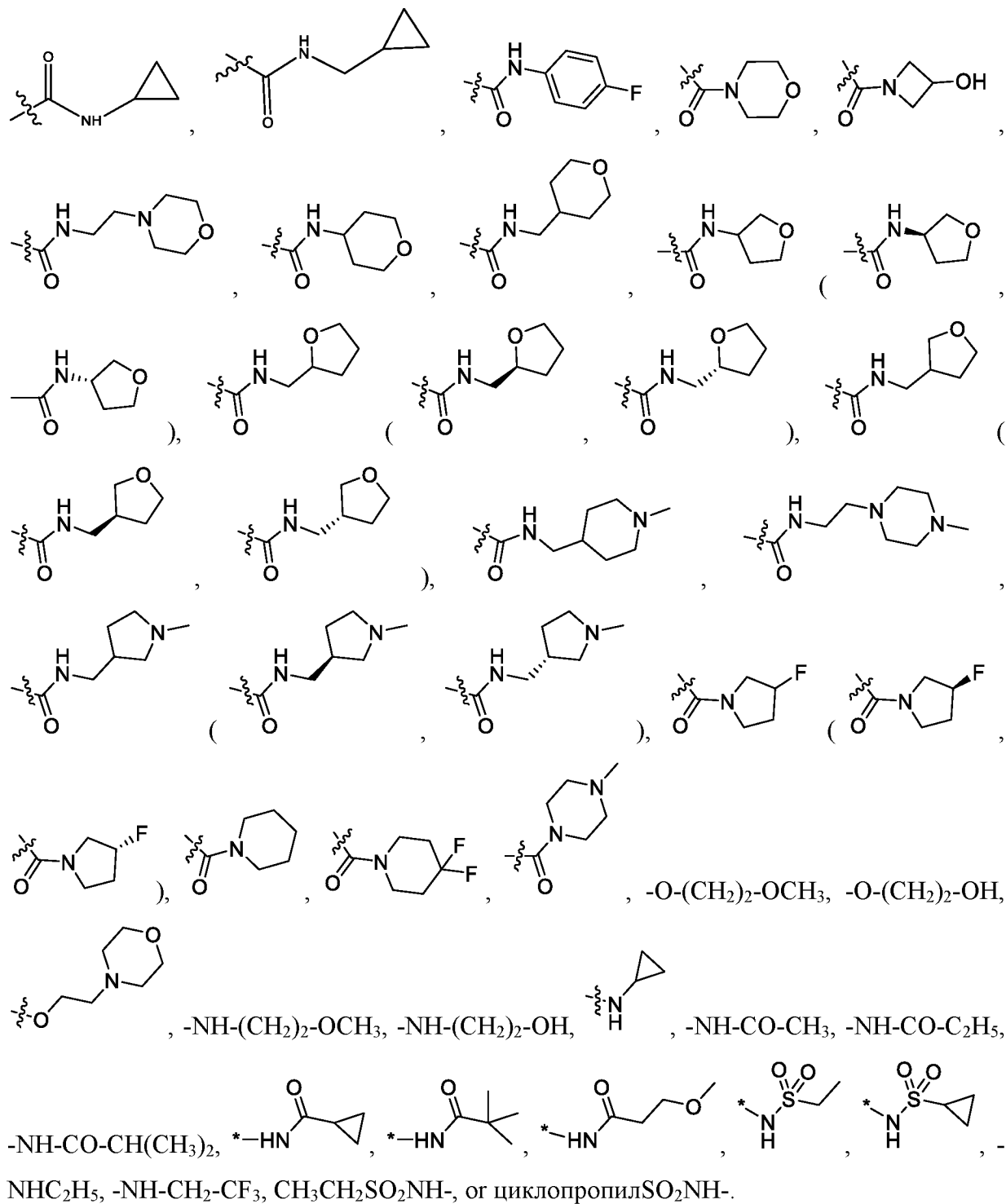
каждый из R^e , R^f , R^g , R^h и R^i независимо представляет собой водород, $-C_{1-8}$ алкил, C_{1-8} алкокси- $-C_{1-8}$ алкил-, $-C_{2-8}$ алкенил, $-C_{2-8}$ алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, арил- $-C_{1-8}$ алкил- или гетероарил.

Аспект 22: Соединение согласно аспекту 21, где R_6 представляет собой $-CONR^aR^b$ или $-NR^aCO-R^b$, каждый из R^a и R^b представляет собой водород, $-C_{1-3}$ алкил, $-C_{3-6}$ циклоалкил, фенил, 5- или 6-членный гетероциклил (такой как азетидин, пирролидин, пиперидин, оксазолидин, изоксазолидин, оксазинан, морфолин, пиперазин, тетрагидропиран или тетрагидрофуран); указанный $-C_{1-3}$ алкил, $-C_{3-6}$ циклоалкил, фенил, 5- или 6-членный гетероциклил (такой как азетидин, пирролидин, пиперидин, оксазолидин, изоксазолидин, оксазинан, морфолин, пиперазин, тетрагидропиран или тетрагидрофуран) необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из галогена, $-C_{1-3}$ алкила, морфолина, OR^e или $-NR^eR^f$; R^e и R^f независимо представляют собой водород, галоген, $-C_{1-8}$ алкил или C_{1-8} алкокси- $-C_{1-8}$ алкил-.

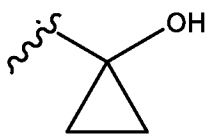
Аспект 23: Соединение согласно аспекту 21, где R_6 представляет собой $-CONR^aR^b$, R^a и R^b вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное кольцо, причем указанное кольцо содержит 0, 1 или 2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или необязательно окисленной серы в качестве кольцевого элемента(ов), причем указанное кольцо необязательно

замещено 1-3 R^d; в каждом из случаев R^d независимо представляет собой галоген, -C₁-алкил или OR^e; R^e независимо представляет собой водород, галоген или -C₁-алкил.

Аспект 24: Соединение согласно аспекту 21, где R₆ представляет собой -NH₂, -CONH₂, -CONHCH₃, -CONHC₂H₅, -CON(CH₃)₂, -CONHCH₂CF₃, -CONHC₂H₄OCH₃, -CONHC₂H₄OC₂H₄OCH₃, -CONHCH(CH₃)₂, -CONHC₂H₄OH, -CONHC₂H₄N(CH₃)₂,



Аспект 25: Соединение согласно аспекту 20, где R_6 представляет собой водород,


 галоген, $-CN$, $-CONH_2$, , циклопропил, $-CH_2OH$, $-CF_3$, $-OH$, $-CH_3$ или $-OC_2H_5$.

Аспект 26: Соединение согласно аспектам 1 или 2, где каждый из R_{12} и R_{13} независимо представляет собой водород или $-C_{1-8}$ алкил.

Аспект 27: Соединение согласно аспекту 26, где R_{12} представляет собой водород или $-CH_3$; R_{13} представляет собой водород или $-CH_3$.

Аспект 28: Соединение согласно аспектам 1 или 2, где:

R_{10} и R_{11} каждый независимо представляет собой водород, $-C_{1-8}$ алкил, $-C_{3-8}$ циклоалкил, $-C_{5-6}$ арил, 5-6-членный гетероарил или $-CONR^aR^b$, где каждый из указанных $-C_{1-8}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, $-C_{5-6}$ арила или 5-6-членного гетероарила необязательно замещен 1-3 R^d ;

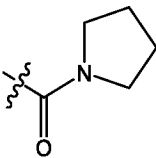
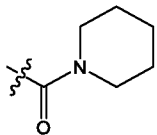
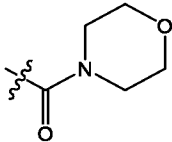
каждый из R^a и R^b независимо представляет собой водород или $-C_{1-8}$ алкил; или (R^a и R^b) вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное кольцо, причем указанное кольцо содержит 0 или 1 дополнительный атом кислорода; указанное кольцо необязательно замещено одним R^d ;

R^d в каждом случае независимо представляет собой $-C_{1-8}$ алкил, галоген, арил или $-OR^e$, где каждый R^e независимо представляет собой водород или $-C_{1-8}$ алкил, фенилэтил, бензил или фенил.

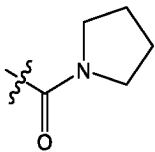
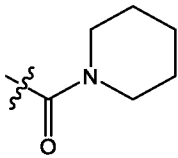
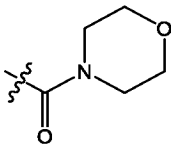
Аспект 29: Соединение в соответствии с аспектом 28, где R_{10} представляет собой водород; R_{11} представляет собой $-CONR^aR^b$, фенил, бензил, пиридинил или фурил, где каждый из указанных фенила, бензила, пиридинила или фурила необязательно замещен 1-3 R^d , выбранным из метила, метокси или галогена; каждый из R^a и R^b независимо представляет собой водород или метил, или (R^a и R^b) вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6-членное кольцо, причем указанное кольцо содержит 0 или 1 дополнительный атом кислорода.

Аспект 30: Соединение согласно аспекту 29, где R_{10} представляет собой водород; и R_{11} представляет собой водород, метил, этил, 1-пропил, 2-пропил, 1-бутил, трет-бутил, 1-метилпропил, 1,1-диметилэтил, 1-пентил, 2-пентил, 3-пентил, 2-метил-2-бутил, 3-метил-2-бутил, 3-метил-1-бутил, 2-метил-1-бутил, 1-гексил, 2-гексил, 3-гексил, 2-метил-2-пентил, 3-метил-2-пентил, 4-метил-2-пентил, 3-метил-3-пентил, 2-метил-3-пентил, 2,3-диметил-2-бутил, 3,3-диметил-2-бутил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, винил, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_3$, -

$\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OC}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{H}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{SH}$, -

CONH_2 , $-\text{CONHCH}_3$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, , , , $-\text{CH}_2\text{O-Ph}$, $-\text{CH}_2\text{-Ph}$, $-\text{CH}_2\text{O-CH}_2\text{-Ph}$, фенил, 4-метил-фенил, 4-метокси-фенил, 4-F-фенил, бензил, пиридинил (4-пиридинил, 3-пиридинил или 2-пиридинил) или фурил (2-фурил или 3-фурил).

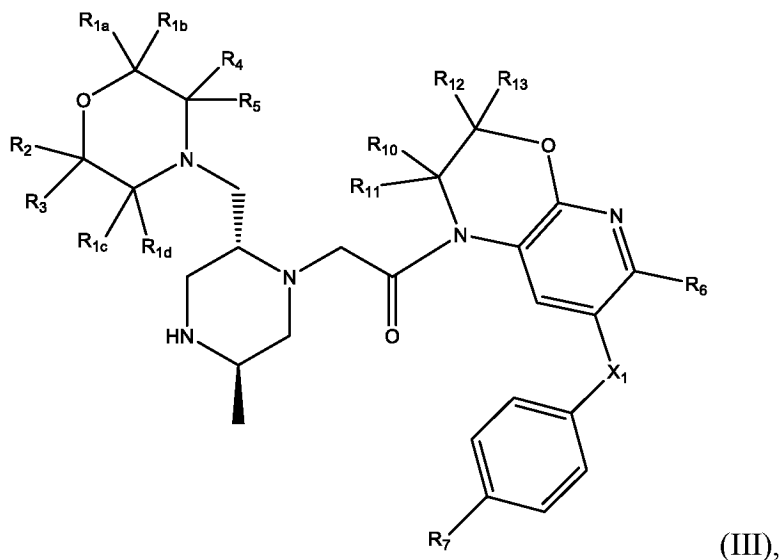
Аспект 31: Соединение согласно аспекту 30, где R_{10} представляет собой водород; и R_{11} представляет собой водород, метил, этил, 2-пропил, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OC}_2\text{H}_5$, циклопропил,

циклобутил, циклопентил, циклогексил, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHCH}_3$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, , , , $-\text{CH}_2\text{O-Ph}$, $-\text{CH}_2\text{O-CH}_2\text{-Ph}$, фенил, 4-метилфенил, 4-метоксифенил, 4-F-фенил, бензил, 4-пиридинил, 3-пиридинил, 2-пиридинил, 2-фурил или 3-фурил.

Аспект 32: Соединение по любому из аспектов 1-31, где атом углерода, к которому присоединены R_{10} и R_{11} , находится в (S)-конфигурации в случае, когда R_{10} и R_{11} разные.

Аспект 33: Соединение согласно аспектам 1 или 2, где R_{10} и R_{11} вместе образуют 3-членное углеродное кольцо.

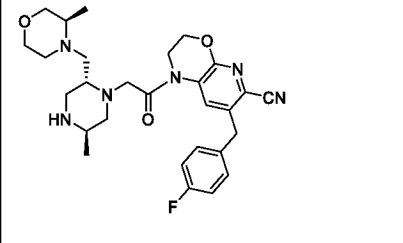
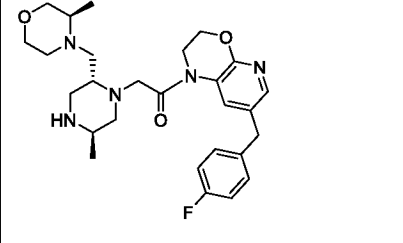
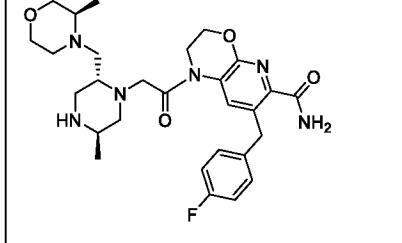
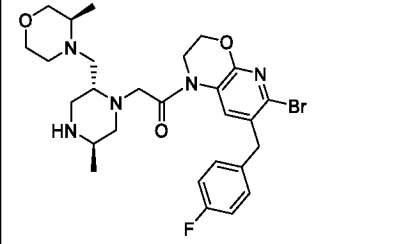
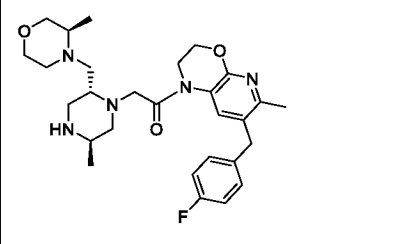
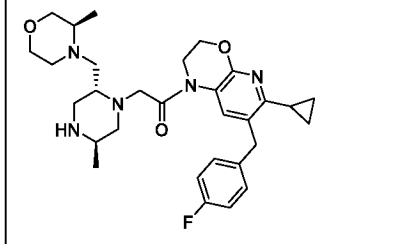
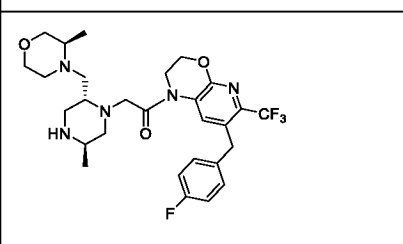
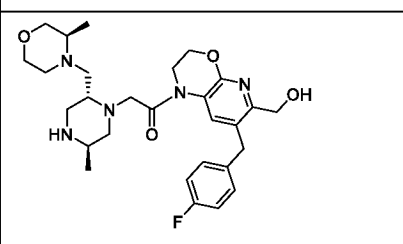
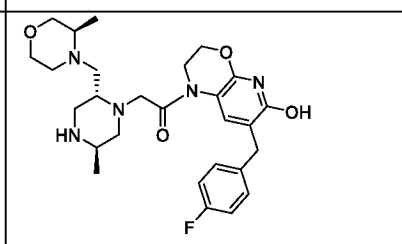
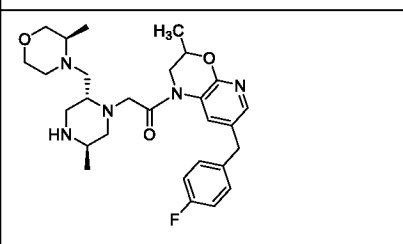
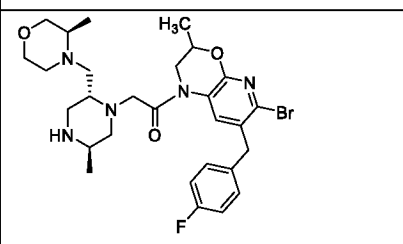
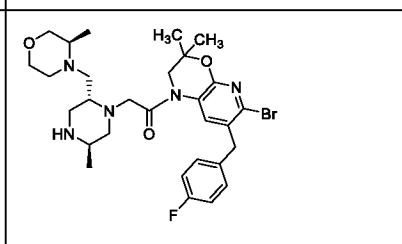
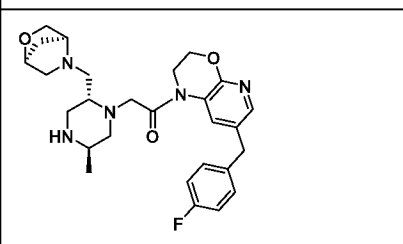
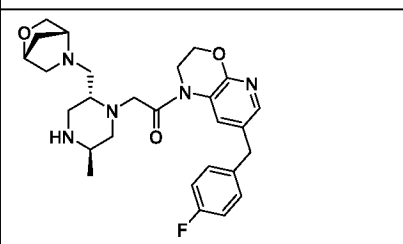
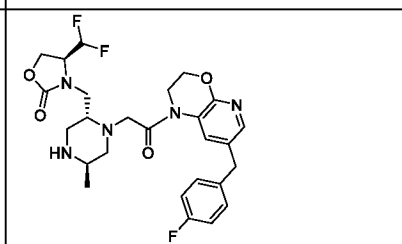
Аспект 34: Соединение согласно аспектам 1 или 2, которое представляет собой

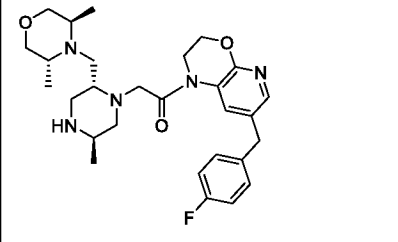
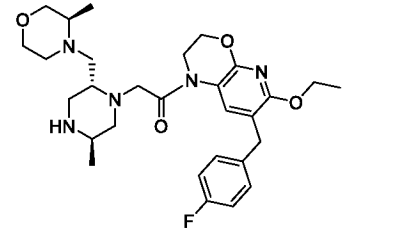
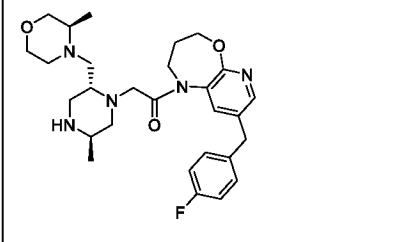
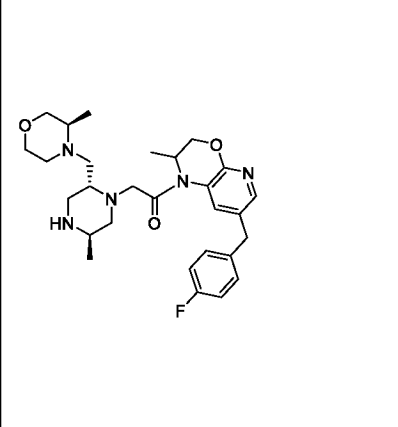
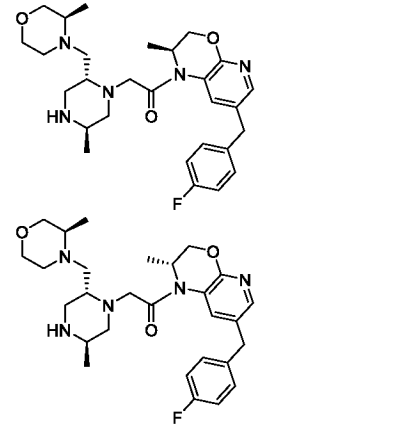
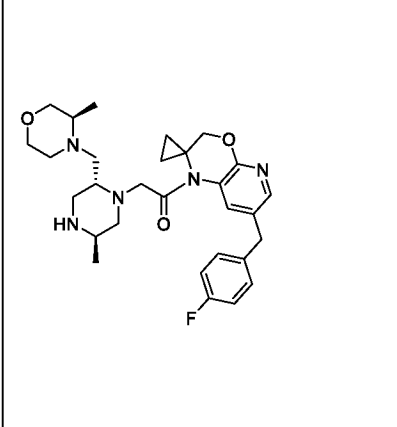
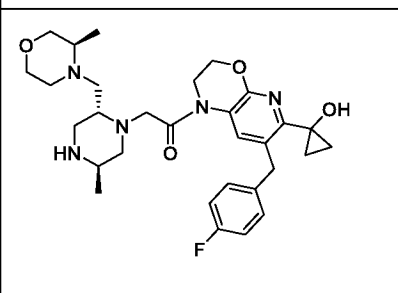
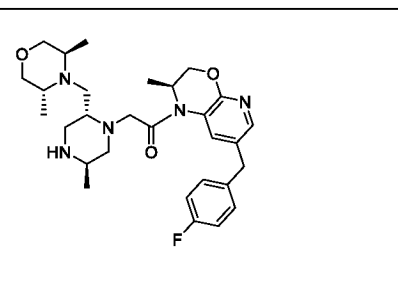
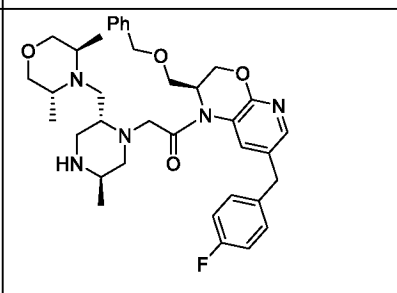
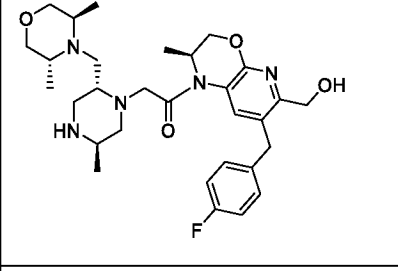
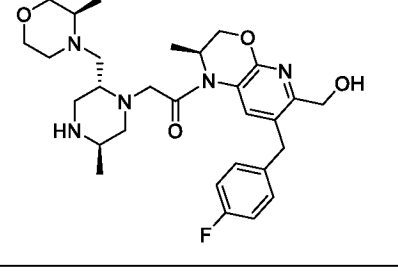
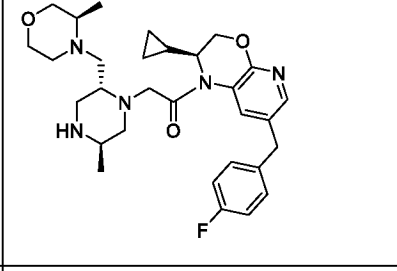
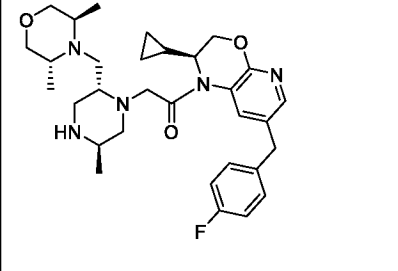
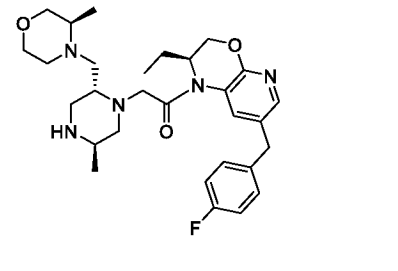
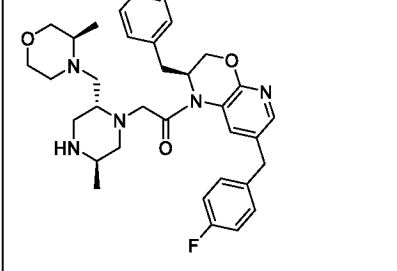


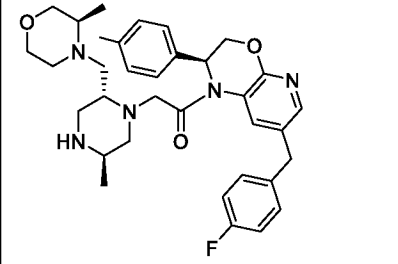
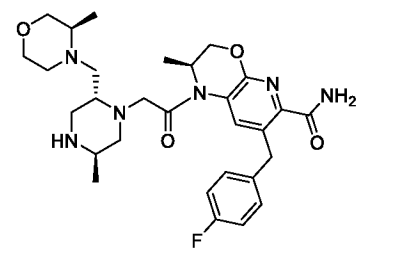
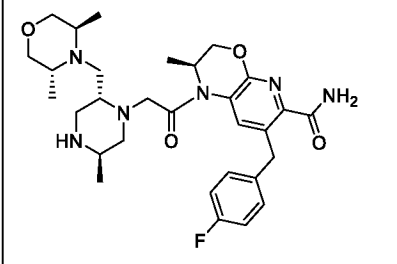
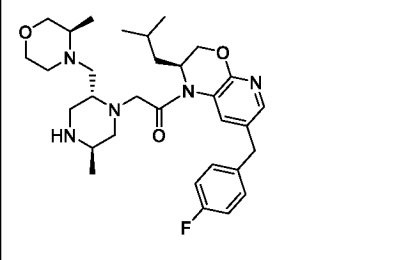
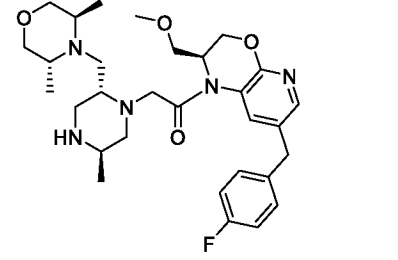
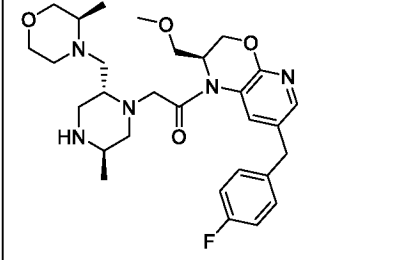
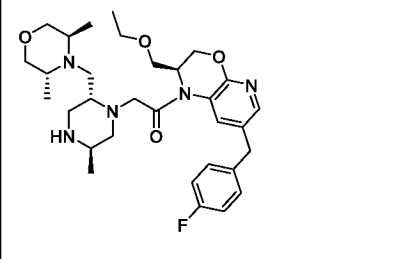
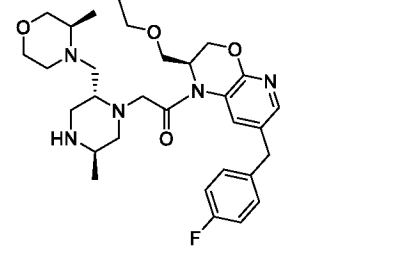
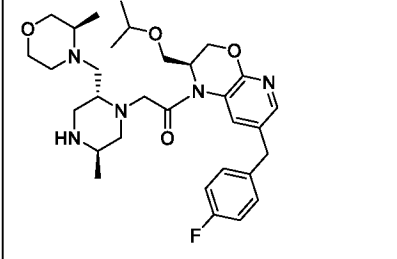
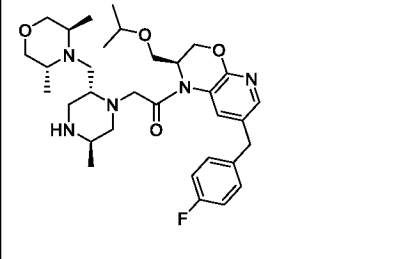
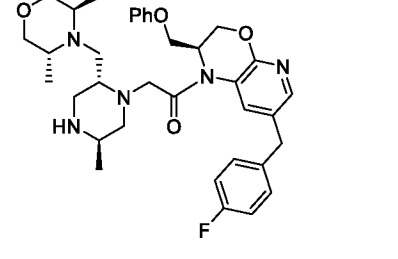
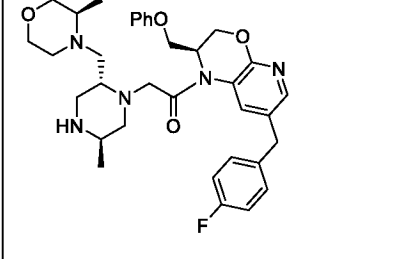
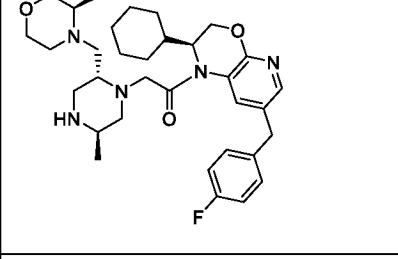
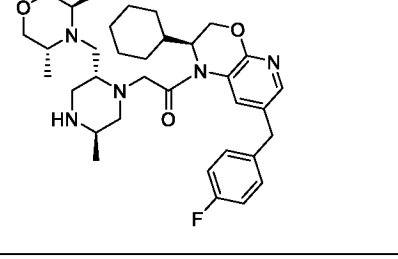
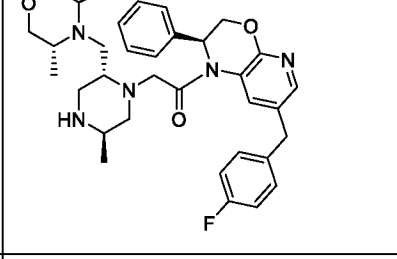
где R_{1a}, R_{1b}, R_{1c}, R_{1d}, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃ и X₁ определены как для Формулы (II).

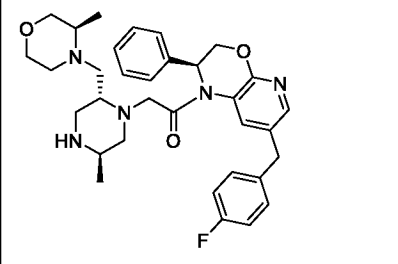
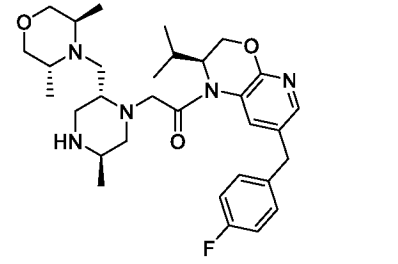
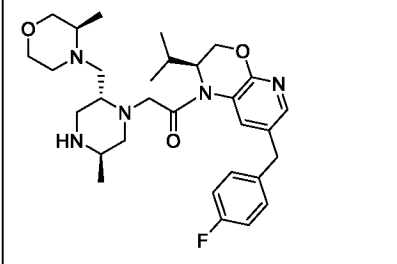
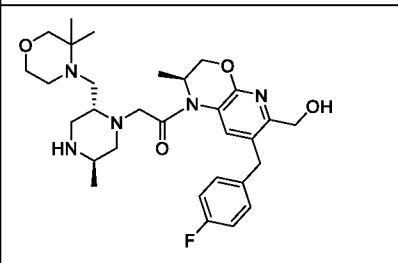
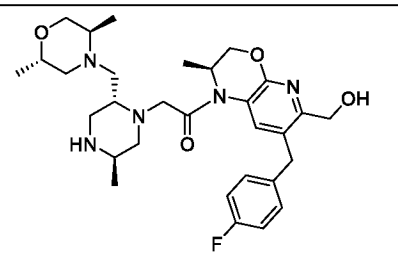
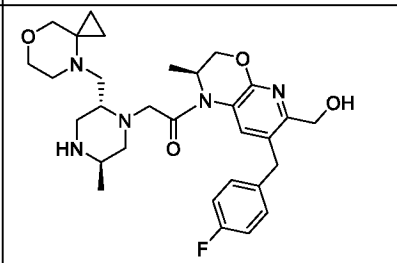
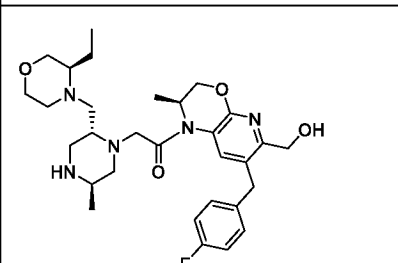
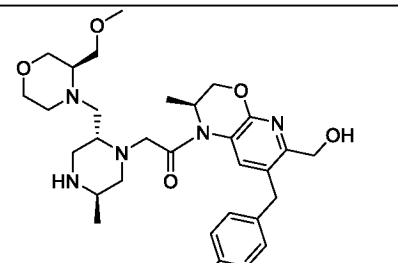
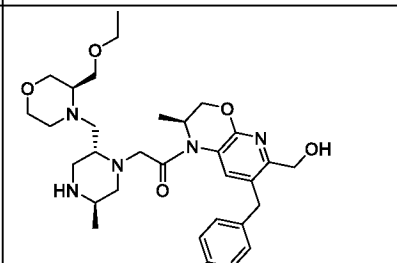
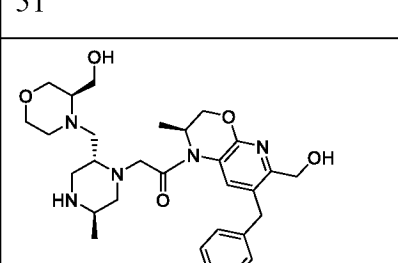
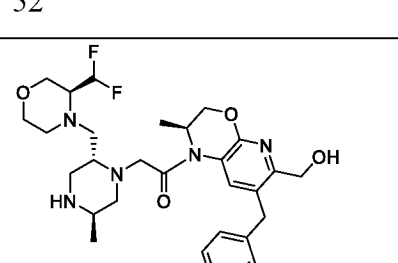
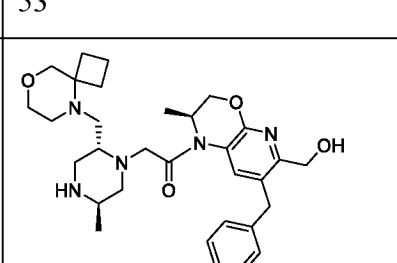
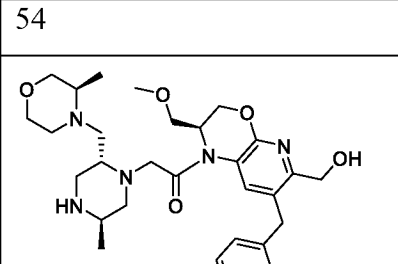
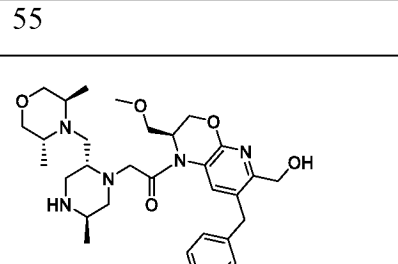
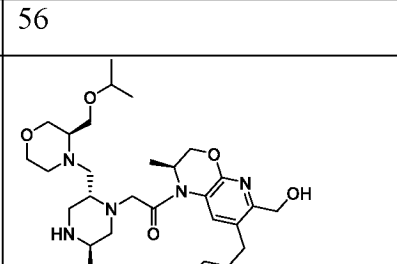
Аспект 35: Соединение согласно аспектам 1 или 2, где каждый из R₁₄ и R₁₅ независимо выбран из водорода или -C₁₋₈алкила (метила или этила).

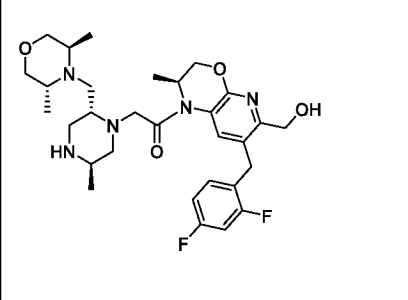
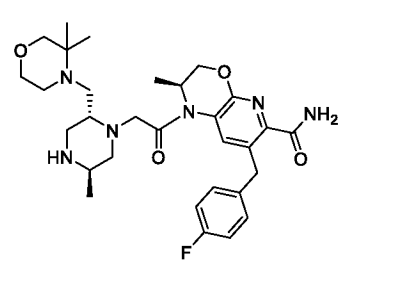
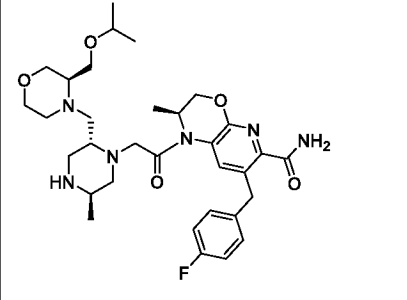
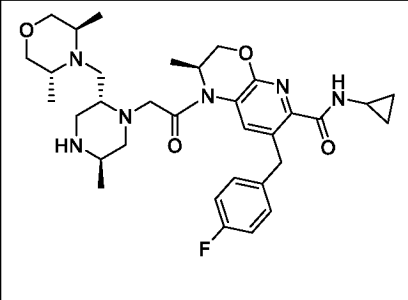
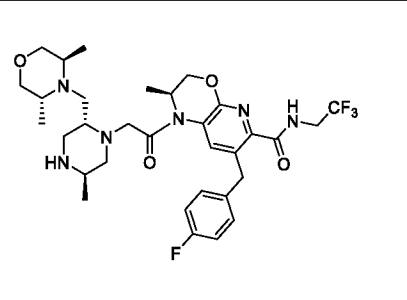
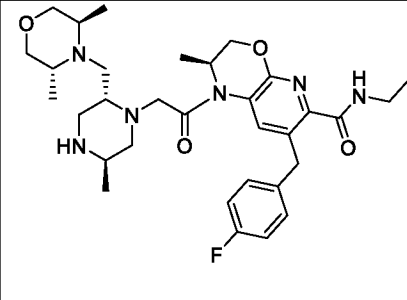
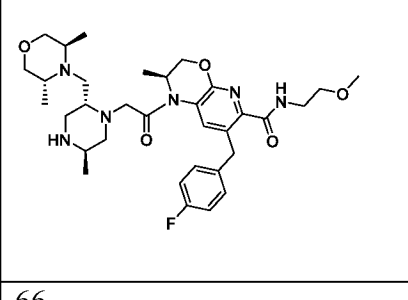
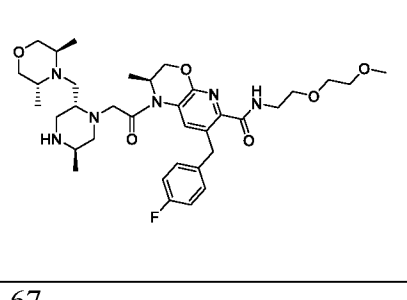
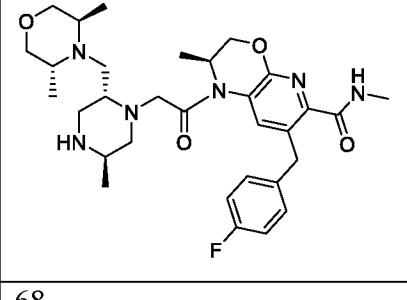
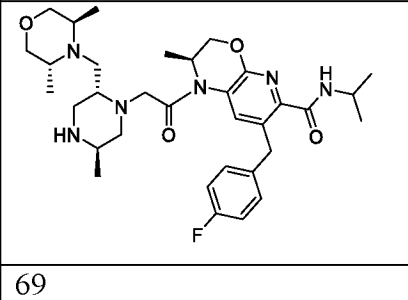
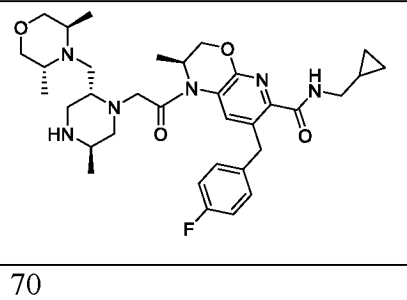
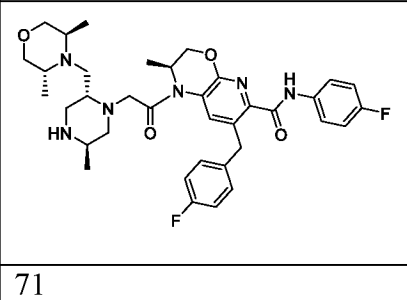
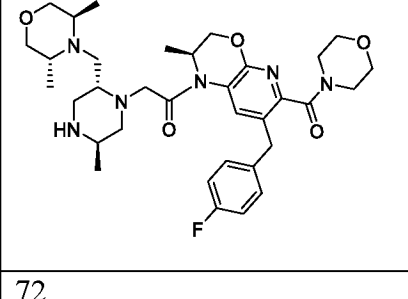
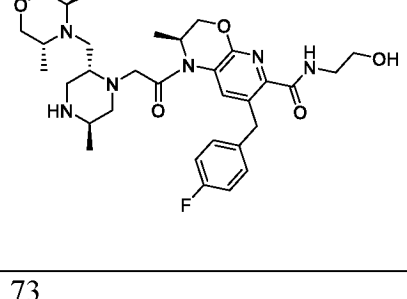
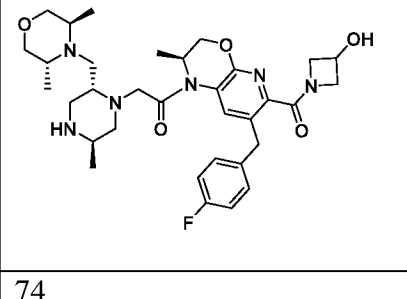
Аспект 36: Соединение согласно аспекту 1, которое представляет собой

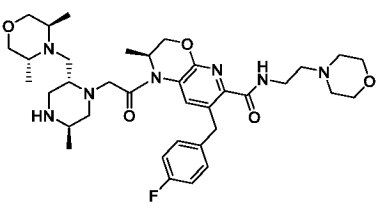
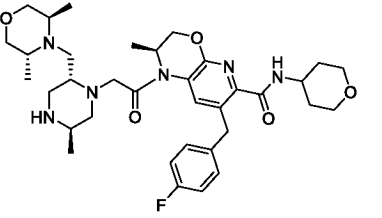
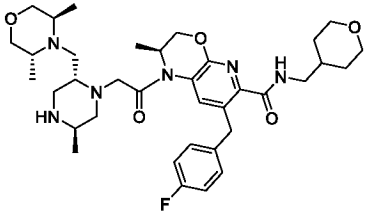
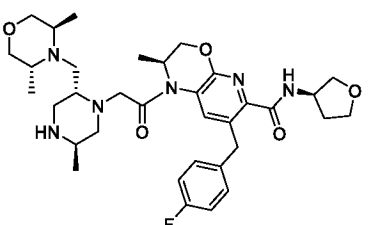
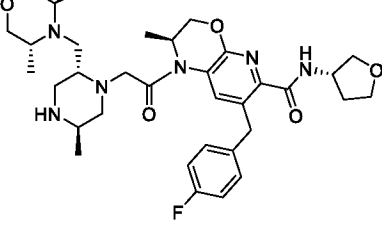
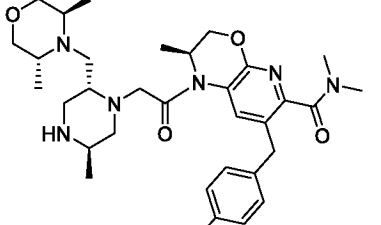
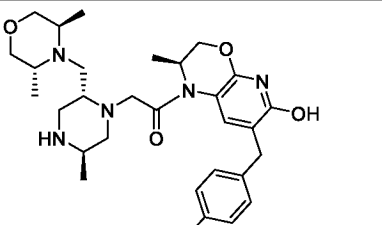
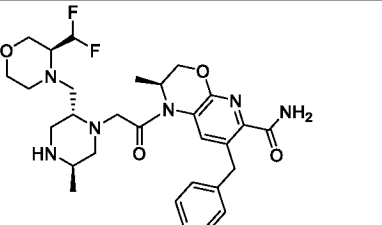
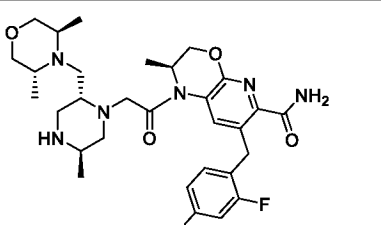
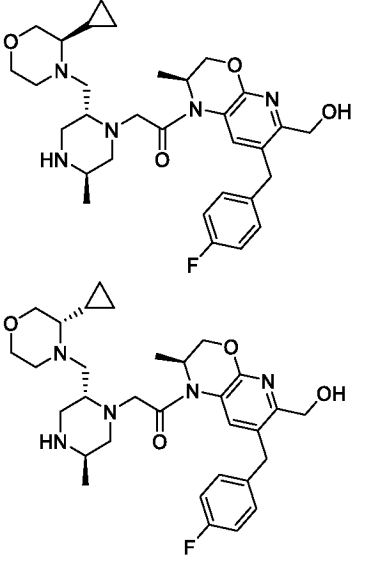
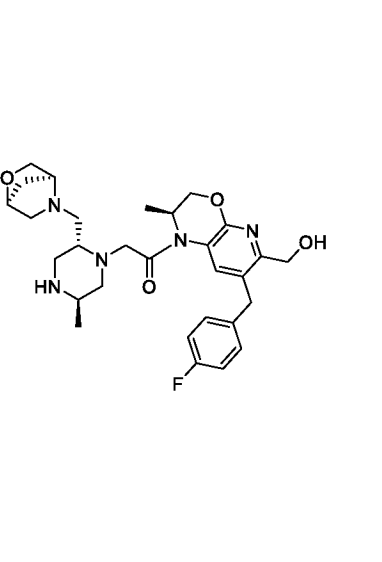
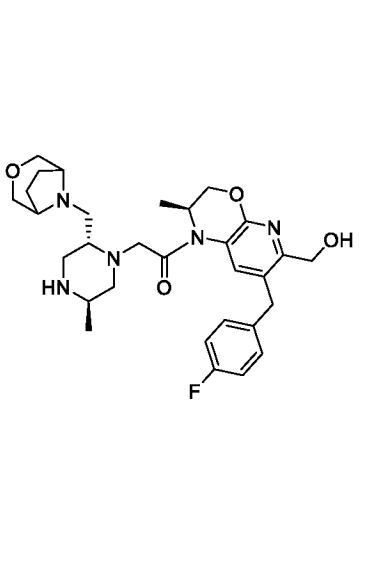
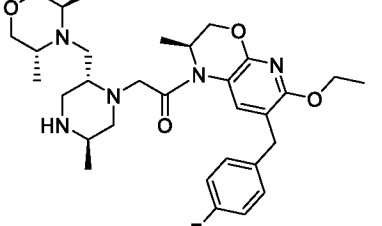
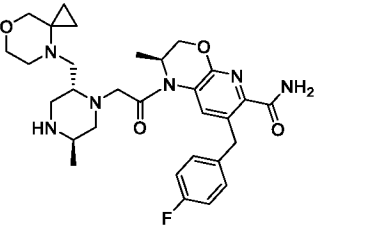
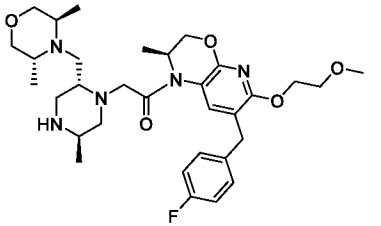
		
1	2	3
		
4	5	6
		
7	8	9
		
10	11	12
		
13	14	15

		
16	17	18
		
19	19A/19B	20
		
21	22	23
		
24	25	26
		
27	28	29

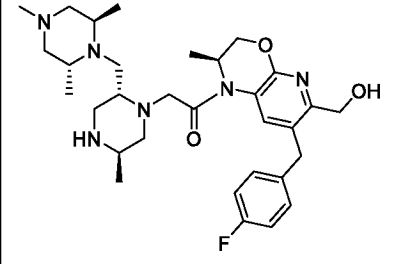
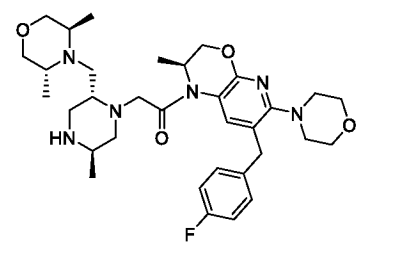
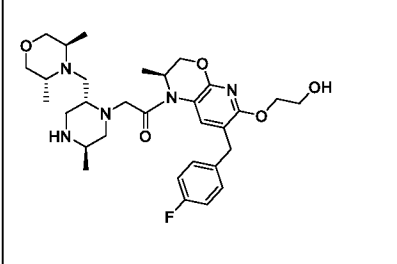
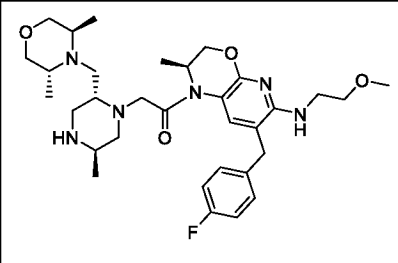
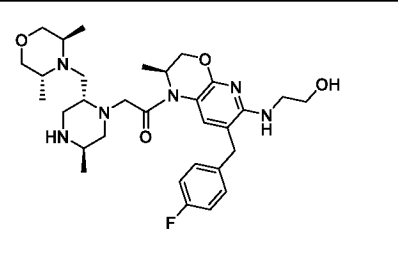
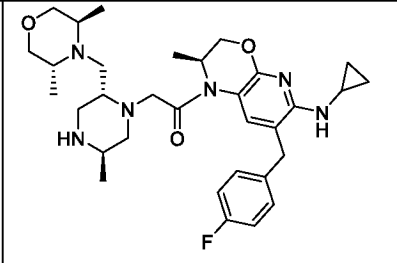
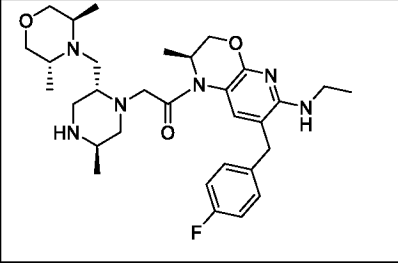
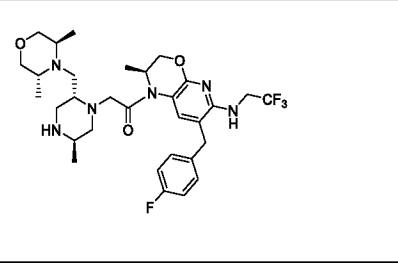
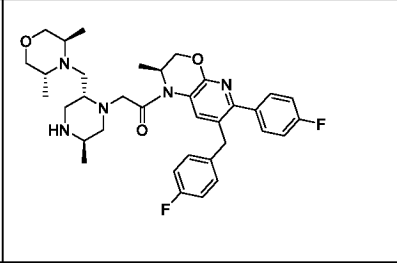
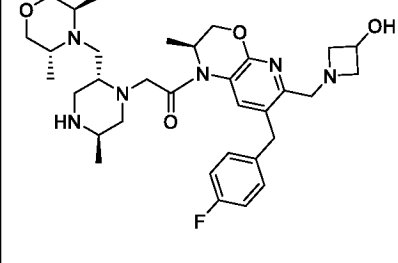
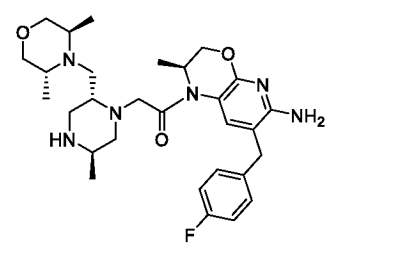
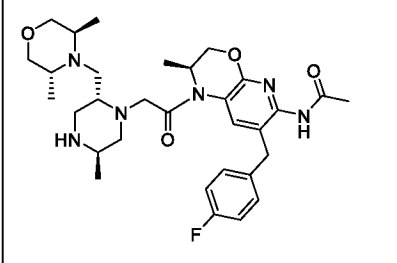
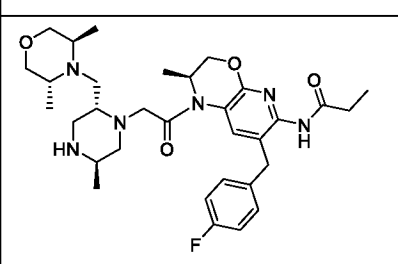
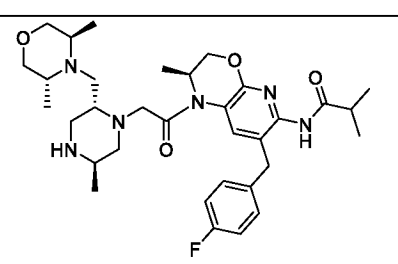
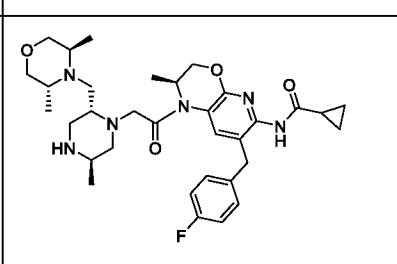
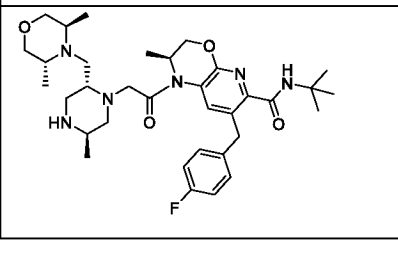
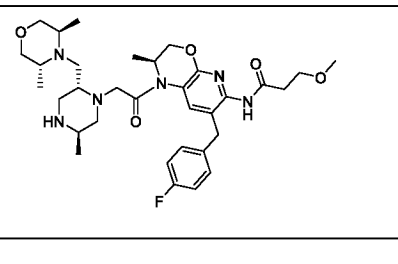
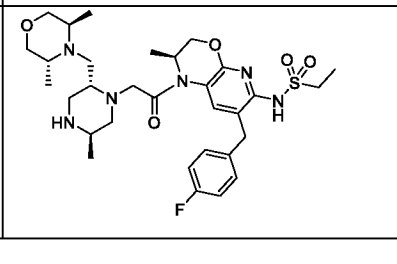
		
30	31	32
		
33	34	35
		
36	37	38
		
39	40	41
		
42	43	44

		
45	46	47
		
48	49	50
		
51	52	53
		
54	55	56
		
57	58	59

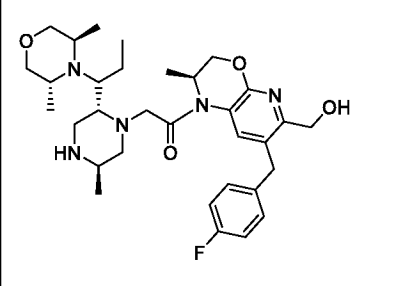
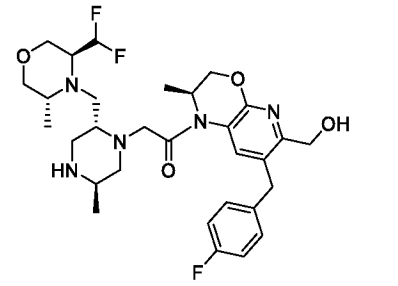
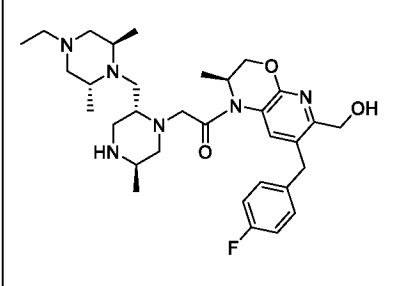
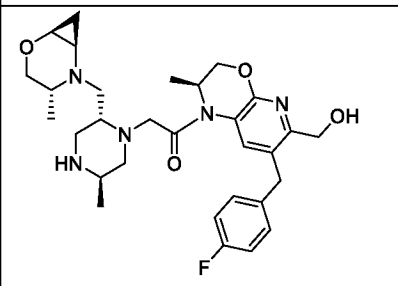
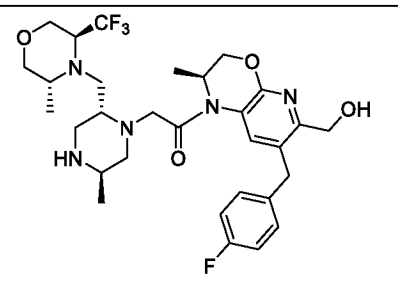
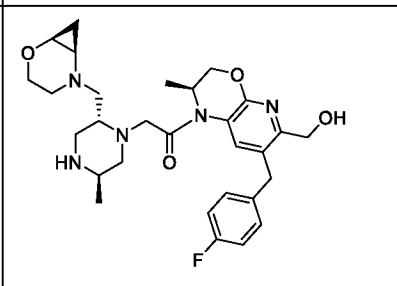
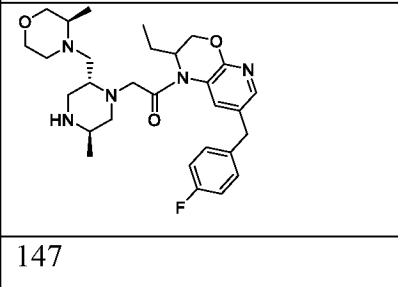
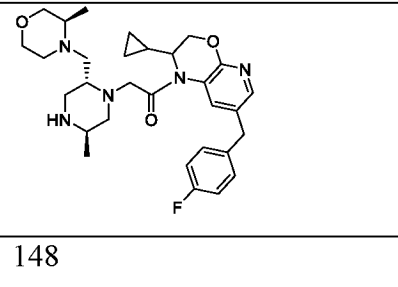
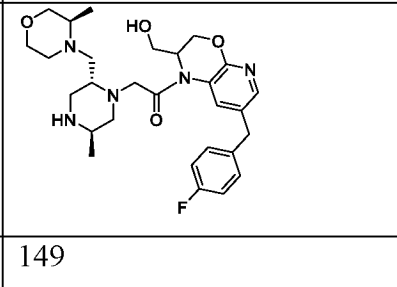
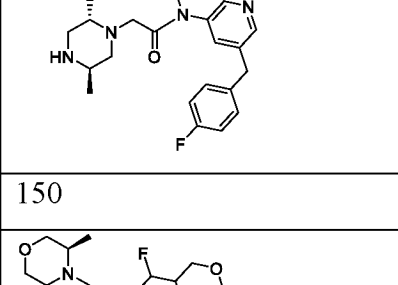
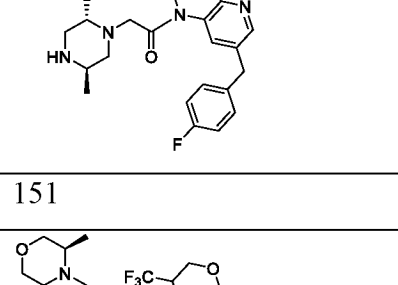
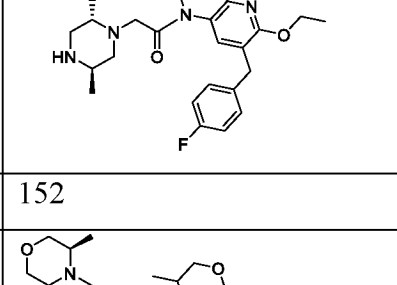
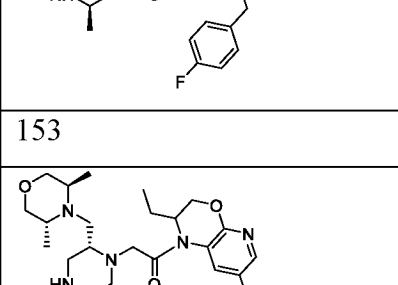
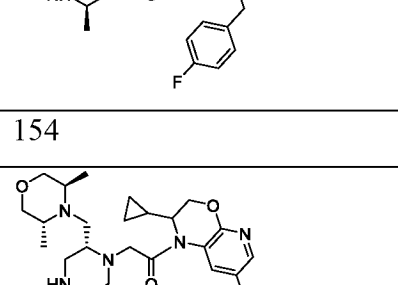
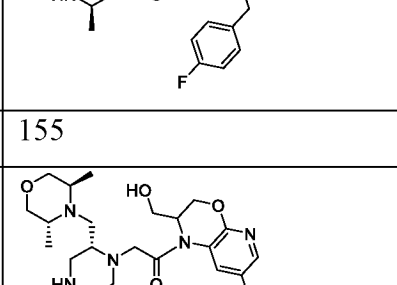
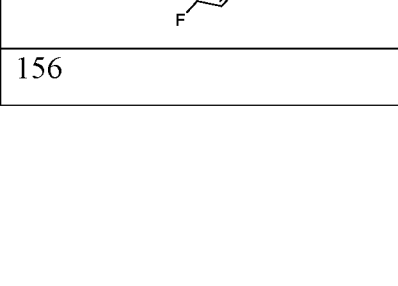
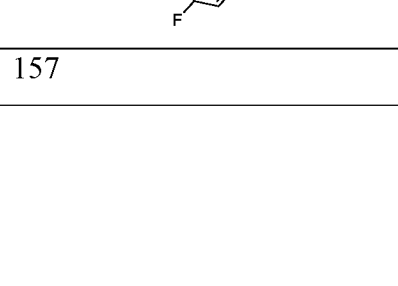
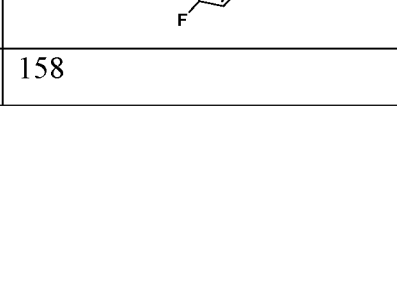
		
60	61	62
		
63	64	65
		
66	67	68
		
69	70	71
		
72	73	74

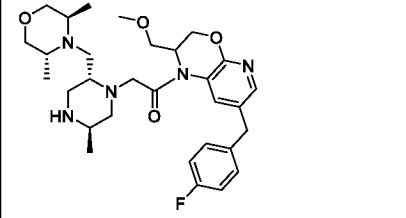
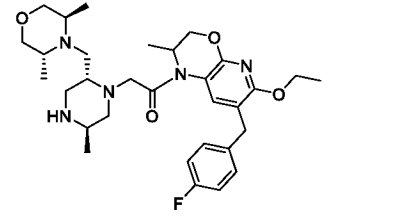
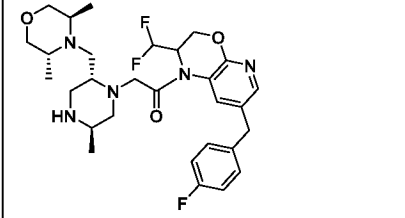
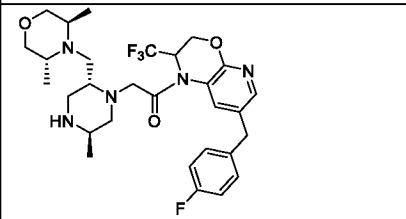
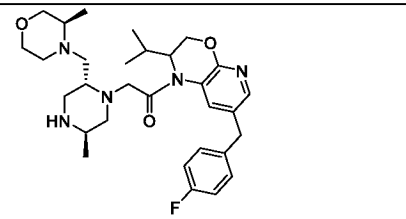
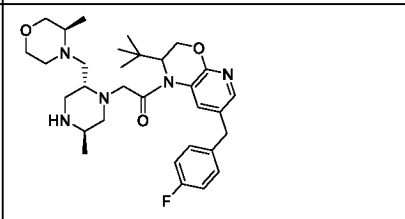
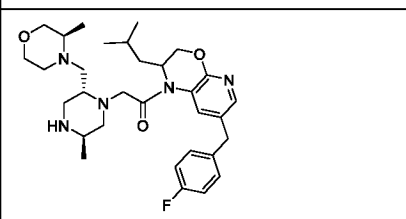
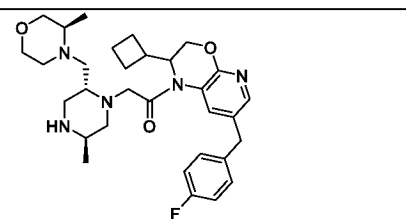
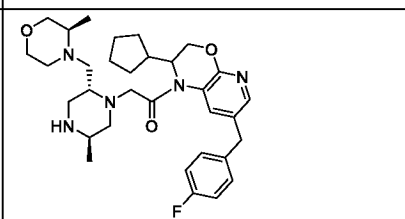
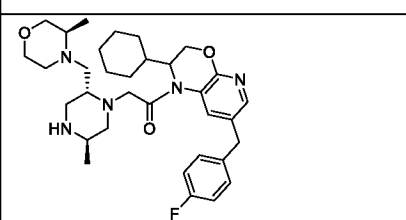
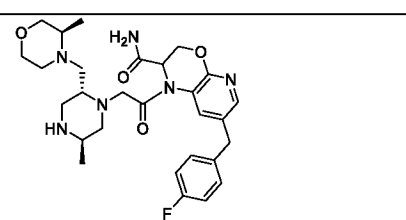
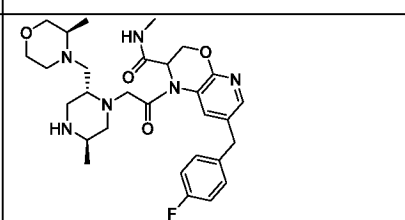
		
75	76	77
		
78	79	80
		
81	82	83
		
84A/84B	85	86
		

87	88	89
90	91A/91B	92
93	94	95
96	97	98
99	100	101
102	103	104

		
105	106	107
		
108	109	110
		
111	112	113
		
114	115	116
		
117	118	119
		

120	121	122
123	124	125
126	127	128
129	130	131
132	133	134
135	136	137
138	139	140

		
141	142	143
		
144	145	146
		
147	148	149
		
150	151	152
		
153	154	155
		
156	157	158

		
159	160	161
		
162	163	164
		
165	166	167
		
168	169	170

или его фармацевтически приемлемую соль, или его стереоизомер, таутомер или пролекарство.

В одном варианте реализации настоящего изобретения раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, или его стереоизомер, таутомер или пролекарство и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

В одном варианте реализации настоящего изобретения раскрыт способ лечения заболевания, реагирующего на ингибирование cIAP, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения, раскрытого в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или стереоизомера, тауомера, или пролекарства.

В одном варианте реализации настоящего изобретения раскрыт способ лечения рака, модулированного cIAP, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом,

соединения, раскрытого в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или стереоизомера, таутомера или пролекарства.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Следующие термины имеют указанные значения во всем описании.

В контексте настоящего документа, включая прилагаемую формулу изобретения, формы единственного числа включают их соответствующие формы множественного числа, если из контекста явно не следует иное.

Термин "или" используется для обозначения и используется взаимозаменяемо с термином "и/или", если из контекста явно не следует иное.

Термин "алкил" относится к углеводородной группе, выбранной из линейных и разветвленных насыщенных углеводородных групп, содержащих от 1 до 18, например, от 1 до 12, дополнительно, например, от 1 до 10, дополнительно, например, от 1 до 8, или от 1 до 6, или от 1 до 4 атомов углерода. Примеры алкильных групп, содержащих от 1 до 6 атомов углерода (т.е. C₁₋₆ алкил), включают, без ограничения, группы метила, этила, 1-пропила или н-пропила ("n-Pr"), 2-пропила или изопропила ("i-Pr"), 1-бутилаа или н-бутила ("n-Bu"), 2-метил-1-пропила или изобутила ("i-Bu"), 1-метилпропила или втор-бутил-("s-Bu"), 1, 1-диметилэтила или трет-бутила ("t-Bu"), 1-пентила, 2-пентила, 3-пентила, 2-метил-2-бутила, 3-метил-2-бутила, 3-метил-1-бутила, 2-метил-1-бутила, 1-гексила, 2-гексила, 3-гексила, 2-метил-2-пентила, 3-метил-2-пентила, 4-метил-2-пентила, 3-метил-3-пентила, 2-метил-3-пентила, 2,3-диметил-2-бутила, и 3,3-диметил-2-бутила.

Термин "циклоалкил" относится к углеводородной группе, выбранной из насыщенных циклических углеводородных групп, содержащих моноциклические и полициклические (например, бициклические и трициклические) группы, включая конденсированный, мостиковый или спироциклоалкил.

Термин "арил", используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к группе, включающей:

5- и 6-членные карбоциклические ароматические кольца, например, фенил;

бициклические кольцевые системы, такие как 7-12-членные бициклические кольцевые системы, где по меньшей мере одно кольцо является карбоциклическим и ароматическим, например, нафтил и инданил; и

трициклические кольцевые системы, такие как 10-15-членные трициклические кольцевые системы, где по меньшей мере одно кольцо является карбоциклическим и ароматическим, например, флуоренилом.

Термины "ароматическое углеводородное кольцо" и "арил" используются взаимозаменяемо в настоящем описании. В некоторых вариантах реализации изобретения моноциклическое или бициклическое ароматическое углеводородное кольцо имеет от 5 до 10 кольцообразующих атомов углерода (т.е., C_{5-10} арил). Примеры моноциклического или бициклического ароматического углеводородного кольца включают, без ограничения, фенил, нафт-1-ил, нафт-2-ил, антраценил, фенантренил и тому подобное. В некоторых вариантах реализации изобретения ароматическое углеводородное кольцо представляет собой нафталиновое кольцо (нафт-1-ил или нафт-2-ил) или фенильное кольцо. В некоторых вариантах реализации изобретения ароматическое углеводородное кольцо представляет собой фенильное кольцо.

Термин "арил-алкил-" относится к алкильной группе, как определено выше, которая дополнительно замещена арильной группой. Примеры арил-алкильной группы включают арил- C_{1-8} алкил, такой как фенилэтил или фенилметил (бензил).

Термин "гетероарил" относится к группе, выбранной из следующего:

5-, 6- или 7-членных ароматических моноциклических колец, содержащих по меньшей мере один гетероатом, например, от 1 до 4, или в некоторых вариантах реализации изобретения от 1 до 3, в некоторых вариантах реализации изобретения от 1 до 2 гетероатома, выбранных из азота (N), серы (S) и кислорода (O), при этом остальные атомы в кольце представляют собой углерод;

7-12-членных бициклических колец, содержащих по меньшей мере один гетероатом, например, от 1 до 4, или в некоторых вариантах реализации изобретения от 1 до 3, или в других вариантах реализации изобретения 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, при этом остальные атомы в кольце представляют собой углерод, и при этом по меньшей мере одно кольцо является ароматическим, и по меньшей мере один гетероатом присутствует в ароматическом кольце; и

11-14-членных трициклических колец, содержащих по меньшей мере один гетероатом, например, от 1 до 4, или в некоторых вариантах реализации изобретения от 1 до 3, или в других вариантах реализации изобретения 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, при этом остальные атомы кольца представляют собой углерод, и при этом по меньшей мере одно кольцо является ароматическим, и по меньшей мере один гетероатом присутствует в ароматическом кольце.

Когда общее количество атомов S и O в гетероарильной группе превышает 1, эти гетероатомы не примыкают друг к другу. В некоторых вариантах реализации изобретения общее количество атомов S и O в гетероарильной группе составляет не более 2. В некоторых вариантах реализации общее количество атомов S и O в

ароматическом гетероцикле составляет не более 1. Когда гетероарильная группа содержит более одного гетероатомного кольцевого члена, гетероатомы могут быть одинаковыми или различными. Атомы азота в кольце (кольцах) гетероарильной группы могут быть окислены с образованием N-оксидов. Термин "С-связанный гетероарил", используемый в настоящем документе, означает, что гетероарильная группа связана с молекулой ядра связью из С-атома гетероарильного кольца.

Термины "ароматическое гетероциклическое кольцо" и "гетероарил" используются взаимозаменяемо в настоящем описании. В некоторых вариантах реализации изобретения моноциклическое или бициклическое ароматическое гетероциклическое кольцо имеет 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10 кольцообразующих членов с 1, 2, 3 или 4 гетероатомными кольцевыми членами, независимо выбранными из азота (N), серы (S) и кислорода (O), а остальные кольцевые элементы представляют собой углерод. В некоторых вариантах реализации изобретения моноциклическое или бициклическое ароматическое гетероциклическое кольцо представляет собой моноциклическое или бициклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из азота (N), серы (S) и кислорода (O). В некоторых вариантах реализации изобретения моноциклическое или бициклическое ароматическое гетероциклическое кольцо представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, которое является моноциклическим и имеет 1 или 2 члена гетероатомного кольца, независимо выбранных из азота (N), серы (S) и кислорода (O). В некоторых вариантах реализации изобретения моноциклическое или бициклическое ароматическое гетероциклическое кольцо представляет собой 8-10-членное гетероарильное кольцо, которое является бициклическим и имеет 1 или 2 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из азота, серы и кислорода.

"Гетероциклил", "гетероцикл" или "гетероциклический" являются взаимозаменяемыми и относятся к неароматической гетероциклической группе, содержащей один или более гетероатомов, выбранных из азота, кислорода или необязательно окисленной серы в качестве членов кольца, причем остальные члены кольца представляют собой углерод, включая моноциклическое, конденсированное, мостиковое и спирокольцо, т.е. содержат моноциклический гетероциклил, мостиковый гетероциклил, спирогетероциклил и конденсированные гетероциклические группы. Термин "необязательно окисленная сера", используемый в настоящем документе, относится к S, SO или SO₂.

Соединения, описанные в настоящем описании, могут содержать асимметричный центр и, таким образом, могут существовать в виде энантиомеров.

Термин "энантиомеры" относится к двум стереоизомерам соединения, которые являются зеркальными отображениями друг друга, не совпадающими при наложении. Если соединения, раскрытые в настоящем документе, имеют два или более асимметричных центра, они могут дополнительно существовать в виде диастереомеров. Энантиомеры и диастереомеры относятся к более широкому классу стереоизомеров. Все такие возможные стереоизомеры, как по существу чистые разделенные энантиомеры, их рацемические смеси, а также смеси диастереомеров включены в объем настоящего изобретения. Все стереоизомеры соединений, описанных в настоящем документе, и/или их фармацевтически приемлемые соли включены в объем настоящего изобретения. Если специально не указано иное, ссылка на один изомер относится к любому из возможных изомеров. Всякий раз, когда изомерная композиция не уточнена, это включает все возможные изомеры.

Термин "по существу чистый" в данном контексте означает, что целевой стереоизомер содержит не более 35 %, например, не более 30 %, дополнительно, например, не более 25 %, даже дополнительно, например, не более 20 % относительно массы любого другого стереоизомера(ов). В некоторых вариантах осуществления термин "по существу чистый" означает, что целевой стереоизомер содержит не более 10 %, например, не более 5 %, например, не более 1 % относительно массы любого другого стереоизомера(ов).

Когда соединения, раскрытые в настоящем документе, содержат олефиновые двойные связи, если не указано иное, такие двойные связи включают геометрические изомеры E и Z.

Когда соединения, раскрытые в настоящем документе, содержат бизамещенную циклогексильную или циклобутильную группу, заместители, обнаруженные на циклогексильном или циклобутильном кольце, могут принимать цис- и транс-образования. Форма цис означает, что оба заместителя находятся на верхней стороне расположения 2 заместителей на углероде, в то время как транс означает, что они находятся на противоположных сторонах.

Предпочтительным может быть отделение продуктов реакции друг от друга и/или от исходных материалов. Целевые продукты каждой стадии или серии стадий разделяют и/или очищают (здесь и далее разделяют) до желаемой степени гомогенности с помощью методов, общепринятых в данной области техники. Как правило, такие разделения включают многофазную экстракцию, кристаллизацию из растворителя или смеси растворителей, дистилляцию, сублимацию или хроматографию. Хроматография может включать в себя любое количество способов, включая, например: обращенно-

фазовую и нормально-фазовую; эксклюзионную; ионообменную; методы и аппараты жидкостной хроматографии высокого, среднего и низкого давления; мелкомасштабную аналитическую; с псевдодвижущимся слоем ("SMB") и препаративную тонкослойную или толстослойную хроматографию, а также методы мелкомасштабной тонкослойной и флэш-хроматографии. Специалист в данной области техники будет применять методы, с его точки зрения наиболее подходящие для достижения желаемого разделения.

"Диастереомеры" относятся к стереоизомерам соединения с двумя или более хиральными центрами, но которые не являются зеркальным отражением друг друга. Диастереомерные смеси могут быть разделены на их отдельные диастереомеры на основе их физическо-химических различий способами, хорошо известными специалистам в данной области техники, такими как хроматография и/или фракционная кристаллизация. Энантиомеры могут быть разделены путем превращения энантиомерной смеси в диастереомерную смесь путем взаимодействия с соответствующим оптически активным соединением (например, хиральным вспомогательным веществом, таким как хиральный спирт или хлорангидрид кислоты Мошера), разделения диастереомеров и превращения (например, гидролизом) отдельных диастереоизомеров в соответствующие чистые энантиомеры. Энантиомеры также могут быть разделены с помощью хиральной колонки для ВЭЖХ.

"Фармацевтически приемлемые соли" относятся к тем солям, которые в пределах разумной медицинской оценки пригодны для применения в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и тому подобного и соизмеримы с разумным соотношением польза/риск. Фармацевтически приемлемая соль может быть получена *in situ* во время окончательного выделения и очистки соединений, описанных в настоящем документе, или отдельно путем взаимодействия функциональной группы свободного основания с подходящей органической кислотой или путем взаимодействия кислотной группы с подходящим основанием.

Кроме того, если соединение, описанное в настоящем документе, получают в виде кислотно-аддитивной соли, свободное основание может быть получено путем ощелачивания раствора кислотной соли. И наоборот, если продукт является свободным основанием, то аддитивная соль, в частности фармацевтически приемлемая аддитивная соль, может быть получена путем растворения свободного основания в подходящем органическом растворителе и/или воде и обработкой раствора с кислотой в соответствии с обычными методиками получения кислотно-аддитивных солей из основных соединений. Специалистам в данной области техники будут известны различные методы

синтеза, которые могут быть использованы без чрезмерного экспериментирования для получения нетоксичных фармацевтически приемлемых аддитивных солей.

Как определено в настоящем документе, "его фармацевтически приемлемая соль" включает соли по меньшей мере одного соединения Формулы (I) и соли стереоизомеров соединения Формулы (I), такие как соли энантиомеров и/или соли диастереомеров.

Термины "введение", "вводить", "лечение" и "обработка" в настоящем документе, когда они применяются к животному, человеку, экспериментальному субъекту, клетке, ткани, органу или биологической жидкости, означают контакт экзогенного фармацевтического, терапевтического, диагностического агента или композиции с животным, человеком, субъектом, клеткой, тканью, органом или биологической жидкостью. Обработка клетки включает в себя приведение реагента в контакт с клеткой, а также приведение реагента в контакт с жидкостью, где жидкость находится в контакте с клеткой. Термин "введение" и "обработка" также означает обработку *in vitro* и *ex vivo*, например, клетки, реагентом, диагностическим, связывающим соединением или другой клеткой. Термин "субъект" в настоящем документе включает любой организм, предпочтительно животное, более предпочтительно млекопитающее (например, крысу, мышь, собаку, кошку и кролика) и наиболее предпочтительно человека.

Термин "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" относится к количеству активного ингредиента, такого как соединение, которое при введении субъекту для лечения заболевания или по меньшей мере одного из клинических симптомов заболевания или расстройства является достаточным для воздействия на такое лечение заболевания, расстройства или симптома. "Терапевтически эффективное количество" может изменяться в зависимости от соединения, заболевания, расстройства и/или симптомов заболевания или расстройства, тяжести заболевания, расстройства и/или симптомов заболевания или расстройства, возраста субъекта, подлежащего лечению, и/или веса субъекта, подлежащего лечению. Соответствующее количество в любом конкретном случае может быть очевидным для специалистов в данной области техники или может быть определено с помощью рутинных экспериментов. В некоторых вариантах реализации "терапевтически эффективное количество" представляет собой количество по меньшей мере одного соединения и/или по меньшей мере одного его стереоизомера и/или по меньшей мере одной его фармацевтически приемлемой соли, описанной в настоящем документе, эффективное для "лечения", как определено выше, заболевания или расстройства у субъекта. В случае

комбинированной терапии "терапевтически эффективное количество" относится к общему количеству объектов комбинации для эффективного лечения заболевания, расстройства или состояния.

Фармацевтическую композицию, содержащую соединение, раскрытое в настоящем документе, можно вводить субъекту, нуждающемуся в этом, пероральным, ингаляционным, ректальным, парентеральным или местным путем. Для перорального введения фармацевтическая композиция может представлять собой обычный твердый состав, такой как таблетки, порошок, гранулы, капсулы и тому подобное, жидкий состав, такой как вода или масляная суспензия, или другой жидкий состав, такой как сироп, раствор, суспензия или тому подобное; для парентерального введения фармацевтическая композиция может представлять собой раствор, водный раствор, концентрат масляной суспензии, лиофилизированный порошок или тому подобное. Предпочтительно состав фармацевтической композиции выбирают из таблетки, таблетки с покрытием, капсулы, суппозитория, назального спрея или инъекции, более предпочтительно таблетки или капсулы. Фармацевтическая композиция может представлять собой единичную лекарственную форму с точной дозировкой. Кроме того, фармацевтическая композиция также может содержать дополнительные активные ингредиенты.

Все составы фармацевтической композиции, описанные в настоящем документе, могут быть получены обычными в фармацевтической области способами. Например, активный ингредиент может быть смешан с одним или более вспомогательными веществами для получения желаемого состава. "Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество" относится к обычным фармацевтическим носителям, подходящим для желаемого фармацевтического состава, например к: разбавителю, носителю, такому как вода, различные органические растворители и т.д., наполнителю, такому как крахмал, сахароза и т.д., связующему веществу, такому как производные целлюлозы, альгинаты, желатин и поливинилпирролидон (ПВП); смачивающему агенту, такому как глицерин; дезинтегрирующему агенту, такому как агар, карбонат кальция и бикарбонат натрия; усилителю абсорбции, такому как четвертичное соединение аммония; поверхностно-активному веществу, такому как гексадеканол; абсорбционному носителю, такому как каолин и мыльная глина; смазывающему веществу, такому как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, полиэтиленгликоль и т.д. Кроме того, фармацевтическая композиция дополнительно содержит другие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, такие как децентрализованный агент, стабилизатор, загуститель, комплексообразующий агент, буферный агент, усилитель проницаемости, полимер, ароматические вещества, подсластитель и краситель.

Термин "заболевание" относится к любому заболеванию, дискомфорту, недомоганию, симптомам или показаниям и может быть взаимозаменяем с термином "расстройство" или "состояние".

Во всем настоящем описании и последующих аспектах изобретения, если из контекста не следует иное, термин "содержит" и варианты, такие как "включает" и "содержащий", предназначены для указания наличия после него признаков, но не исключают наличия или добавления одного или более других признаков. При использовании в настоящем документе термин "содержащий" может быть заменен термином "охватывающий", "включающий" или иногда "имеющий".

В настоящем описании и последующих аспектах изобретения термин " C_{n-m} " обозначает диапазон, который включает конечные точки, где n и m представляют собой целые числа и указывают количество атомов углерода. Примеры включают C_{1-8} , C_{1-6} и тому подобное.

Если иное не определено в настоящем документе, все другие технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют значение, обычно понятное специалисту в данной области техники, к которой относится настоящее изобретение.

Общая схема синтеза

Соединения, описанные в настоящем документе, включая их соли, могут быть получены с использованием известных методов органического синтеза и могут быть синтезированы в соответствии с любым из многочисленных возможных путей синтеза.

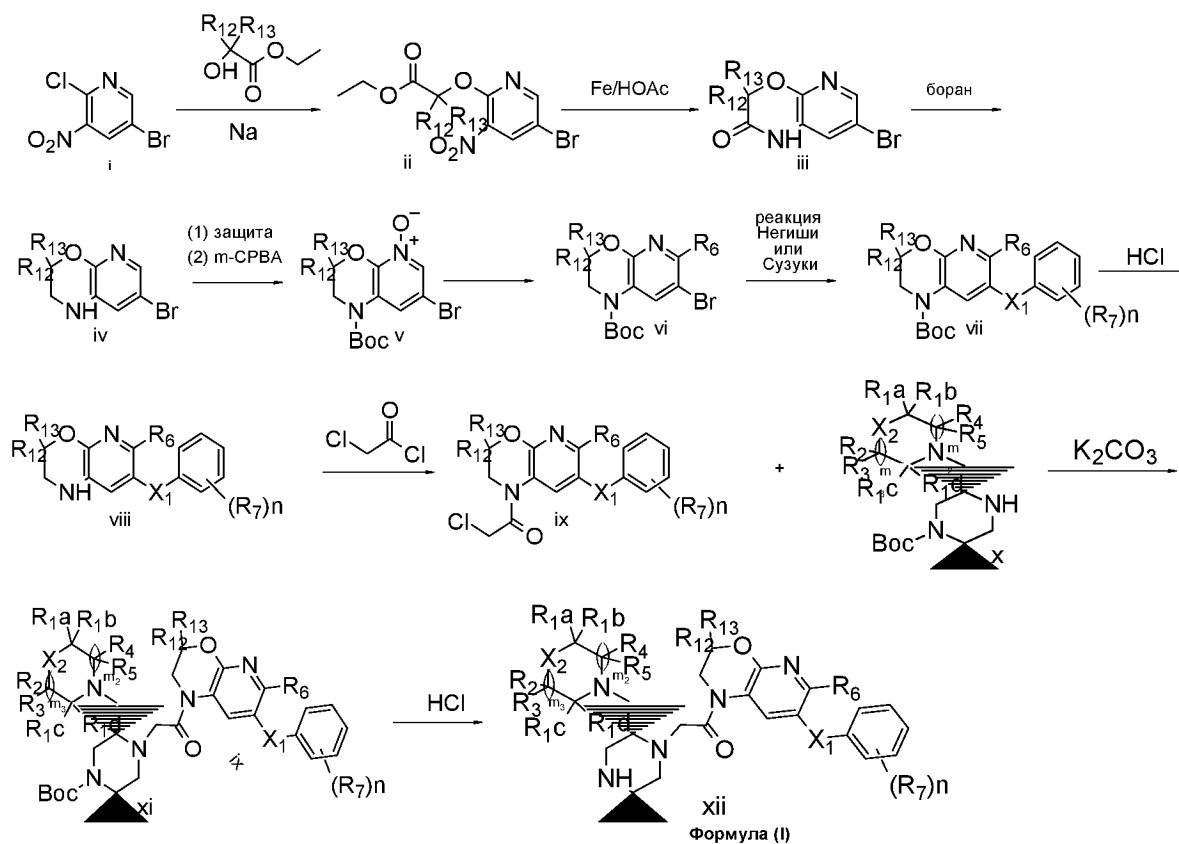
Реакции получения раскрытых здесь соединений можно проводить в подходящих растворителях, которые без труда могут быть подобраны специалистом в области органического синтеза. Подходящие растворители могут быть по существу нереакционноспособными с исходными материалами, промежуточными продуктами или продуктами при температурах, при которых осуществляются реакции, например, при температурах, которые могут варьироваться от температуры кипения растворителя. Данную реакцию можно проводить в одном растворителе или смеси растворителей.

Выбор подходящей защитной группы может быть легко определен специалистом в данной области техники.

Реакции можно контролировать в соответствии с любым подходящим способом, известным в данной области техники, таким как ЯМР (ядерно-магнитный резонанс), УФ (ультрафиолетовое излучение), ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография), ЖХ-МС (жидкостная хроматография с масс-спектрометрией) и ТСХ

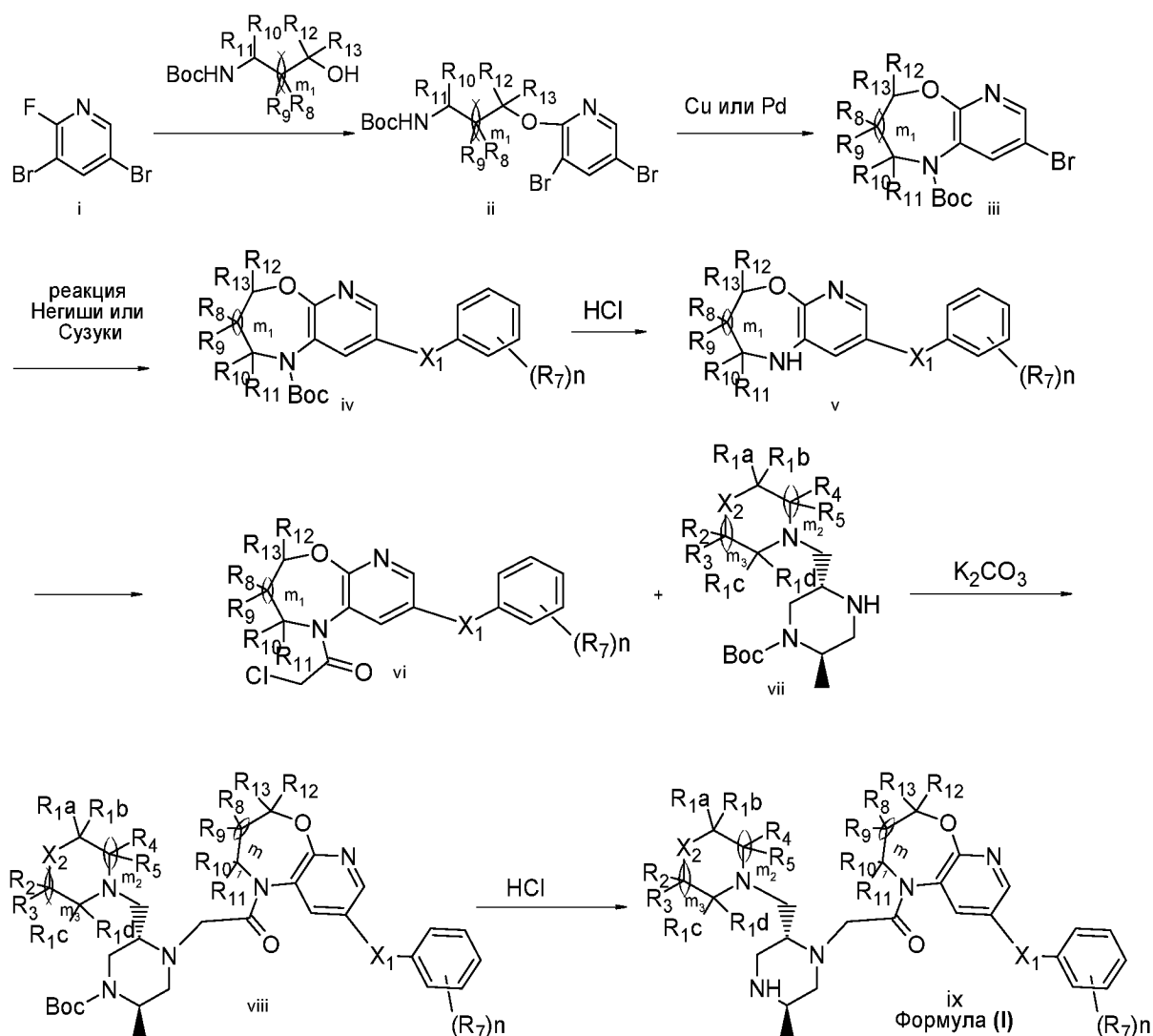
(тонкослойная хроматография). Соединения могут быть очищены различными способами, включая ВЭЖХ и нормально-фазовую кремнеземную хроматографию.

Схема I



Соединения Формулы (I) могут быть получены, как показано на Схеме I. Нуклеофильное замещение между спиртом и соединением (i) позволило получить соединение (ii), за которым следует опосредованная железом восстановительная циклизация с получением соединения (iii). Соединение (iii) превращали в соединение (iv) посредством опосредованного бораном восстановления. Трехэтапная процедура дала соединение (vi). Последующая реакция сочетания Негиши или Сузуки приводила к соединению (vii). Снятие защиты и последующее ацилирование обеспечивали получение соединения (ix). Соединение (ix) реагировало с ключевым промежуточным соединением (x) с получением соединения (xi). Конечное соединение (xii), полученное без защиты, раскрыто в Формуле (I).

Схема II



Соединения Формулы (I) также могут быть синтезированы, как показано на Схеме II. Нуклеофильная замена между соединением (i) и Вос-защищенным аминокислотным спиртом дает соединение (ii). Последующее Cu- или Pd-опосредованное C-N-сочетание дает соединение (iii), за которым следует связывание Негishi или Сузуки с получением соединения (iv). Снятие защиты обеспечивает получение соединения (v). Соединение (v) реагировало с 2-хлорацетилхлоридом с получением соединения (vi). Соединение (vi) реагировало с ключевым промежуточным соединением (vii) с получением соединения (viii). Конечное соединение (ix), полученное без защиты, описано в Формуле (I).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

(Boc) ₂ O	ди-трет-бутилдикарбонат
Ac ₂ O	Уксусный ангидрид

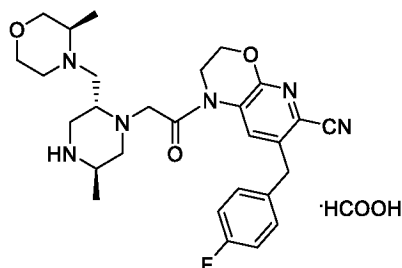
AcOH	Уксусная кислота
ДХМ	дихлорметан
ДИЭА	диизопропилэтиламин
DMAP	4-диметиламинопиридин
ДМФА	Диметилформаид
ДМСО	Диметилсульфоксид
EA	Этилацетат
EA, EtOAc	Этилацетат
EDC	1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид
EDCI	N-этил-N'-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорид
Eq.	эквивалент
Et ₃ N, TEA	триэтиламин
EtOH	этанол
Fe	железо
HATU	1-[бис(диметиламино)метиле]н]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния-3-оксидгексафторфосфат
HCl	Соляная кислота
HOBT	1-гидроксибензотриазол
MeCN	ацетонитрил
MeOH	Метанол
NaBH ₄	Борогидрид натрия
NBS	N-бромсукцинимид
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-бис (дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II)
Pd(OAc) ₂	Ацетат палладия (II)
PE	петролейный эфир
Препаративная-ВЭЖХ	Препаративная высокоэффективная жидкостная хроматография
Препаративная-TSX	Препаративная тонкослойная хроматография
кт	Комнатная температура
t-BuONO	трет-бутилнитрит
TFA	трифторуксусная кислота
ТГФ	Тетрагидрофуран
ТСХ	Тонкослойная хроматография
TMSCN	Триметилсилилцианид

Tol

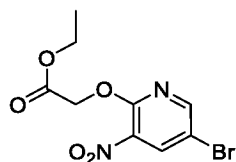
толуол

Репрезентативные примеры

Пример 1: 7-(4-фторбензил)-1-(2-((2R,5R)-5-метил-2-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-ил)ацетил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбонитрилформиат (соединение 1)

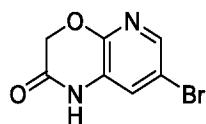


Стадия 1: этил-2-((5-бром-3-нитропиридин-2-ил)окси)ацетат



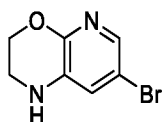
К 5-бром-2-хлор-3-нитропиридину (20 г, 84,2 ммоль) и этил-2-гидроксиацетату (9,6 г, 92,6 ммоль) в безводном ТГФ (100 мл) медленно добавляли NaH (4,4 г, 60 % дисперсия в минеральном масле, 109,5 ммоль) при 0 °С. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc = 10:1) с получением продукта (13 г, выход 51 %). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 305,0, 307,0.

Стадия 2: 7-бром-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-2(3H)-он



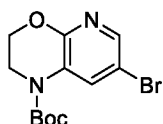
Этил-2-((5-бром-3-нитропиридин-2-ил)окси)ацетат (13 г, 42,6 ммоль) в AcOH (300 мл) медленно добавляли порошок Fe (13 г, 232 ммоль) при 70 °С, полученную смесь перемешивали при 70 °С в течение 1 часа. AcOH удаляли в вакууме, полученное твердое вещество промывали MeOH (200 мл) и фильтровали. Повторяли эту манипуляцию 5 раз. Фазу MeOH концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта (9,6 г, выход 98 %), который использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 228,9, 230,9.

Стадия 3: 7-бром-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин



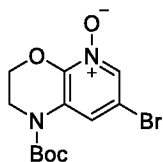
7-бром-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-2(3Н)-он (9 г, 39,3 ммоль) в безводном ТГФ (150 мл) по каплям добавляли NH_3 (98,3 мл, 1 н. в ТГФ) при комнатной температуре, полученный раствор перемешивали при 60 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили MeOH (10 мл), доводили pH до 1~2 добавлением 1 н. HCl и перемешивали при 60 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду (100 мл) и доводили pH до 8~9. Смесь экстрагировали EtOAc (100 мл $\times$ 3), объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали в вакууме с получением неочищенного продукта (7,46 г, выход 88 %), который использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 215,1, 217,1$.

Стадия 4: трет-бутил-7-бром-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-1-карбоксилат



7-бром-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин (6,9 г, 32 ммоль), $(\text{Boc})_2\text{O}$ (10,5 г, 48 ммоль), DMAP (3,9 г, 32 ммоль) и Et_3N (6,46 г, 64 ммоль) в ТГФ (200 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Реакционную смесь промывали водой (100 мл), экстрагировали EtOAc (100 мл $\times$ 3), объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле ($\text{PE}:\text{EtOAc} = 5:1$) с получением продукта (9 г, выход 90 %). ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 315,2, 317,2$.

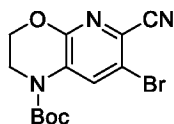
Стадия 5: 7-бром-1-(трет-бутоксикарбонил)-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин 5-оксид



К трет-бутил-7-бром-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-1-карбоксилату (7 г, 22,2 ммоль) в ДХМ (200 мл) добавляли 3-хлорбензопероксовую кислоту (11,5 г, 66,67 ммоль) при комнатной температуре, полученную смесь перемешивали при 50 °С в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали для удаления твердого вещества, промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 (100 мл), экстрагировали ДХМ (100 мл $\times$ 3), объединенные органические слои сушили,

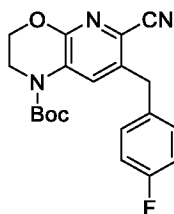
фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ДХМ:MeOH = 20:1) с получением продукта (5,8 г, выход 78,8 %). ЖХ-МС $(M+H)^+ = 331,1, 333,1$.

Стадия 6: трет-бутил-7-бром-6-циано-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



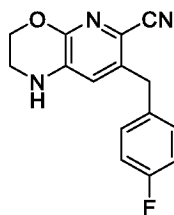
К раствору 7-бром-1-(трет-бутоксикарбонил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-5-оксида (2,9 г, 8,8 ммоль) в MeCN (100 мл) добавляли TMSCN (13,04 г, 131,4 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота, полученный раствор перемешивали при 80 °C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ДХМ:MeOH = 50:1) с получением продукта (715 мг, выход 24 %). ЖХ-МС $(M+H)^+ = 340,2, 342,2$.

Стадия 7: трет-бутил-6-циано-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



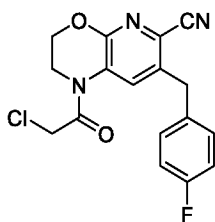
К раствору трет-бутил-7-бром-6-циано-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата (715 мг, 2,1 ммоль) и бис(три-трет-бутилфосфин)палладия (54 мг, 0,11 ммоль) в безводном ТГФ (100 мл) по каплям добавляли (4-фторбензил)хлорид цинка (II) (8,4 мл, 4,2 ммоль, 0,5 М раствор в ТГФ), полученный раствор перемешивали при 60 °C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили MeOH (5 мл) и концентрировали в вакууме, остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc = 5:1) с получением продукта (470 мг, выход 61 %). ЖХ-МС $(M+H)^+ = 370,4$.

Стадия 8: 7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбонитрил



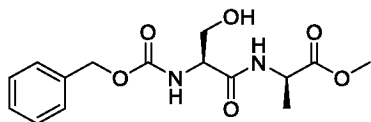
К раствору трет-бутил-6-циано-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата (360 мг, 0,98 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли HCl в растворе 1,4-диоксана (4 н., 2,5 мл, 10 ммоль), полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Раствор концентрировали в вакууме. Смесь нейтрализовали водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (260 мг, выход 99 %). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 270,4.

Стадия 9: 1-(2-хлорацетил)-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбонитрил



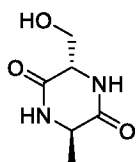
2-хлорацетилхлорид (111 мг, 0,98 ммоль) добавляли к раствору 7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбонитрила (100 мг, 0,37 ммоль) и Et₃N (99 мг, 0,98 ммоль) в MeCN (10 мл) при комнатной температуре, полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Раствор концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (ДХМ:MeOH = 20:1) с получением указанного в заголовке продукта (68 мг, выход 53 %). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 346,3.

Стадия 10: метил((бензилокси)карбонил)-L-серил-D-аланинат



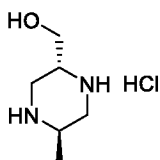
ДИЭА (36,9 г, 286,4 ммоль) добавляли по каплям к охлажденной смеси (R)-2-аминопропионовой кислоты гидрохлорида сложного метилового эфира (20 г, 143,2 ммоль), EDC (33 г, 171,8 ммоль), ((бензилокси)карбонил)-L-серина (34,3 г, 143,2 ммоль) и ДХМ (700 мл). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч в атмосфере азота. Смесь концентрировали, остаток разбавляли насыщенным раствором карбоната натрия, водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали 2 М раствором HCl, насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением продукта (20 г, выход 43 %). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 325,1.

Стадия 11: (3S,6R)-3-(гидроксиметил)-6-метилпиперазин-2,5-дион



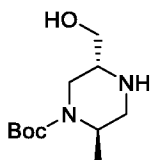
К метил(((бензилокси)карбонил)-L-серил-D-аланинату (10 г, 30,8 ммоль) добавляли 10 % Pd/C (500 мг), MeOH (100 мл) и циклогексен (65 мл) в атмосфере азота. Смесь нагревали с обратным холодильником и перемешивали при этой температуре в течение ночи. Горячую реакцию смесь фильтровали через целит, и осадок промывали горячим MeOH. Объединенные фильтраты концентрировали. Полученное твердое вещество суспендировали в 2-бутаноне и постепенно добавляли петролейный эфир в течение 10 мин. После перемешивания в течение 30 мин твердое вещество фильтровали, дополнительно промывали смесью PE/2-бутанон (об./об.=2/1). Торт тщательно высушивали с получением продукта (2,5 г, выход 51 %). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 159,1.

Стадия 12: ((2R,5R)-5-метилпиперазин-2-ил)метанола гидрохлоридная соль



К (3S,6R)-3-(гидроксиметил)-6-метилпиперазин-2,5-диону (2,5 г, 15,8 ммоль) добавляли раствор борана в ТГФ (1М, 126 мл, 126,4 ммоль) и смесь нагревали до 70 °С в течение 18 ч. Раствор охлаждали во льду, затем постепенно добавляли MeOH (30 мл), а затем 5 н. HCl (8 мл). Смесь нагревали до 70 °С в течение 2 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. Полученное твердое вещество фильтровали, промывали ТГФ и сушили с получением продукта (2,0 г, выход 77 %). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 131,1.

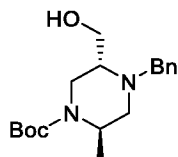
Стадия 13: трет-бутил(2R,5R)-5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



К ((2R,5R)-5-метилпиперазин-2-ил)метанола гидрохлоридной соли (2 г, 12,0 ммоль) в MeOH (20 мл) при 0 °С добавляли ТЕА (3,6 г, 36,0 ммоль). Затем по каплям добавляли (Boc)₂O (6,3 г, 28,8 ммоль). Полученную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и нагревали до 50 °С в течение ночи. Полученную смесь концентрировали и остаток растворяли в этаноле (40 мл). Добавляли раствор NaOH (2,4 г, 60 ммоль) в воде (40 мл) и нагревали реакцию смесь до 100 °С в течение 18 ч,

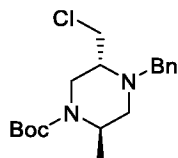
затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь нейтрализовали 1 н. HCl до pH ~9, затем экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке продукта (1,6 г, выход 58 %). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 231,1.

Стадия 14: трет-бутил(2R,5R)-4-бензил-5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



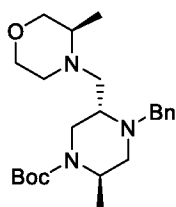
Смесь трет-бутил-(2R,5R)-5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (1,6 г, 6,9 ммоль), бензальдегида (805 мг, 7,6 ммоль), триацетоксиборогидрида натрия (1,8 г, 8,5 ммоль) и ДХМ (30 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь разделяли между насыщенным раствором NaHCO₃ и ДХМ. Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ДХМ:MeOH = 20:1) с получением указанного в заголовке продукта (2,0 г, выход 90 %). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 321,2.

Стадия 15: трет-бутил-(2R,5R)-4-бензил-5-(хлорметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



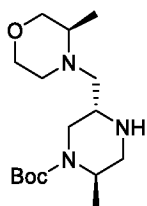
Метансульфонилхлорид (0,6 мл, 7,4 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-(2R,5R)-4-бензил-5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (2,0 г, 6,2 ммоль), содержащему TEA (2,6 мл, 18,4 ммоль) в ДХМ (30 мл) при 0 °C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию разделяли между раствором NH₄Cl и ДХМ. Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc = 3:1) с получением указанного в заголовке продукта (1,4 г, выход 67 %). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 339,2.

Стадия 16: трет-бутил-(2R,5S)-4-бензил-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилат



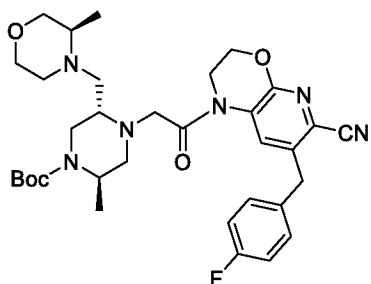
К трет-бутил-(2R,5R)-4-бензил-5-(хлорметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилату (1,4 г, 4,1 ммоль) в MeCN (20 мл) добавляли K_2CO_3 (1,7 г, 12,3 ммоль), KI (1,4 г, 8,4 ммоль) и (R)-3-метилморфолин (630 мг, 6,2 ммоль). Смесь перемешивали при 70 °C в течение ночи. Твердое вещество отфильтровывали и растворитель концентрировали. Остаток разделяли между водой и ДХМ. Объединенные органические слои сушили, фильтровали и выпаривали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ДХМ:MeOH = 40:1) с получением продукта (1,3 г, выход 78 %). ЖХ-МС $(M+H)^+ = 404,3$.

Стадия 17: трет-бутил-(2R,5S)-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилат



К трет-бутил-(2R,5S)-4-бензил-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилату (1,3 г, 3,2 ммоль) в EtOH (20 мл) осторожно добавляли Pd/C (130 мг) и несколько капель AcOH. Смесь перемешивали в атмосфере H_2 при температуре окружающей среды в течение 3 ч. Смесь концентрировали и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$, сушили, фильтровали и концентрировали. Полученное указанное в заголовке соединение (1,0 г) использовали на следующей стадии без очистки. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 314,2$.

Стадия 18: трет-бутил(2R,5S)-4-(2-(6-циано-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилат

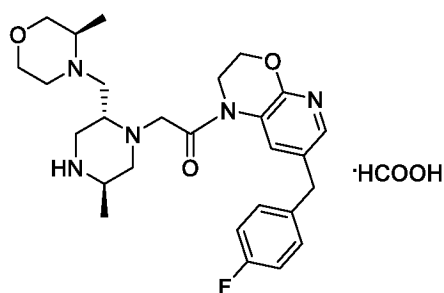


Раствор 1-(2-хлорацетил)-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбонитрила (68 мг, 0,196 ммоль), трет-бутил(2R,5S)-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилата (62 мг, 0,196 ммоль), KI (65 мг, 0,392 ммоль) и K₂CO₃ (81 мг, 0,588 ммоль) в MeCN (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционный раствор концентрировали в вакууме для удаления растворителя, остаток промывали H₂O (10 мл), экстрагировали EtOAc (10 мл × 3). Объединенные органические слои концентрировали и очищали с помощью препаративной ТСХ (ДХМ:MeOH = 20:1) с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, выход 65,5 %). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 623,7.

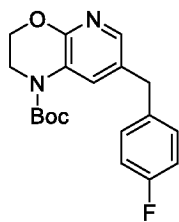
Стадия 19: 7-(4-фторбензил)-1-(2-((2R,5R)-5-метил-2-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-ил)ацетил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбонитрилформиат (соединение 1)

К трет-бутил(2R,5S)-4-(2-(6-циано-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилату (80 мг, 0,128 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли соляную кислоту в растворе 1,4-диоксана (4 н., 2,5 мл), полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Раствор концентрировали в вакууме, растворяли в MeOH (10 мл), доводили pH до 8 ~ 9 добавлением водного раствора NaHCO₃, затем концентрировали в вакууме до удаления растворителей и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (градиентный элюент: CH₃CN/H₂O от 10 % до 25 %, содержащий 0,1 % FA соответственно) с получением соединения 1 в виде соли муравьиной кислоты (30 мг, выход 41 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,31 - 9,78 (m, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,26 (s, 2H), 7,31 - 7,22 (m, 2H), 7,22 - 7,11 (m, 2H), 4,53 - 4,34 (m, 2H), 4,17 - 3,79 (m, 6H), 3,52 - 3,31 (m, 2H), 3,26 - 2,53 (m, 10H), 2,23 - 2,09 (m, 1H), 2,04 - 1,92 (s, 1H), 1,91 - 1,78 (m, 1H), 1,08 - 1,01 (m, 3H), 0,90 - 0,82 (m, 3H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 523,5.

Пример 2: 1-(7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-((2R,5R)-5-метил-2-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-ил)этан-1-он формиат (соединение 2)

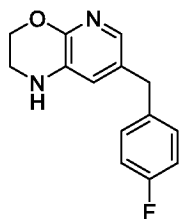


Стадия 1: трет-бутил-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



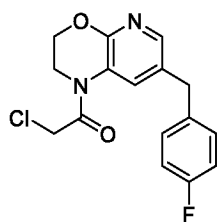
Указанное в заголовке соединение стадии 1 (1,56 г) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 7, из трет-бутил-7-бром-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата и (4-фторбензил)хлорида цинка (II). ЖХ/МС $(M+H)^+ = 345,2$.

Стадия 2: 7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин



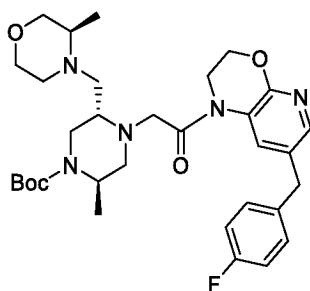
Указанное в заголовке соединение стадии 2 (100 мг) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 8, из трет-бутил-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 245,2$.

Стадия 3: 2-хлор-1-(7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он



Указанное в заголовке соединение стадии 3 (80 мг) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 9, из 7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-b][1,4]оксазина и 2-хлорацетилхлорида. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 321,1$.

Стадия 4: трет-бутил(2R,5S)-4-(2-(7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилат

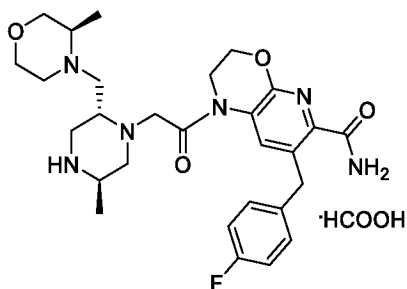


Указанное в заголовке соединение стадии 4 (80 мг) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из 2-хлор-1-(7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-она и трет-бутил(2R,5S)-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 598,6.

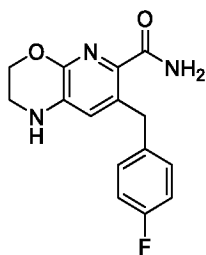
Стадия 5: 1-(7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-((2R,5R)-5-метил-2-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-ил)этан-1-он формиат (соединение 2)

Соединение 2 (20 мг) в виде соли муравьиной кислоты получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, на стадии 19 из трет-бутил(2R,5S)-4-(2-(7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилата. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,64 - 8,11 (s, 3H), 7,85 (s, 1H), 7,30 - 7,19 (m, 2H), 7,18 - 7,04 (m, 2H), 4,45 - 4,26 (m, 2H), 4,07 - 3,71 (m, 6H), 3,52 - 3,33 (m, 2H), 3,22 - 3,04 (m, 2H), 3,03 - 2,59 (m, 7H), 2,47 - 2,37 (m, 1H), 2,21 - 2,07 (m, 1H), 2,04 - 1,91 (m, 1H), 1,89 - 1,74 (m, 1H), 1,02 (d, J = 5,8 Hz, 3H), 0,91 - 0,74 (m, 3H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 498,6.

Пример 3: 7-(4-фторбензил)-1-(2-((2R,5R)-5-метил-2-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-ил)ацетил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамидформиат (соединение 3)



Стадия 1: 7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид

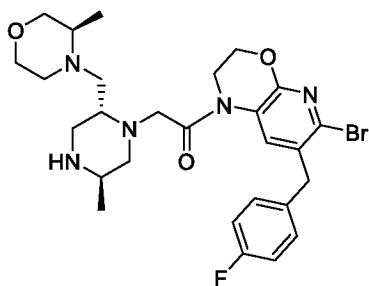


К трет-бутил-6-циано-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилату (680 мг, 1,84 ммоль) в ДМСО (6 мл) и H₂O (10 мл) добавляли КОН (1,55 г, 27,6 ммоль), полученный раствор перемешивали при 120 °С в течение 12 ч. Растворители удаляли в вакууме, остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (ДХМ:MeOH = 30:1) с получением указанного в заголовке продукта (40 мг, выход 7,5 %). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 288,1.

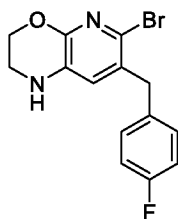
Стадия 2: 7-(4-фторбензил)-1-(2-((2R,5R)-5-метил-2-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-ил)ацетил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамидформиат (соединение 3)

Соединение 3 (30 мг) в виде его соли муравьиной кислоты получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, на стадии 9 и стадии 18-19 из 7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамида и трет-бутил(2R,5S)-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилата. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,26 - 8,03 (m, 4H), 7,79 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,30 - 7,17 (m, 2H), 7,14 - 6,99 (m, 2H), 4,52 - 4,17 (m, 4H), 4,13 - 3,72 (m, 4H), 3,54 - 3,29 (m, 2H), 3,17 - 3,02 (m, 2H), 3,01 - 2,76 (m, 4H), 2,73 - 2,57 (m, 3H), 2,48 - 2,35 (m, 1H), 2,21 - 2,08 (m, 1H), 2,04 - 1,90 (m, 1H), 1,88 - 1,71 (m, 1H), 1,05 - 0,95 (m, 3H), 0,92 - 0,80 (m, 3H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 541,6.

Пример 4: 1-(6-бром-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-((2R,5R)-5-метил-2-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-ил)этан-1-он (соединение 4)

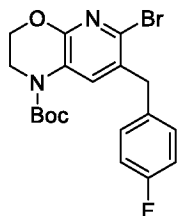


Стадия 1: 6-бром-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин



К 7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазину (612 мг, 2,51 ммоль) в ДМФА (15 мл) добавляли порциями NBS (446 мг, 2,51 ммоль) при 0 °С, полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли воду (30 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (15 мл × 3). Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ДХМ : MeOH = 50 : 1) с получением указанного в заголовке продукта (350 мг, выход 43,2 %). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 323,0, 325,0.

Стадия 2: трет-бутил-6-бром-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-1-карбоксилат



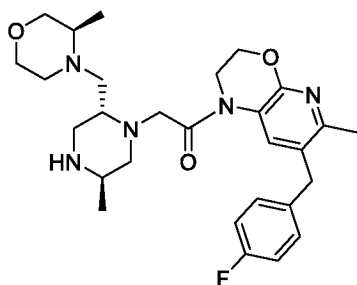
К 6-бром-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазину (350 мг, 1,1 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли ТЕА (330 мг, 3,3 ммоль). Смесь охлаждали до 0 °С. Затем по каплям добавляли (Boc)₂O (480 мг, 2,2 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE : EtOAc = 3 : 1) с получением указанного в заголовке продукта (300 мг, выход 64 %). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 423,1, 425,1.

Стадия 3: 1-(6-бром-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-1-ил)-2-(((2R,5R)-5-метил-2-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-ил)этан-1-он (соединение 4)

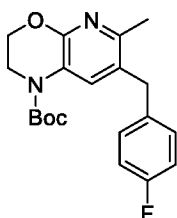
Соединение 4 в виде соли муравьиной кислоты получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, на стадии 8-9 и на стадии 18-19 из трет-бутил-6-бром-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-1-карбоксилата и трет-бутил(2R,5S)-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилата. Соль нейтрализовали водным NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток дополнительно лиофилизировали с получением соединения 4 (27 мг) в виде свободного основания. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,46 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,28 - 7,18 (m, 2H), 7,17 - 7,09 (m,

2H), 4,52 - 4,29 (m, 2H), 4,12 - 3,89 (m, 3H), 3,88 - 3,60 (m, 2H), 3,55 - 3,09 (m, 4H), 3,08 - 2,58 (m, 7H), 2,45 - 2,26 (m, 2H), 2,16 (s, 1H), 2,03 - 1,92 (m, 1H), 1,85 - 1,73 (m, 1H), 1,01 - 0,91 (m, 3H), 0,91 - 0,74 (m, 3H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 576,5.

Пример 5: 1-(7-(4-фторбензил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-((2R,5R)-5-метил-2-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-ил)этан-1-он (соединение 5)



Стадия 1: трет-бутил-7-(4-фторбензил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



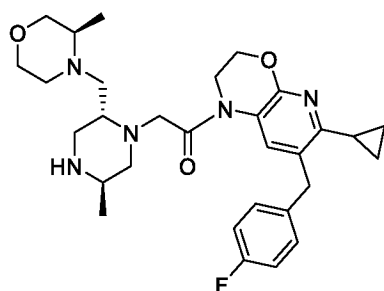
К раствору трет-бутил-6-бром-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата (300 мг, 0,709 ммоль) и метилбороновой кислоты (128 мг, 2,13 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) и H₂O (5 мл) добавляли Pd(PPh₃)₄ (82 мг, 0,071 ммоль) и Cs₂CO₃ (699 мг, 2,15 ммоль), полученный раствор перемешивали при 100 °С в течение 12 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и промывали H₂O (25 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE : EtOAc = 5 : 1) с получением указанного в заголовке продукта (250 мг, выход 98 %). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 359,2.

Стадия 2: 1-(7-(4-фторбензил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-((2R,5R)-5-метил-2-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-ил)этан-1-он (соединение 5)

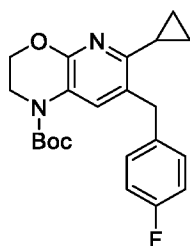
Соединение 5 в виде соли муравьиной кислоты получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, на стадии 8-9 и на стадии 18-19 из трет-бутил-7-(4-фторбензил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата и трет-бутил(2R,5S)-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилата. Соль нейтрализовали водным NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc. Объединенные

органические слои сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток дополнительно лиофилизировали с получением соединения 5 (12,6 мг) в виде свободного основания. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,49 - 8,06 (m, 1H), 7,21 - 7,03 (m, 4H), 4,45 - 4,24 (m, 2H), 4,10 - 3,96 (m, 2H), 3,92 - 3,84 (m, 2H), 3,85 - 3,70 (m, 1H), 3,59 - 3,41 (m, 3H), 3,29 - 3,15 (m, 1H), 3,07 - 2,65 (m, 5H), 2,63 - 2,53 (m, 2H), 2,31 - 2,18 (m, 4H), 2,18 - 2,06 (m, 1H), 2,01 - 1,84 (m, 2H), 1,78 - 1,65 (m, 1H), 1,00 - 0,66 (m, 6H). ЖХ-МС (M+H) $^+$ = 512,3.

Пример 6: 1-(6-циклопропил-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-((2R,5R)-5-метил-2-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-ил)этан-1-он (соединение 6)



Стадия 1: трет-бутил-6-циклопропил-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат

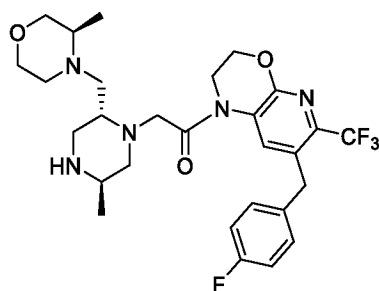


К раствору трет-бутил-6-бром-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата (73 мг, 0,173 ммоль) и циклопропилбороновой кислоты (22 мг, 0,258 ммоль) в толуоле (10 мл) и H_2O (5 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2 мг, 0,009 ммоль) и трициклогексилфосфин (5 мг, 0,018 ммоль) и K_3PO_4 (109 мг, 0,518 ммоль), полученный раствор перемешивали при 80 °C в атмосфере азота в течение 12 ч. Реакционный раствор концентрировали в вакууме для удаления толуола, промывали водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта (78 мг), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (M+H) $^+$ = 385,3.

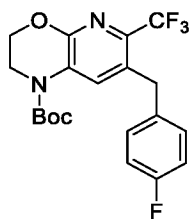
Стадия 2: 1-(6-циклопропил-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-((2R,5R)-5-метил-2-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-ил)этан-1-он (соединение 6)

Соединение 6 в виде соли муравьиной кислоты получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, на стадии 8-9 и на стадии 18-19 из трет-бутил-6-циклопропил-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-1-карбоксилата и трет-бутил(2*R*,5*S*)-2-метил-5-(((*R*)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилата. Соль нейтрализовали водным NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток дополнительно лиофилизировали с получением соединения 6 (10 мг) в виде свободного основания. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,54 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,26 - 7,16 (m, 2H), 7,16 - 7,06 (m, 2H), 4,43 - 4,19 (m, 2H), 4,12 - 3,92 (m, 4H), 3,82 - 3,72 (m, 1H), 3,53 - 3,43 (m, 3H), 3,29 - 3,17 (m, 1H), 3,05 - 2,78 (m, 2H), 2,77 - 2,63 (m, 3H), 2,61 - 2,55 (m, 1H), 2,31 - 2,05 (m, 4H), 2,01 - 1,86 (m, 2H), 1,80 - 1,66 (m, 1H), 0,95 - 0,66 (m, 10H). ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 538,4$.

Пример 7: 1-(7-(4-фторбензил)-6-(трифторметил)-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-1-ил)-2-((2*R*,5*R*)-5-метил-2-(((*R*)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-ил)этан-1-он (соединение 7)



Стадия 1: трет-бутил-7-(4-фторбензил)-6-(трифторметил)-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-1-карбоксилат



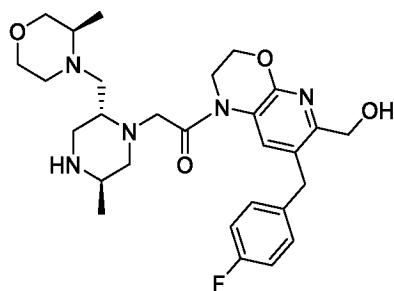
К раствору трет-бутил-6-бром-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-1-карбоксилата (110 мг, 0,26 ммоль) и метил-2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)ацетата (200 мг, 1,04 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли CuI (99 мг, 0,52 ммоль), полученный раствор перемешивали при 120 °С в течение 1 часа. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, промывали H_2O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , концентрировали в вакууме и очищали с помощью хроматографии на

силикагеле (PE : EtOAc = 5 : 1) с получением указанного в заголовке продукта (73 мг, выход 68 %). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 413,2.

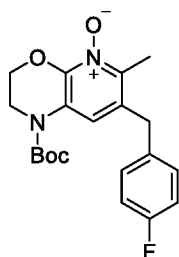
Стадия 2: 1-(7-(4-фторбензил)-6-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-((2R,5R)-5-метил-2-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-ил)этан-1-он (соединение 7)

Соединение 7 в виде соли муравьиной кислоты получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, на стадии 8-9 и на стадии 18-19 из трет-бутил-7-(4-фторбензил)-6-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата и трет-бутил(2R,5S)-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилата. Соль нейтрализовали водным NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток дополнительно лиофилизировали с получением соединения 7 (26,4 мг) в виде свободного основания. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,58 (s, 1H), 7,27 - 7,05 (m, 4H), 4,53 - 4,35 (m, 2H), 4,16 - 3,95 (m, 4H), 3,92 - 3,81 (m, 1H), 3,78 - 3,65 (m, 1H), 3,53 - 3,37 (m, 2H), 3,19 - 3,07 (m, 1H), 2,97 - 2,77 (m, 4H), 2,76 - 2,57 (m, 3H), 2,47 - 2,29 (m, 2H), 2,20 - 2,09 (m, 1H), 2,01 - 1,89 (m, 1H), 1,83 - 1,73 (m, 1H), 0,97 - 0,89 (m, 3H), 0,89 - 0,80 (m, 3H). ЖХ/МС (M+H)⁺ = 566,3.

Пример 8: 1-(7-(4-фторбензил)-6-(гидроксиметил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-((2R,5R)-5-метил-2-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-ил)этан-1-он (соединение 8)



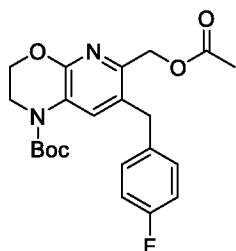
Стадия 1: 1-(трет-бутоксикарбонил)-7-(4-фторбензил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-5-оксид



Указанное в заголовке соединение стадии 1 (1,2 мг) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 5, из трет-бутил-7-(4-фторбензил)-6-

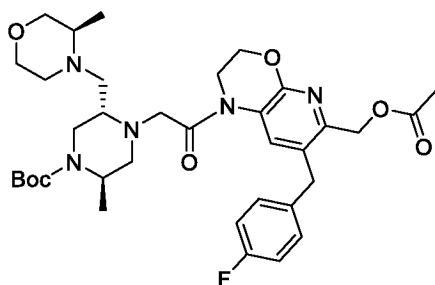
метил-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 375,2.

Стадия 2: трет-бутил-6-(ацетоксиметил)-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-1-карбоксилат



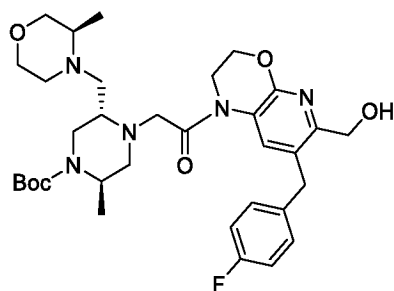
Раствор 1-(трет-бутоксикарбонил)-7-(4-фторбензил)-6-метил-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-5-оксида (1,2 г, 3,2 ммоль) в Ac₂O (20 мл) перемешивали при 130 °С в течение 3 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду (50 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (5 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта (1,0 г), который использовали на следующей стадии непосредственно без очистки. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 417,2.

Стадия 3: трет-бутил(2R,5S)-4-(2-(6-(ацетоксиметил)-(7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение стадии 3 (40 мг) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 8-9 и стадии 18 из трет-бутил-6-(ацетоксиметил)-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-1-карбоксилата и трет-бутил(2R,5S)-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 670,4.

Стадия 4: трет-бутил(2R,5S)-4-(2-(7-(4-фторбензил)-6-(гидроксиметил)-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилат

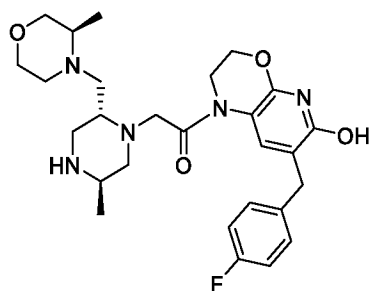


Раствор трет-бутил(2R,5S)-4-(2-(6-(ацетоксиметил)-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилата (40 мг, 0,06 ммоль) в MeOH (5 мл) и H₂O (5 мл) добавляли NaOH (12 мг, 0,3 ммоль), полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционный раствор экстрагировали EtOAc (10 мл × 3). Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ (ДХМ : MeOH = 20 : 1) с получением указанного в заголовке продукта (20 мг, выход 53 %). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 628,3.

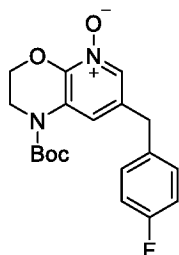
Стадия 5: 1-(7-(4-фторбензил)-6-(гидроксиметил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-((2R,5R)-5-метил-2-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-ил)этан-1-он (соединение 8)

Соединение 8 в виде соли муравьиной кислоты получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, на стадии 19 из трет-бутил(2R,5S)-4-(2-(7-(4-фторбензил)-6-(гидроксиметил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилата. Соль нейтрализовали водным NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток дополнительно лиофилизировали с получением соединения 8 (5,7 мг) в виде свободного основания. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,34 (s, 1H), 7,26 - 7,16 (m, 2H), 7,16 - 7,06 (m, 2H), 5,11 (s, 1H), 4,49 - 4,26 (m, 4H), 4,06 - 3,68 (m, 6H), 3,53 - 3,37 (m, 2H), 3,26 - 2,60 (m, 10H), 2,23 - 2,11 (m, 1H), 2,05 - 1,94 (m, 1H), 1,91 - 1,80 (m, 1H), 1,10 - 1,01 (m, 3H), 0,95 - 0,76 (m, 3H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 528,3.

Пример 9: 1-(7-(4-фторбензил)-6-гидрокси-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-((2R,5R)-5-метил-2-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-ил)этан-1-он (соединение 9)

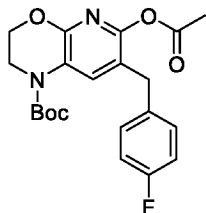


Стадия 1: 1-(трет-бутоксикарбонил)-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-5-оксид



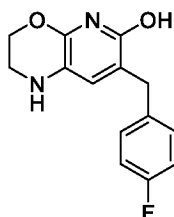
Указанное в заголовке соединение стадии 1 (166 мг) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 5, из трет-бутил-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (М+Н)⁺ = 361,3.

Стадия 2: трет-бутил-6-ацетокси-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-1-карбоксилат



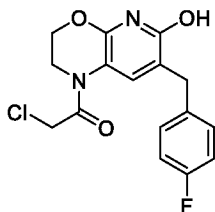
Раствор 1-(трет-бутоксикарбонил)-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-5-оксида (166 мг, 0,461 ммоль) в Ac₂O (2 мл) перемешивали при 130 °С в течение 3 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду (5 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (5 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке продукта (160 мг), который использовали на следующей стадии непосредственно без очистки. ЖХ-МС (М+Н)⁺ = 403,2.

Стадия 3: 7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-6-ол



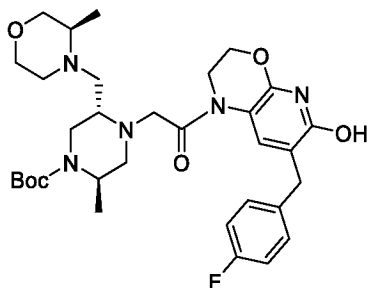
К раствору трет-бутил-6-ацетокси-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-1-карбоксилата (160 мг, 0,398 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФУ (1 мл), полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционный раствор концентрировали в вакууме, полученный остаток очищали препаративной ТСХ (ДХМ : МеОН = 15 : 1) с получением указанного в заголовке продукта (38 мг, выход 37 %). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 261,2.

Стадия 4: 2-хлор-1-(7-(4-фторбензил)-6-гидрокси-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он



Указанное в заголовке соединение стадии 4 (60 мг) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 9, из 7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-6-ола и 2-хлорацетилхлорида. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 337,2.

Стадия 5: трет-бутил(2*R*,5*S*)-4-(2-(7-(4-фторбензил)-6-гидрокси-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метил-5-(((*R*)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилат



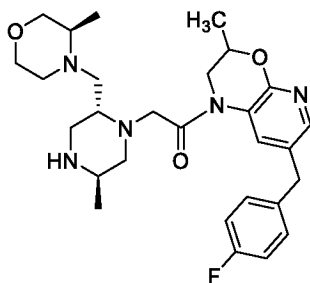
Указанное в заголовке соединение стадии 5 (20 мг) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из 2-хлор-1-(7-(4-фторбензил)-6-гидрокси-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-она и трет-бутил(2*R*,5*S*)-2-метил-5-(((*R*)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 614,5.

Стадия 6: 1-(7-(4-фторбензил)-6-гидрокси-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-1-ил)-2-((2*R*,5*R*)-5-метил-2-(((*R*)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-ил)этан-1-он (соединение 9)

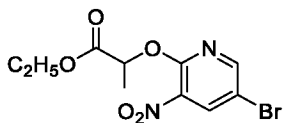
Соединение 9 в виде соли муравьиной кислоты получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, на стадии 19 из трет-бутил(2*R*,5*S*)-4-(2-(7-(4-фторбензил)-6-гидрокси-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-

метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилата. Соль нейтрализовали водным NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc . Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток дополнительно лиофилизировали с получением соединения 9 (5,2 мг) в виде свободного основания. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,39 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,34 - 7,15 (m, 2H), 7,15 - 7,02 (m, 2H), 4,45 - 4,25 (m, 2H), 4,03 - 3,65 (m, 6H), 3,57 - 3,39 (m, 3H), 3,30 - 3,05 (m, 3H), 3,03 - 2,78 (m, 4H), 2,75 - 2,56 (m, 2H), 2,28 - 2,15 (m, 1H), 2,11 - 2,01 (m, 1H), 1,99 - 1,83 (m, 1H), 1,20 - 1,09 (m, 3H), 0,96 - 0,79 (m, 3H). ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 514,5$.

Пример 10: 1-(7-(4-фторбензил)-3-метил-2,3-дигидро-1H-пиrido[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-((2R,5R)-5-метил-2-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-ил)этан-1-он (соединение 10)

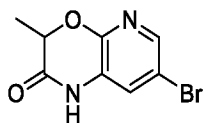


Стадия 1: этил-2-((5-бром-3-нитропиридин-2-ил)окси)пропаноат



К 5-бром-2-хлор-3-нитропирдину (11,87 г, 50 ммоль) и этил-2-гидроксипропаноату (8,85 г, 75 ммоль) в безводном ТГФ (100 мл) медленно добавляли NaH (4 г, 60 % дисперсия в минеральном масле, 100 ммоль) при 0 °С. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл×3), объединенную фазу EtOAc сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (РЕ : EtOAc = 10 : 1) с получением указанного в заголовке продукта (8,5 г, выход 53 %). ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 319,0, 321,0$.

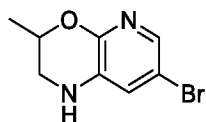
Стадия 2: 7-бром-3-метил-1H-пиrido[2,3-b][1,4]оксазин-2(3H)-он



Этил-2-((5-бром-3-нитропиридин-2-ил)окси)ацетат (8,5 г, 26,7 ммоль) в AcOH (100 мл) медленно добавляли порошок Fe (17,3 г, 310 ммоль) при 70 °С, полученную смесь перемешивали при 70 °С в течение 1 часа. AcOH удаляли в вакууме, полученное

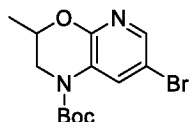
твердое вещество промывали MeOH (200 мл) и фильтровали. Повторяли эту процедуру 5 раз. Фазу MeOH концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта (2,2 г), который использовали непосредственно на следующей стадии без очистки. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 243,0, 245,0$.

Стадия 3: 7-бром-3-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин



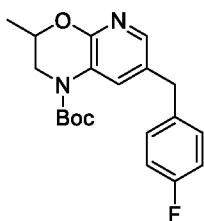
К 7-бром-3-метил-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-2(3H)-он (2,2 г, 9,05 ммоль) в безводном ТГФ (50 мл) по каплям добавляли боргидрид в ТГФ (1 н., 23 мл) при комнатной температуре, полученный раствор перемешивали при 60 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили MeOH (10 мл), доводили pH до 1-2 добавлением 1 н. HCl и перемешивали при 60 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду (100 мл) и доводили pH до 8-9, экстрагировали EtOAc (100 мл×3). Объединенные слои EtOAc сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением указанного в заголовке продукта (1,2 г), который использовали на следующей стадии без очистки. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 229,0, 231,0$.

Стадия 4: трет-бутил-7-бром-3-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



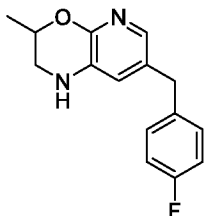
К 7-бром-3-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазину (1 г, 4,37 ммоль), DMAP (0,8 г, 6,55 ммоль) и Et₃N (0,882 г, 8,72 ммоль) в ТГФ (30 мл) по каплям добавляли (Boc)₂O (1,42 г, 6,55 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Реакционную смесь промывали водой (50 мл), экстрагировали EtOAc (50 мл×3). Объединенные слои EtOAc сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc = 5:1) с получением указанного в заголовке продукта (0,99 г, выход 69 %). ЖХ-МС $(M+H)^+ = 329,2, 331,2$.

Стадия 5: трет-бутил-7-(4-фторбензил)-3-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



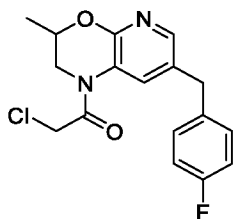
К раствору трет-бутил-7-бром-3-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата (990 мг, 3 ммоль) и бис(три-tert-бутилфосфин)палладия (77 мг, 0,15 ммоль) в безводном ТГФ (20 мл) по каплям добавляли раствор (4-фторбензил) хлорида цинка (II) (0,5 н., 12 мл, 6 ммоль), полученный раствор перемешивали при 60 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили MeOH (5 мл) и концентрировали в вакууме, остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE : EtOAc = 5 : 1) с получением указанного в заголовке продукта (850 мг, выход 79 %). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 359,4.

Стадия 6: 7-(4-фторбензил)-3-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин



К раствору трет-бутил-7-(4-фторбензил)-3-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата (850 мг, 2,37 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли соляную кислоту в 1,4-диоксановом растворе (4 н., 2,5 мл, 10 ммоль), полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Раствор концентрировали в вакууме. Добавляли раствор NaHCO₃ (насыщенный, 20 мл), экстрагировали ДХМ (20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили с помощью Na₂SO₄, концентрировали с получением указанного в заголовке продукта (550 мг, выход 90 %). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 259,1.

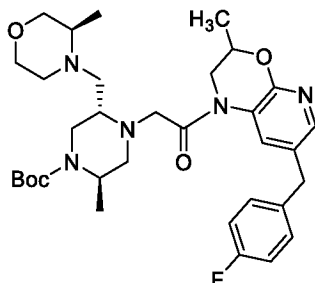
Стадия 7: 2-хлор-1-(7-(4-фторбензил)-3-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он



Указанное в заголовке соединение стадии 7 (110 мг) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 9, из 7-(4-фторбензил)-3-метил-2,3-

дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазина и 2-хлорацетилхлорида. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 334,9.

Стадия 8: трет-бутил(2R,5S)-4-(2-(7-(4-фторбензил)-3-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилат



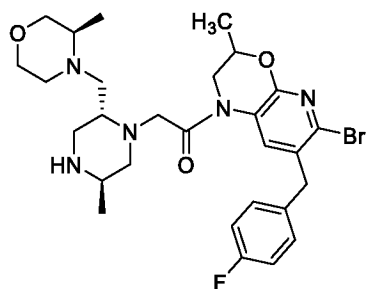
Указанное в заголовке соединение стадии 8 (45 мг) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из 2-хлор-1-(7-(4-фторбензил)-3-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-она и трет-бутил-(2R,5S)-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 612,3.

Стадия 9: 1-(7-(4-фторбензил)-3-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-((2R,5R)-5-метил-2-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-ил)этан-1-он (соединение 10)

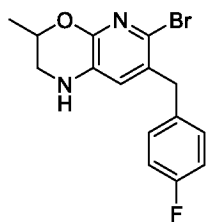
Соединение 10 в виде соли муравьиной кислоты получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, на стадии 19 из трет-бутил(2R,5S)-4-(2-(7-(4-фторбензил)-3-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилата. Соль

нейтрализовали водным NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток дополнительно лиофилизировали с получением соединения 10 (8 мг) в виде свободного основания. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,28 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,26 (s, 2H), 7,14 - 7,12 (m, 2H), 4,48 (s, 1H), 4,09 - 4,05 (m, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,55 (s, 1H), 3,49 - 3,47 (m, 3H), 3,26 - 3,20 (m, 1H), 2,93 (s, 1H), 2,79 - 2,76 (m, 3H), 2,70 - 2,59 (m, 4H), 2,32 - 2,26 (m, 1H), 2,16 (brs, 2H), 2,01 - 1,94 (m, 1H), 1,77 - 1,72 (m, 1H), 1,34 - 1,28 (m, 3H), 0,91 - 0,82 (m, 6H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 512,3.

Пример 11: 1-(6-бром-7-(4-фторбензил)-3-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-((2R,5R)-5-метил-2-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-ил)этан-1-он (соединение 11)

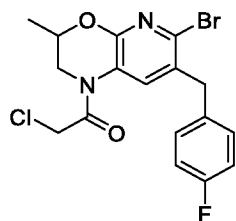


Стадия 1: 6-бром-7-(4-фторбензил)-3-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин



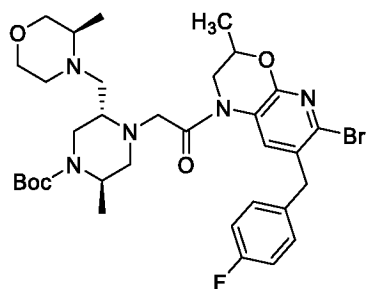
К 7-(4-фторбензил)-3-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазину (620 мг, 2,4 ммоль) в ДМФА (15 мл) добавляли NBS (428 мг, 2,4 ммоль) при 0 °С, полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли воду (30 мл) и экстрагировали EtOAc (15 мл × 3). Объединенные органические слои концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE : EtOAc = 3 : 1) с получением указанного в заголовке продукта (350 мг, выход 43 %). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 337,0, 339,0

Стадия 2: 1-(6-бром-7-(4-фторбензил)-3-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-хлорэтан-1-он



Указанное в заголовке соединение стадии 2 (140 мг) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 9, из 6-бром-7-(4-фторбензил)-3-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазина и 2-хлорацетилхлорида. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 413,3, 415,3.

Стадия 3: трет-бутил(2R,5S)-4-(2-(6-бром-7-(4-фторбензил)-3-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилат

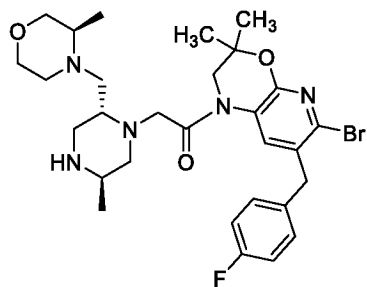


Указанное в заголовке соединение стадии 3 (80 мг) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из 1-(6-бром-7-(4-фторбензил)-3-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-хлорэтан-1-она и трет-бутил-(2R,5S)-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 690,3, 692,3$.

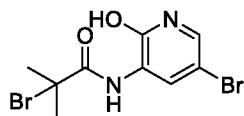
Стадия 4: 1-(6-бром-7-(4-фторбензил)-3-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-((2R,5R)-5-метил-2-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-ил)этан-1-он (соединение 11)

Соединение 11 в виде соли муравьиной кислоты получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, на стадии 19 из трет-бутил(2R,5S)-4-(2-(6-бром-7-(4-фторбензил)-3-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилата. Соль нейтрализовали водным NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc . Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток дополнительно лиофилизировали с получением соединения 11 (10 мг) в виде свободного основания. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,42 (s, 1H), 7,23 (s, 2H), 7,23 - 7,14 (m, 2H), 4,55 (s, 1H), 4,13 - 4,09 (m, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,59 (brs, 1H), 3,55 - 3,42 (m, 3H), 3,27 - 3,21 (m, 1H), 2,95 (brs, 1H), 2,77 - 2,74 (m, 3H), 2,65 - 2,59 (m, 3H), 2,30 - 2,23 (m, 1H), 2,16 (brs, 2H), 2,00 - 1,95 (m, 2H), 1,76 - 1,73 (m, 1H), 1,33 (d, $J = 4,0$ Hz, 3H), 0,86 (d, $J = 8,0$ Hz, 6 H). ЖХ-МС $(M+H)^+ = 590,0, 592,0$.

Пример 12: 1-(6-бром-7-(4-фторбензил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-((2R,5R)-5-метил-2-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-ил)этан-1-он (соединение 12)

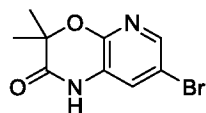


Стадия 1: 2-бром-N-(5-бром-2-гидроксипиридин-3-ил)-2-метилпропанамид



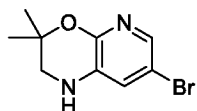
К раствору 3-амино-5-бромпиридин-2-ола (4 г, 21,2 ммоль) в ТГФ (40 мл) добавляли ТЕА (6,4 г, 63,5 ммоль). Смесь охлаждали до 0 °С. По каплям добавляли 2-бром-2-метил-пропаноилбромид (5,3 г, 23,3 ммоль). Смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Смесь концентрировали, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE : EtOAc = 1 : 1) с получением указанного в заголовке продукта (4,2 г, выход 60 %). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 336,9.

Стадия 2: 7-бром-3,3-диметил-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-2(3H)-он



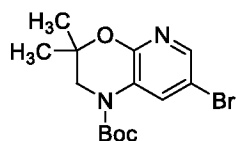
К раствору 2-бром-N-(5-бром-2-гидроксипиридин-3-ил)-2-метилпропанамида (4,2 г, 12,5 ммоль) в ДМФА (100 мл) добавляли K₂CO₃ (5,2 г, 37,5 ммоль). Смесь нагревали до 70 °С и перемешивали в течение 8 ч. После охлаждения смесь концентрировали, разбавляли H₂O и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ДХМ : MeOH = 30 : 1) с получением указанного в заголовке продукта (1,6 г, выход 50 %). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 257,0, 259,0.

Стадия 3: 7-бром-3,3-диметил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин



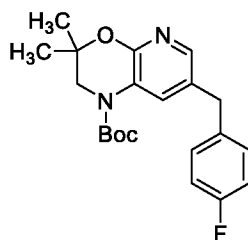
Указанное в заголовке соединение стадии 3 (830 мг) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 3, из 7-бром-3,3-диметил-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-2(3H)-она. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 243,0, 245,0.

Стадия 4: трет-бутил-7-бром-3,3-диметил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



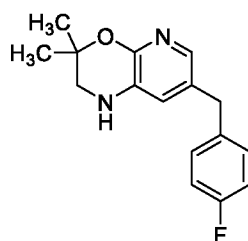
Указанное в заголовке соединение стадии 4 (830 мг) получали способом, аналогичным описанному в Примере 10, стадии 4, из 7-бром-3,3-диметил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазина. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 342,9, 344,9.

Стадия 5: трет-бутил-7-(4-фторбензил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



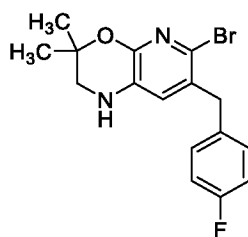
Указанное в заголовке соединение стадии 5 (500 мг) получали способом, аналогичным описанному в Примере 10, стадии 5, из трет-бутил-7-бром-3,3-диметил-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 373,0$.

Стадия 6: 7-(4-фторбензил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин



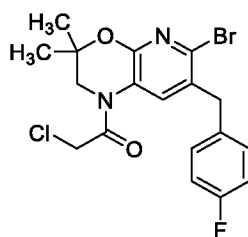
Указанное в заголовке соединение стадии 6 (280 мг) получали способом, аналогичным описанному в Примере 10, стадии 6, из трет-бутил-7-(4-фторбензил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 273,0$.

Стадия 7: 6-бром-7-(4-фторбензил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин



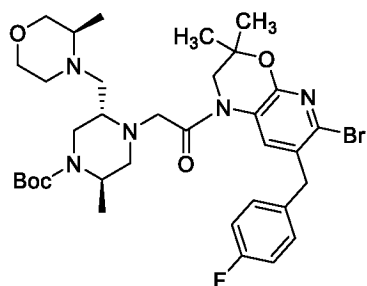
Указанное в заголовке соединение со стадии 7 (230 мг) получали способом, аналогичным описанному в Примере 11, стадии 1, из 7-(4-фторбензил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-b][1,4]оксазина. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 351,0, 353,0$.

Стадия 8: 1-(6-бром-7-(4-фторбензил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-хлорэтан-1-он



Указанное в заголовке соединение стадии 8 (100 мг) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 9, из 6-бром-7-(4-фторбензил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазина и 2-хлорацетилхлорида. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 427,0, 429,0$.

Стадия 9: трет-бутил(2R,5S)-4-(2-(6-бром-7-(4-фторбензил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилат



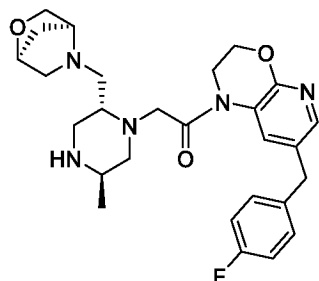
Указанное в заголовке соединение стадии 9 (85 мг) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из 1-(6-бром-7-(4-фторбензил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-хлорэтан-1-она и трет-бутил(2R,5S)-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 704,0, 706,0$.

Стадия 10: 1-(6-бром-7-(4-фторбензил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-((2R,5R)-5-метил-2-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-ил)этан-1-он (соединение 12)

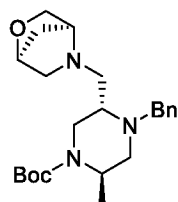
Соединение 12 в виде соли муравьиной кислоты получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, на стадии 19 из трет-бутил(2R,5S)-4-(2-(6-бром-7-(4-фторбензил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилата. Соль нейтрализовали водным NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc . Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток дополнительно лиофилизировали с получением соединения 12 (15 мг) в виде свободного основания. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,38 (s, 1H), 7,24 (s, 2H), 7,17 - 7,13 (m, 2H), 4,14 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,57 - 3,47 (m, 4H), 3,26 (t, $J = 9,7$ Hz, 1H), 2,96 (brs, 1H), 2,78 - 2,75

(m, 4H), 2,57 -2,55 (m, 2H), 2,30 - 2,27 (m, 1H), 2,15 (s, 2H), 2,02 - 1,88 (m, 2H), 1,77 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 1,36 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 0,91 - 0,81 (m, 6H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 604,0, 606,0.

Пример 13: 2-((2R,5R)-2-(((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2,2.1]гептан-5-ил)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)-1-(7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он (соединение 13)

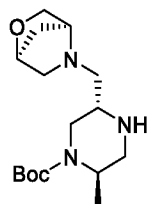


Стадия 1: трет-бутил-(2R,5S)-5-(((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2,2.1]гептан-5-ил)метил)-4-бензил-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



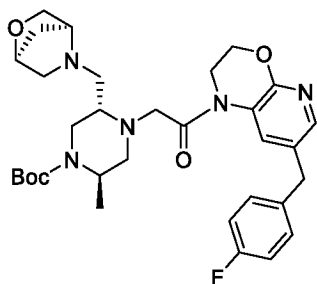
Указанное в заголовке соединение стадии 1 (110 мг) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 16, из (1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2,2.1]гептан гидрохлорида и трет-бутил(2R,5R)-4-бензил-5-(хлорметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 402,0.

Стадия 2: трет-бутил(2R,5S)-5-(((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2,2.1]гептан-5-ил)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение стадии 2 (60 мг) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 17, из трет-бутил(2R,5S)-5-(((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2,2.1]гептан-5-ил)метил)-4-бензил-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 312,0.

Стадия 3: трет-бутил(2R,5S)-5-(((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2,2.1]гептан-5-ил)метил)-4-(2-(7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат

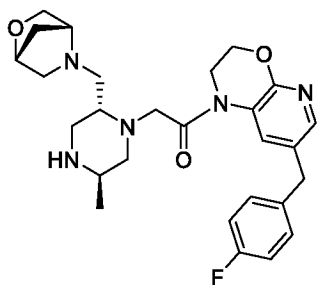


Указанное в заголовке соединение стадии 3 (30 мг) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из трет-бутил-(2R,5S)-5-(((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2,2.1]гептан-5-ил)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата и 2-хлор-1-(7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-она. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 596,0$.

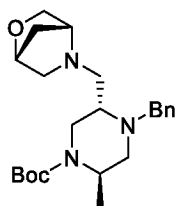
Стадия 4: 2-((2R,5R)-2-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2,2.1]гептан-5-ил)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)-1-(7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он (соединение 13)

Соединение 13 в виде соли муравьиной кислоты получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 19, из трет-бутил-(2R,5S)-5-(((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2,2.1]гептан-5-ил)метил)-4-(2-(7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. Соль нейтрализовали водным NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc . Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток дополнительно лиофилизировали с получением соединения 13 (8 мг) в виде свободного основания. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,44 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,23 (s, 2H), 7,04 - 7,01 (m, 2H), 4,44 - 4,41 (m, 2H), 4,31 (s, 1H), 4,10 - 4,07 (m, 2H), 3,93 (brs, 3H), 3,79 (brs, 1H), 3,56 - 3,53 (m, 1H), 3,47 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,37 (s, 1H), 2,99 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 2,80 - 2,77 (m, 4H), 2,64 (s, 1H), 2,55 - 2,26 (m, 4H), 1,66 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 1,54 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 1,03 (s, 3H). ЖХ-МС $(M+H)^+ = 496,3$.

Пример 14: 2-((2R,5R)-2-(((1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2,2.1]гептан-5-ил)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)-1-(7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он (соединение 14)

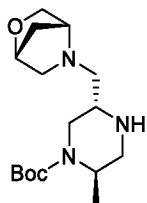


Стадия 1: трет-бутил(2R,5S)-5-(((1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2,2.1]гептан-5-ил)метил)-4-бензил-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



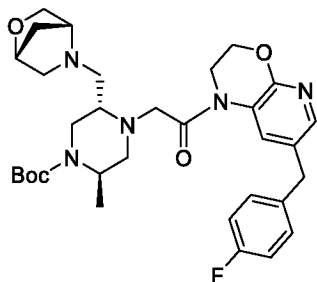
Указанное в заголовке соединение стадии 1 (100 мг) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 16, из (1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2,2.1]гептан гидрохлорида и трет-бутил(2R,5R)-4-бензил-5-(хлорметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 402,0.

Стадия 2: трет-бутил(2R,5S)-5-(((1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2,2.1]гептан-5-ил)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение стадии 2 (60 мг) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 17, из трет-бутил(2R,5S)-5-(((1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2,2.1]гептан-5-ил)метил)-4-бензил-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 312,0.

Стадия 3: трет-бутил(2R,5S)-5-(((1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2,2.1]гептан-5-ил)метил)-4-(2-(7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат

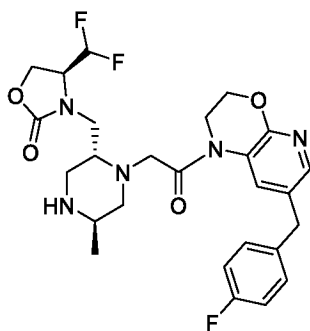


Указанное в заголовке соединение стадии 3 (30 мг) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из трет-бутил-(2R,5S)-5-(((1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2,2.1]гептан-5-ил)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата и 2-хлор-1-(7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-она. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 596,0.

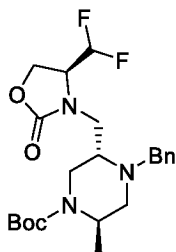
Стадия 4: 2-((2R,5R)-2-(((1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2,2.1]гептан-5-ил)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)-1-(7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он (соединение 14)

Соединение 14 в виде соли муравьиной кислоты получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 19, из трет-бутил-(2R,5S)-5-(((1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2,2.1]гептан-5-ил)метил)-4-(2-(7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. Соль нейтрализовали водным NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc . Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток дополнительно лиофилизировали с получением соединения 14 (5 мг) в виде свободного основания. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,54 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,22 (s, 2H), 7,04 - 7,02 (m, 2H), 4,42 (brs, 2H), 4,19 (s, 1H), 4,01 - 3,97 (m, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,88 - 3,87 (m, 2H), 3,70 (d, $J = 16,6$ Hz, 1H), 3,46 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 2,97 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 2,90 - 2,86 (m, 1H), 2,80 - 2,72 (m, 4H), 2,68 (s, 1H), 2,54 - 2,51 (m, 2H), 2,45 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 2,31 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 1,51 (s, 2H), 1,10-1,05 (m, 3H). ЖХ-МС ($\text{M}+\text{H}$) $^+ = 496,3$.

Пример 15: (S)-4-(дифторметил)-3-(((2R,5R)-1-(2-(7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-метилпиперазин-2-ил)метил)оксазолидин-2-он (соединение 15)

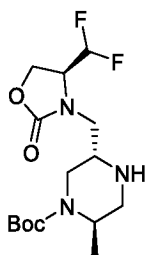


Стадия 1: трет-бутил-(2R,5R)-4-бензил-5-(((S)-4-(дифторметил)-2-оксооксазолидин-3-ил)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



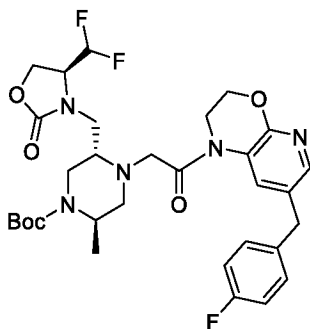
Указанное в заголовке соединение стадии 1 (120 мг) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 16, из (S)-4-(дифторметил)оксазолидин-2-она и трет-бутил(2R,5R)-4-бензил-5-(хлорметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС ($\text{M}+\text{H}$) $^+ = 440,0$.

Стадия 2: трет-бутил-(2R,5R)-5-(((S)-4-(дифторметил)-2-оксооксазолидин-3-ил)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение стадии 2 (45 мг) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 17, из трет-бутил-(2R,5R)-4-бензил-5-(((S)-4-(дифторметил)-2-оксооксазолидин-3-ил)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 350,0$.

Стадия 3: трет-бутил-(2R,5R)-5-(((S)-4-(дифторметил)-2-оксооксазолидин-3-ил)метил)-4-(2-(7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



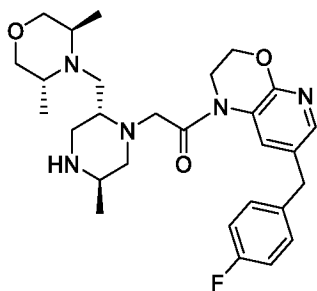
Указанное в заголовке соединение стадии 3 (15 мг) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из трет-бутил-(2R,5R)-5-(((S)-4-(дифторметил)-2-оксооксазолидин-3-ил)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата и 2-хлор-1-(7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-она. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 634,3$.

Стадия 4: (S)-4-(дифторметил)-3-(((2R,5R)-1-(2-(7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-метилпиперазин-2-ил)метил)оксазолидин-2-он (соединение 15)

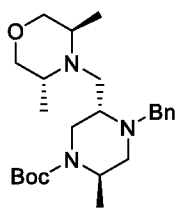
Соединение 15 в виде соли муравьиной кислоты получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 19, из трет-бутил-(2R,5R)-5-(((S)-4-(дифторметил)-2-оксооксазолидин-3-ил)метил)-4-(2-(7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. Соль нейтрализовали водным NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc . Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток дополнительно лиофилизировали с получением соединения 15 (5 мг) в виде свободного основания. ^1H

ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,54 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,23 (s, 2H), 7,03 - 7,01 (m, 2H), 6,09 (t, J = 54,8 Hz, 1H), 4,43 (s, 3H), 4,29 - 4,21 (m, 2H), 4,08 (s, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,88 - 3,84 (m, 3H), 3,70 - 3,66 (m, 2H), 3,21 - 3,17 (m, 2H), 2,96 - 2,82 (m, 3H), 2,59 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 2,47 (s, 1H), 1,05 (d, J = 4,0 Hz, 3H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 534,3.

Пример 16: 2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)-1-(7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиrido[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он (соединение 16)

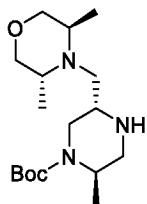


Стадия 1: трет-бутил-(2R,5S)-4-бензил-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



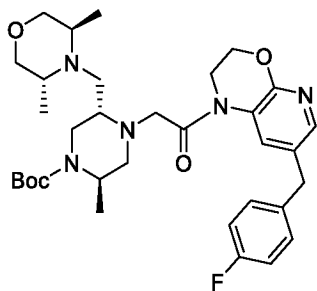
Указанное в заголовке соединение стадии 1 (80 мг) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 16, из (3R,5R)-3,5-диметилморфолинагидрохлорида и трет-бутил-(2R,5R)-4-бензил-5-(хлорметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 418,3.

Стадия 2: трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение стадии 2 (40 мг) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 17, из трет-бутил-(2R,5S)-4-бензил-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 328,5.

Стадия 3: трет-бутил(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-(7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат

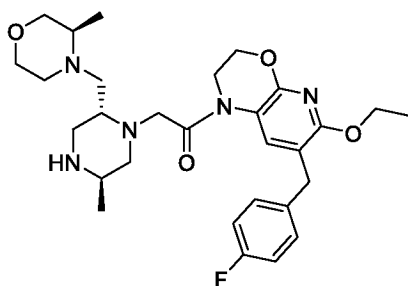


Указанное в заголовке соединение стадии 3 (20 мг) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата и 2-хлор-1-(7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-она. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 612,3.

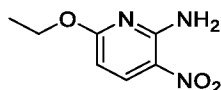
Стадия 4: 2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)-1-(7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он (соединение 16)

Соединение 16 в виде соли муравьиной кислоты получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 19, из трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-(7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. Соль нейтрализовали NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток дополнительно лиофилизировали с получением соединения 16 (4 мг) в виде свободного основания. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,28 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,27 - 7,19 (m, 2H), 7,13 - 7,05 (m, 2H), 4,36 (brs, 1H), 4,30 (brs, 1H), 4,04 - 3,96 (m, 2H), 3,85 (brs, 2H), 3,83 - 3,73 (m, 1H), 3,50 - 3,41 (m, 1H), 3,41 - 3,34 (m, 2H), 3,04 (brs, 2H), 2,90 - 2,82 (m, 1H), 2,73 (brs, 1H), 2,65 (brs, 2H), 2,59 - 2,51 (m, 2H), 2,28 - 2,18 (m, 1H), 2,18 - 2,08 (m, 1H), 2,00 - 1,88 (m, 2H), 1,21 (brs, 1H), 0,89 - 0,75 (m, 9H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 512,3.

Пример 17: 1-(6-этокси-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-((2R,5R)-5-метил-2-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-ил)этан-1-он (соединение 17)

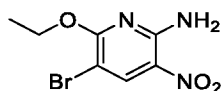


Стадия 1: 6-этоксипиридин-3-нитропиридин-2-амин



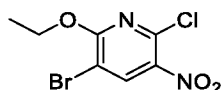
NaH (1,2 г, 60 % дисперсия в минеральном масле, 30 ммоль) медленно добавляли к 100 мл этанола и перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре. Порционно добавляли 2-амино-6-хлор-3-нитропиридин (5 г, 28,9 ммоль) и смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. После концентрирования добавляли воду и экстрагировали смесь этилацетатом. Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE : EtOAc = 1 : 1) с получением указанного в заголовке продукта (3,0 г, выход 56 %). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 184,1.

Стадия 2: 5-бром-6-этоксипиридин-3-нитропиридин-2-амин



К 6-этоксипиридин-3-нитропиридин-2-амину (3,0 г, 16,4 ммоль) добавляли 30 мл ДМФА. Смесь охлаждали до 0 °С. К вышеуказанной охлажденной смеси порциями добавляли NBS (3,2 г, 18,04 ммоль). Новую смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали водным раствором Na₂S₂O₃, сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE : EtOAc = 1 : 1) с получением указанного в заголовке продукта (3,4 г, выход 80 %). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 262,0, 264,0.

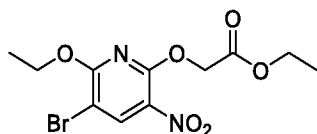
Стадия 3: 3-бром-6-хлор-2-этоксипиридин-5-нитропиридин



К раствору 5-бром-6-этоксипиридин-3-нитропиридин-2-амин (3,4 г, 13,02 ммоль) в CH₃CN (60 мл) добавляли CuCl (2,57 г, 26,0 ммоль) и t-BuONO (2,68 г, 26,0 ммоль). Смесь нагревали до 65 °С и перемешивали в течение 1,5 ч. Смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили, фильтровали и

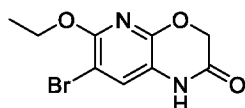
концентрировали. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE : EtOAc = 5 : 1) с получением указанного в заголовке продукта (2 г, выход 55 %). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 280,9.

Стадия 4: этил-2-((5-бром-6-этокси-3-нитропиридин-2-ил)окси)ацетат



К раствору 3-бром-6-хлор-2-этокси-5-нитропиридина (2 г, 7,14 ммоль) и этил-2-гидроксиацетата (880 мг, 8,5 ммоль) добавляли 60 % NaN (340 мг, 8,5 ммоль) порциями при 0 °С. Полученную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Смесь тщательно гасили, разбавляли и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE : EtOAc = 5 : 1) с получением указанного в заголовке продукта (2 г, выход 80 %). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 349,0.

Стадия 5: 7-бром-6-этокси-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-2(3H)-он



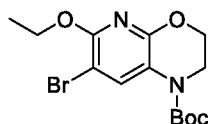
Указанное в заголовке соединение стадии 5 (1 г, неочищенное) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 2, из этил-2-((5-бром-6-этокси-3-нитропиридин-2-ил)окси)ацетата. Неочищенный материал использовали на следующей стадии без очистки. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 273,0, 275,0.

Стадия 6: 7-бром-6-этокси-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин



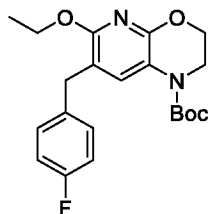
7-бром-6-этокси-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин (500 мг, неочищенный) получали способом, аналогичным тому, который описан в Примере 1, стадии 3, из 7-бром-6-этокси-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-2(3H)-она. Неочищенный материал использовали на следующей стадии без очистки. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 259,0, 261,0.

Стадия 6: трет-бутил-7-бром-6-этокси-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



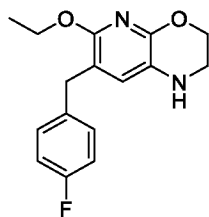
Указанное в заголовке соединение стадии 7 (400 мг) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 4, из 7-бром-6-этокси-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазина. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 359,1, 361,1.

Стадия 8: трет-бутил-6-этокси-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-1-карбоксилат



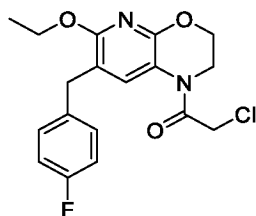
Указанное в заголовке соединение стадии 8 (300 мг) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 7, из трет-бутил-7-бром-6-этокси-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-1-карбоксилата и (4-фторбензил)хлорида цинка (II). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 389,2.

Стадия 9: 6-этокси-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин



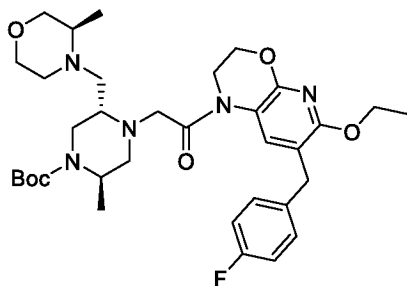
Указанное в заголовке соединение стадии 9 (210 мг) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 8, из трет-бутил-6-этокси-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 289,1.

Стадия 10: 2-хлор-1-(6-этокси-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он



Указанное в заголовке соединение стадии 10 (120 мг) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 9, из 6-этокси-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазина и 2-хлорацетилхлорида. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 365,1.

Стадия 11: трет-бутил(2R,5S)-4-(2-(6-этокси-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилат

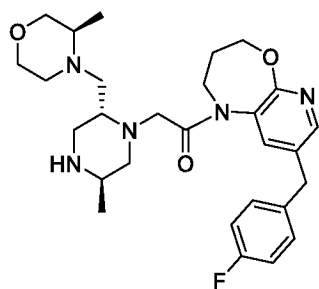


Указанное в заголовке соединение стадии 11 (100 мг) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из 2-хлор-1-(6-этокси-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-она и трет-бутил(2R,5S)-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 642,4.

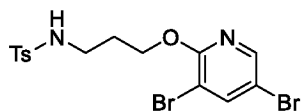
Стадия 12: 1-(6-этокси-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-((2R,5R)-5-метил-2-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-ил)этан-1-он (соединение 17)

Соединение 17 в виде соли муравьиной кислоты получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, на стадии 19 из трет-бутил(2R,5S)-4-(2-(6-этокси-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилата. Соль нейтрализовали водным NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток дополнительно лиофилизировали с получением соединения 17 (53 мг) в виде свободного основания. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,25 (s, 1H), 7,20 - 7,17 (m, 2H), 7,10 - 7,06 (m, 2H), 4,37 - 4,27 (m, 2H), 4,18 (q, J = 8,0 Hz, 2H), 3,93 - 3,70 (m, 6H), 3,50 - 3,39 (m, 3H), 3,22 - 3,03 (m, 5H), 3,00 - 2,77 (m, 4H), 2,70 - 2,54 (m, 2H), 2,05 - 2,01 (m, 1H), 1,92 - 1,87 (m, 1H), 1,23 (t, J = 8,0 Hz, 3H), 1,14 (d, J = 8,0 Hz, 3H), 0,92-0,86 (m, 3H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 542,3.

Пример 18: 1-(8-(4-фторбензил)-3,4-дигидропиридо[2,3-b][1,4]оксазепин-1(2H)-ил)-2-((2R,5R)-5-метил-2-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-ил)этан-1-он (соединение 18)

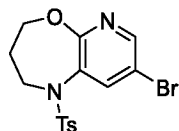


Стадия 1: N-(3-((3,5-дибромпиридин-2-ил)окси)пропил)-4-метилбензолсульфонамид



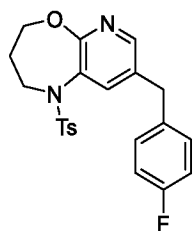
К раствору N-(3-гидроксипропил)-4-метилбензолсульфонамида (7,6 г, 33 ммоль) в ТГФ (150 мл) в атмосфере азота при 0 °С добавляли NaH (1,44 г, 60 %, 36 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин. Затем порциями добавляли 3,5-дибром-2-фторпиридин (7,65 г, 30 ммоль) и перемешивали при 70 °С в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой и полученную смесь экстрагировали EtOAc (80 мл × 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE : EtOAc = 2 : 1) с получением указанного в заголовке продукта (2,4 г, выход 17 %). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 464,9.

Стадия 2: 8-бром-1-тозил-1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,3-b][1,4]оксазепин



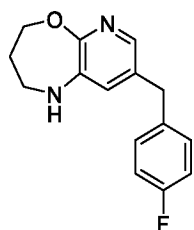
К смеси N-(3-((3,5-дибромпиридин-2-ил)окси)пропил)-4-метилбензолсульфонамида (2,2 г, 4,74 ммоль), пиколиновой кислоты (466 мг, 3,79 ммоль), CuI (1,08 г, 5,69 ммоль) и K₂CO₃ (1,96 г, 14,2 ммоль) добавляли ДМСО (20 мл). Смесь перемешивали при 140 °С в течение 3 часов в атмосфере азота. Смесь охлаждали, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (80 мл × 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE : EtOAc = 5 : 1) с получением указанного в заголовке продукта (1,03 г, выход 57 %). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 383,0, 385,0.

Стадия 3: 8-(4-фторбензил)-1-тозил-1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,3-b][1,4]оксазепин



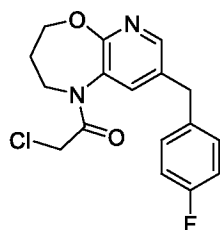
Указанное в заголовке соединение стадии 3 (630 мг) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 7, из 8-бром-1-тозил-1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,3-*b*][1,4]оксазепина и (4-фторбензил)хлорида цинка(II). ЖХ-МС $(M+H)^+ = 413,1$.

Стадия 4: 8-(4-фторбензил)-1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,3-*b*][1,4]оксазепин



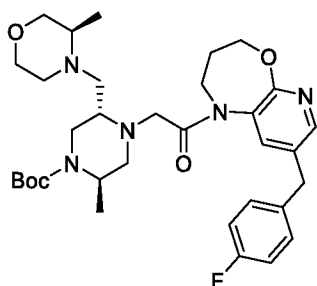
К раствору 8-(4-фторбензил)-1-тозил-1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,3-*b*][1,4]оксазепина (350 мг, 0,85 ммоль) в метаноле (10 мл) при 80 °С добавляли порциями Mg (204 мг, 8,5 ммоль). Смесь перемешивали при 80 °С в течение ночи. Осадок отфильтровывали и фильтрат выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ДХМ:MeOH = 50:1) с получением указанного в заголовке продукта (80 г, выход 36 %). ЖХ-МС $(M+H)^+ = 259,1$.

Стадия 5: 2-хлор-1-(8-(4-фторбензил)-3,4-дигидропиридо[2,3-*b*][1,4]оксазепин-1(2H)-ил)этан-1-он



Указанное в заголовке соединение стадии 5 (50 мг, неочищенное) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 9, из 8-(4-фторбензил)-1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,3-*b*][1,4]оксазепина и 2-хлорацетилхлорида. Неочищенный материал использовали на следующей стадии непосредственно без очистки. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 335,1$.

Стадия 6: трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-(8-(4-фторбензил)-3,4-дигидропиридо[2,3-*b*][1,4]оксазепин-1(2H)-ил)-2-оксоэтил)-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилат

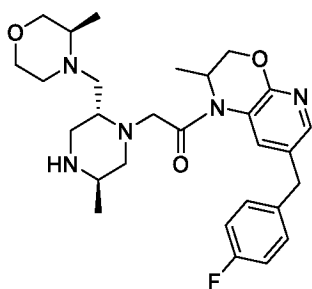


Указанное в заголовке соединение стадии 6 (70 мг) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из 2-хлор-1-(8-(4-фторбензил)-3,4-дигидропиридо[2,3-b][1,4]оксазепин-1(2H)-ил)этан-1-она и трет-бутил(2R,5S)-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 612,4.

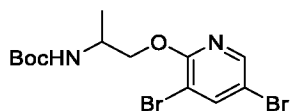
Стадия 7: 1-(8-(4-фторбензил)-3,4-дигидропиридо[2,3-b][1,4]оксазепин-1(2H)-ил)-2-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-ил)этан-1-он (соединение 18)

Соединение 18 в виде соли муравьиной кислоты получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, на стадии 19 из трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-(8-(4-фторбензил)-3,4-дигидропиридо[2,3-b][1,4]оксазепин-1(2H)-ил)-2-оксоэтил)-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилата. Соль нейтрализовали водным NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток дополнительно лиофилизировали с получением соединения 18 (25 мг) в виде свободного основания. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,14 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,29 (s, 2H), 7,06 (s, 2H), 4,70 (s, 1H), 4,46 (s, 1H), 4,19 (s, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,90 (s, 1H), 3,58 (s, 1H), 3,45 (s, 1H), 3,04 - 2,63 (m, 9H), 2,52 (s, 1H), 2,34 - 2,21 (m, 3H), 2,09 (s, 1H), 1,88 - 1,77 (m, 2H), 1,58 (s, 1H), 1,01 (s, 3H), 0,84 (s, 3H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 512,3.

Пример 19: 1-(7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-ил)этан-1-он (соединение 19)

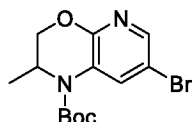


Стадия 1: трет-бутил(1-((3,5-дибромпиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)карбамат



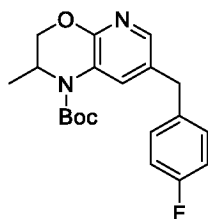
К смеси трет-бутил-(1-гидроксипропан-2-ил)карбамата (2 г, 11,4 ммоль) и 3,5-дибром-2-фторпиридина (2,6 г, 10,3 ммоль) добавляли ТГФ (40 мл). Смесь охлаждали до 0 °С. По частям добавляли NaH (456 мг, 60 % дисперсия в минеральном масле, 11,4 ммоль). Полученную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Смесь тщательно гасили, разбавляли и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE : EtOAc = 8 : 1) с получением указанного в заголовке продукта (4 г, выход 95 %). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 409,0.

Стадия 2: трет-бутил-7-бром-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



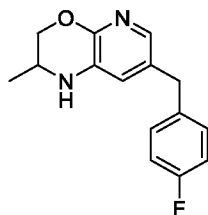
Указанное в заголовке соединение стадии 2 (300 мг) получали способом, аналогичным описанному в Примере 18, стадии 2, из трет-бутил-(1-((3,5-дибромпиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)карбамата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 329,0.

Стадия 3: трет-бутил-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



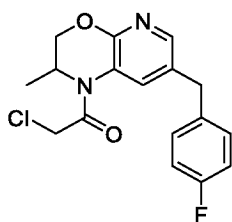
Указанное в заголовке соединение стадии 3 (260 г) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 7, из трет-бутил-7-бром-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата и (4-фторбензил)хлорида цинка (II). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 359,2.

Стадия 4: 7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин



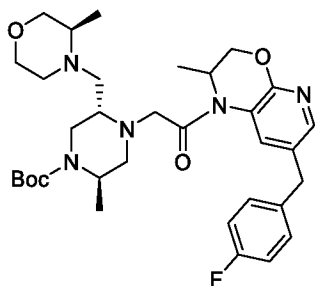
Указанное в заголовке соединение стадии 4 (200 мг) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 8, из трет-бутил-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-1-карбоксилата. Неочищенный материал использовали на следующей стадии непосредственно без очистки. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 259,1$.

Стадия 5: 2-хлор-1-(7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он



Указанное в заголовке соединение стадии 5 (150 мг) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 9, из 7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазина и 2-хлорацетилхлорида. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 335,1$.

Стадия 6: трет-бутил(2*R*,5*S*)-4-(2-(7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метил-5-(((*R*)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилат



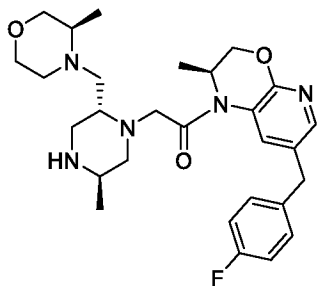
Указанное в заголовке соединение стадии 6 (100 мг, смесь диастереомеров, соотношение 1/1) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из 2-хлор-1-(7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-она и трет-бутил-(2*R*,5*S*)-2-метил-5-(((*R*)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 612,3$.

Стадия 7: 1-(7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-1-ил)-2-((2*R*,5*R*)-5-метил-2-(((*R*)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-ил)этан-1-он (соединение 19)

Соединение 19 (смесь диастереомеров, соотношение 1/1) в виде соли муравьиной кислоты получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, на стадии 19 из трет-бутил(2*R*,5*S*)-4-(2-(7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1Н-

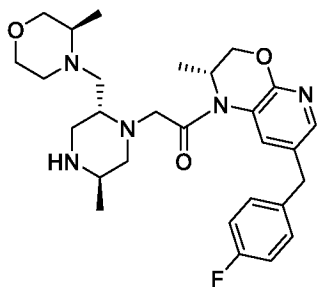
пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метил-5-(((*R*)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилата. Соль нейтрализовали водным NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc . Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток дополнительно лиофилизировали с получением соединения 19 (20 мг, смесь диастереомеров, соотношение 1/1) в виде свободного основания. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,25 (s, 1H), 7,84 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 7,30 - 7,22 (m, 2H), 7,16 - 7,09 (m, 2H), 4,77 - 4,67 (m, 1H), 4,35 - 4,19 (m, 2H), 4,07 - 4,03 (m, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,59 - 3,46 (m, 3H), 2,98 - 2,51 (m, 8H), 2,33 - 2,17 (m, 3H), 2,06 - 1,89 (m, 2H), 1,76 (t, $J = 12,0$ Hz, 1H), 1,19 - 1,12 (m, 3H), 0,91 - 0,82 (m, 6H). ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 512,3$.

Пример 19А: 1-((*S*)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-1-ил)-2-((2*R*,5*R*)-5-метил-2-(((*R*)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-ил)этан-1-он (соединение 19А)



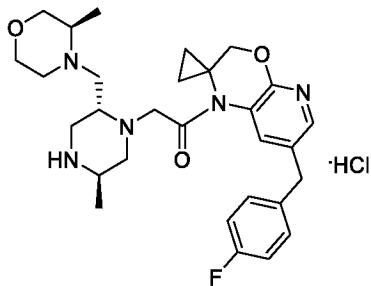
Соединение 19А в виде соли муравьиной кислоты получали способом, аналогичным описанному в Примере 19, из хирального исходного материала трет-бутил-(*S*)-(1-гидроксипропан-2-ил)карбамата на стадии 1 и трет-бутил-(2*R*,5*S*)-2-метил-5-(((*R*)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилата. Соль нейтрализовали водным NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc . Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток дополнительно лиофилизировали с получением соединения 19А (23 мг) в виде свободного основания. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,22 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,26 - 7,22 (m, 2H), 7,13 - 7,08 (m, 2H), 4,74 (s, 1H), 4,32 - 4,29 (m, 1H), 4,19 - 4,16 (m, 1H), 4,05 - 4,00 (m, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,49 - 3,45 (m, 3H), 3,29 - 3,23 (m, 1H), 2,95 (bro, 1H), 2,82 - 2,64 (m, 3H), 2,59 - 2,53 (m, 2H), 2,30 - 2,12 (m, 4H), 1,95 (t, $J = 12,0$ Hz, 2H), 1,71 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 1,15 - 1,10 (m, 3H), 0,85 - 0,83 (m, 6H). ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 512,5$.

Пример 19В: 1-((*R*)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-1-ил)-2-((2*R*,5*R*)-5-метил-2-(((*R*)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-ил)этан-1-он (соединение 19В)

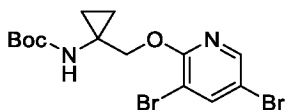


Соединение 19В в виде соли муравьиной кислоты получали способом, аналогичным описанному в Примере 19, из хирального исходного материала трет-бутил-(R)-(1-гидроксипропан-2-ил)карбамата на стадии 1 и трет-бутил-(2R,5S)-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилата. Соль нейтрализовали водным NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc . Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток дополнительно лиофилизировали с получением соединения 19В (15 мг) в виде свободного основания. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,25 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,27 - 7,24 (m, 2H), 7,14 - 7,09 (m, 2H), 4,67 (s, 1H), 4,38 - 4,19 (m, 3H), 3,88 (s, 2H), 3,58 - 3,51 (m, 2H), 3,31 - 3,16 (m, 2H), 3,00 (s, 1H), 2,88 - 2,72 (m, 3H), 2,63 (s, 2H), 2,32 (s, 2H), 2,17 (s, 2H), 2,00 (s, 2H), 1,79 - 1,76 (m, 1H), 1,21 - 1,11 (m, 3H), 0,93 - 0,81 (m, 6H). ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 512,5$.

Пример 20: 1-(7'-(4-фторбензил)-1'Н,3'Н-спиро[циклопропан-1,2'-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин]-1'-ил)-2-((2R,5R)-5-метил-2-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-ил)этан-1-она гидрохлорид (соединение 20)

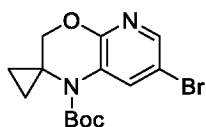


Стадия 1: трет-бутил-(1-(((3,5-дибромпирдин-2-ил)окси)метил)циклопропил)карбамат



Указанное в заголовке соединение стадии 1 (3,9 г) получали способом, аналогичным описанному в Примере 19, стадии 1, из трет-бутил-(1-(гидроксиметил)циклопропил)карбамата и 3,5-дибром-2-фторпиридина. ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 423,0$.

Стадия 2: трет-бутил-7'-бром-1'Н,3'Н-спиро[циклопропан-1,2'-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин]-1'-карбоксилат



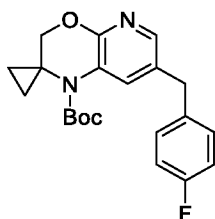
К

смеси

трет-бутил-(1-(((3,5-дибромпиридин-2-

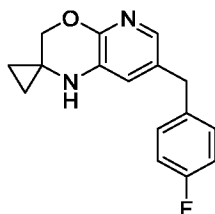
ил)окси)метил)циклопропил)карбамата (1,69 г, 4 ммоль), CuI (762 мг, 4 ммоль), пиколиновой кислоты (492 мг, 4 ммоль) и Cs₂CO₃ (2,6 г, 8 ммоль) добавляли ДМСО (15 мл). Смесь перемешивали при 120 °С в течение 2 часов в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры смесь обрабатывали водой и полученную смесь экстрагировали EtOAc (80 мл ×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc = 5:1) с получением указанного в заголовке продукта (360 мг, выход 27 %). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 341,0, 343,0.

Стадия 3: трет-бутил-7'-(4-фторбензил)-1'Н,3'Н-спиро[циклопропан-1,2'-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин]-1'-карбоксилат



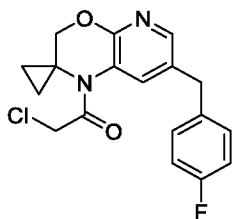
Указанное в заголовке стадии 3 соединение (230 мг) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 7, из трет-бутил-7'-бром-1'Н,3'Н-спиро[циклопропан-1,2'-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин]-1'-карбоксилата и (4-фторбензил)хлорида цинка (II). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 371,1.

Стадия 4: 7'-(4-фторбензил)-1'Н,3'Н-спиро[циклопропан-1,2'-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин]



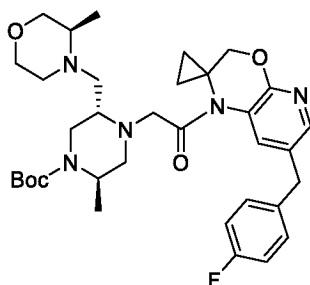
Указанное в заголовке стадии 4 соединение (45 мг) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 8, из трет-бутил-7'-(4-фторбензил)-1'Н,3'Н-спиро[циклопропан-1,2'-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин]-1'-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 271,1.

Стадия 5: 2-хлор-1-(7'-(4-фторбензил)-1'Н,3'Н-спиро[циклопропан-1,2'-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин]-1'-ил)этан-1-он



Указанное в заголовке соединение стадии 5 (60 мг, неочищенное) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 9, из 7'-(4-фторбензил)-1'H,3'H-спиро[циклопропан-1,2'-пиридо[2,3-b][1,4]оксазина]и 2-хлорацетилхлорида. Неочищенный материал использовали на следующей стадии непосредственно без очистки. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 347,1$.

Стадия 6: трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-(7'-(4-фторбензил)-1'H,3'H-спиро[циклопропан-1,2'-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин]-1'-ил)-2-оксоэтил)-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилат



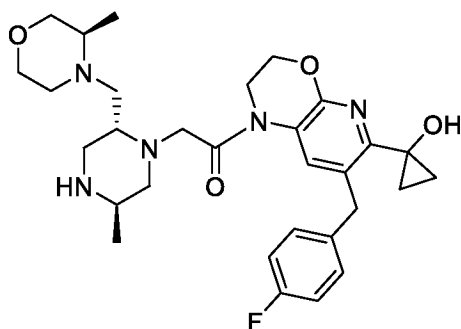
Указанное в заголовке соединение стадии 6 (100 мг) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из 2-хлор-1-(7'-(4-фторбензил)-1'H,3'H-спиро[циклопропан-1,2'-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин]-1'-ил)этан-1-она и трет-бутил-(2R,5S)-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 624,4$.

Стадия 7: 1-(7'-(4-фторбензил)-1'H,3'H-спиро[циклопропан-1,2'-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин]-1'-ил)-2-((2R,5R)-5-метил-2-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-ил)этан-1-она гидрохлорид (соединение 20)

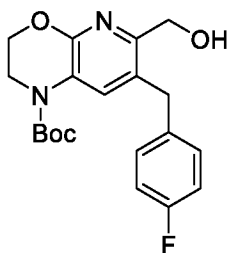
Соединение 20 в виде соли муравьиной кислоты получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 19, из трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-(7'-(4-фторбензил)-1'H,3'H-спиро[циклопропан-1,2'-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин]-1'-ил)-2-оксоэтил)-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилата. Соль нейтрализовали водным NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc . Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток подкисляли 1 н. HCl и лиофилизировали с получением соединения 20 (23 мг) в виде его гидрохлоридной соли. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,35 (s, 2H), 7,89 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,30 - 7,21 (m, 2H), 7,15 - 7,06 (m, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,95 - 3,76 (m, 4H), 3,47 (d, $J =$

11,3 Hz, 1H), 3,41 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,15 - 3,13 (m, 1H), 2,95 (s, 1H), 2,86 - 2,59 (m, 6H), 2,48 - 2,41 (m, 1H), 2,25 (t, $J = 11,2$ Hz, 1H), 2,05 (s, 1H), 1,87 (t, $J = 10,3$ Hz, 1H), 1,67 (d, $J = 13,3$ Hz, 1H), 1,05 (s, 3H), 0,96 - 0,81 (m, 4H), 0,66 (s, 3H). ЖХ-МС ($M+H$)⁺ = 524,4.

Пример 21: 1-(7-(4-фторбензил)-6-(1-гидроксициклопропил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-((2R,5R)-5-метил-2-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-ил)этан-1-он (соединение 21)

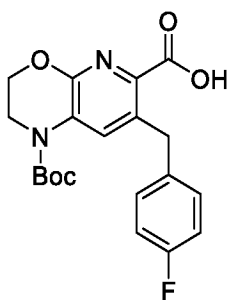


Стадия 1: трет-бутил-7-(4-фторбензил)-6-(гидроксиметил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



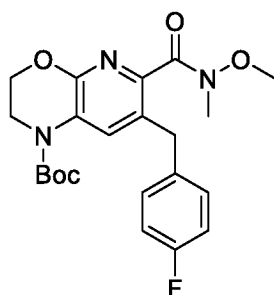
К раствору трет-бутил-6-(ацетоксиметил)-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата (5 г, 12 ммоль) добавляли ТГФ/ H_2O (60 мл, об./об. = 1/1). Смесь охлаждали до 0 °С. Добавляли порциями $LiOH \cdot H_2O$ (1,0 г, 24 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали и экстрагировали $EtOAc$. Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке продукта (4,5 г), который непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС ($M+H$)⁺ = 375,2.

Стадия 2: 1-(трет-бутоксикарбонил)-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоновая кислота



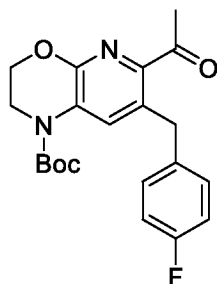
К раствору трет-бутил-7-(4-фторбензил)-6-(гидроксиметил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата (1,2 г, 3,2 ммоль) и TEMPO (64 мг, 0,41 ммоль) в MeCN (20 мл) добавляли фосфатный буфер (20 мл, pH = 7,4). Затем добавляли водный раствор NaClO₂ (1,8 г, 15,9 ммоль, 10 мл) и NaClO (1,2 г, 15,9 ммоль, 10 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь доводили до pH 8 добавлением 1 M NaOH. Смесь выливали в охлажденный льдом насыщенный водный раствор Na₂S₂O₃ и продолжали перемешивание в течение 30 мин. pH доводили до 3 добавлением 1 н. HCl и водную фазу экстрагировали ДХМ (30 мл × 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного указанного в заголовке продукта (1,3 г), который непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 389,2.

Стадия 3: трет-бутил-7-(4-фторбензил)-6-(метокси(метил)карбамоил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



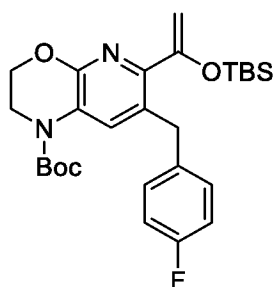
Реакционную смесь 1-(трет-бутоксикарбонил)-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоновой кислоты (600 мг, 1,55 ммоль), N,O-диметилгидроксиламина гидрохлорида (252 мг, 2,58 ммоль), DIPEA (333 мг, 2,58 ммоль) и HATU (589 мг, 1,55 ммоль) в ДМФА (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь обрабатывали водой и экстрагировали EtOAc (30 мл × 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией (PE : EtOAc = 2 : 1) с получением указанного в заголовке продукта (640 мг, выход 98 %). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 432,2.

Стадия 4: трет-бутил-6-ацетил-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



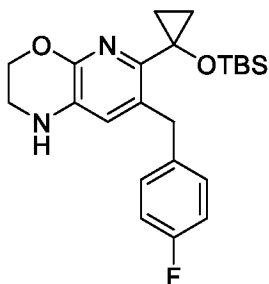
К раствору трет-бутил-7-(4-фторбензил)-6-(метокси(метил)карбамоил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата (640 мг, 1,53 ммоль) в ТГФ (20 мл) в атмосфере азота при -78 °С добавляли MeLi (1,4 мл, 1,6 М в гексане, 2,24 ммоль) и перемешивали в течение 2 часов при той же температуре. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl и экстрагировали смесь EtOAc (20 мл × 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией (PE : EtOAc = 2 : 1) с получением указанного в заголовке продукта (380 мг, выход 64 %). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,14 (s, 1H), 7,17 (dd, J = 8,1, 5,6 Hz, 2H), 7,08 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,84 (s, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,42 (s, 9H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 387,1.

Стадия 5: трет-бутил-6-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)винил)-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



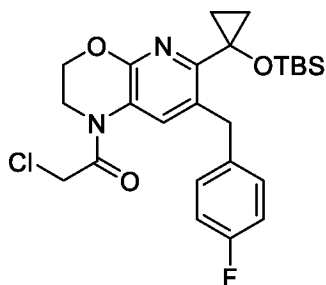
К раствору трет-бутил-6-ацетил-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата (380 мг, 0,98 ммоль) и Et₃N (298 мг, 2,95 ммоль) в ДХМ (20 мл) при 0 °С добавляли трет-бутилдиметилсилиловый эфир трифторметансульфоновой кислоты (390 мг, 1,48 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли ДХМ, промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией (PE : EtOAc = 1 : 2) с получением указанного в заголовке продукта (415 мг, выход 84 %). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,92 (s, 1H), 7,18 – 7,05 (m, 4H), 4,56 (s, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 1,38 (s, 9H), 0,87 (s, 9H), 0,11 (s, 6H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 501,1.

Стадия 6: 6-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклопропил)-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин



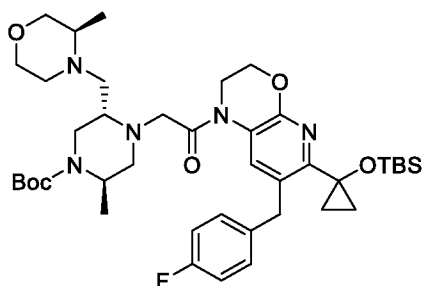
К раствору Et_2Zn (3,32 мл, 1 М раствор в гексане, 3,32 ммоль) в гексане в атмосфере азота при 0 °С добавляли CH_2I_2 (1,8 г, 6,64 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин. Затем по каплям добавляли раствор трет-бутил-6-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)винил)-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-1-карбоксилата (415 мг, 0,83 ммоль) в ДХМ (15 мл) и перемешивали смесь при 0 °С в течение 2 ч. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl и экстрагировали ДХМ (20 мл $\times$ 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией (ДХМ: MeOH = 20 : 1) с получением указанного в заголовке продукта (180 мг, выход 52 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,26 – 7,04 (m, 4H), 6,48 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,18 (s, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,20 (s, 2H), 0,88 (d, J = 5,6 Hz, 4H), 0,77 (s, 9H), 0,14 (s, 6H). ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 415,2$.

Стадия 7: 1-(6-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклопропил)-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-1-ил)-2-хлорэтан-1-он



Указанное в заголовке соединение стадии 7 (210 мг, неочищенное) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 9, из 6-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклопропил)-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазина и 2-хлорацетилхлорида. Неочищенный материал использовали на следующей стадии непосредственно без очистки. ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 491,1$.

Стадия 8: трет-бутил(2R,5S)-4-(2-(6-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклопропил)-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилат

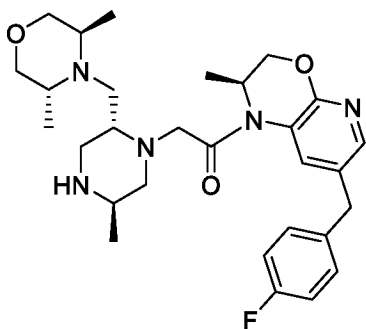


Указанное в заголовке соединение стадии 8 (230 мг, выход 69 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из 1-(6-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклопропил)-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-хлорэтан-1-она и трет-бутил-(2R,5S)-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 768,4.

Стадия 9: 1-(7-(4-фторбензил)-6-(1-гидроксициклопропил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-((2R,5R)-5-метил-2-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-ил)этан-1-он (соединение 21)

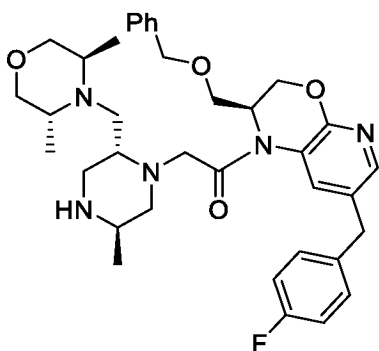
К раствору трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-(6-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклопропил)-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилата (230 мг, 0,3 ммоль) в метаноле (3 мл) добавляли раствор HCl в 1,4-диоксане (3 мл, 4 M) при 0 °C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Растворитель выпаривали и остаток промывали водным раствором NaHCO₃, экстрагировали ЕА. Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ДХМ:MeOH = 10:1) с получением указанного в заголовке продукта (60 г, выход 36 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,22 (s, 1H), 7,24 (s, 2H), 7,10 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 6,03 (s, 1H), 4,43 – 4,23 (m, 3H), 4,15 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 3,97 – 3,93 (m, 2H), 3,74 (s, 1H), 3,61 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 3,45 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 3,36 (s, 1H), 3,17 – 3,12 (m, 1H), 2,28 – 2,78 (m, 4H), 2,66 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 2,56 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 2,33 – 2,30 (m, 2H), 2,12 (s, 1H), 1,93 (s, 1H), 1,74 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 0,90 – 0,83 (m, 10H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 554,3.

Пример 22: 2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)-1-((S)-(7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он (соединение 22)

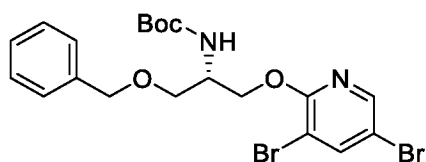


Соединение в виде соли муравьиной кислоты получали способом, аналогичным описанному в Примере 19, из соответствующего хирального исходного материала трет-бутил-(S)-(1-гидроксипропан-2-ил)карбамата на стадии 1 и трет-бутил(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. Соль нейтрализовали водным NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc . Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток дополнительно лиофилизировали с получением соединения 22 (224 мг, выход 41 %) в виде свободного основания. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 8,20 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,30 – 7,18 (m, 2H), 7,17 – 7,06 (m, 2H), 4,81 – 4,63 (m, 1H), 4,38 – 4,27 (m, 1H), 4,25 – 4,14 (m, 1H), 3,98 – 3,90 (m, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,53 – 3,38 (m, 3H), 3,16 – 3,02 (m, 2H), 2,99 – 2,88 (m, 1H), 2,84 – 2,74 (m, 1H), 2,73 – 2,64 (m, 2H), 2,63 – 2,54 (m, 2H), 2,26 (t, $J = 10,7$ Hz, 1H), 2,13 (t, $J = 10,8$ Hz, 1H), 2,08 – 1,88 (m, 2H), 1,17 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 0,93 – 0,76 (m, 9H). ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 526,6$.

Пример 23: 1-((S)-2-((бензилокси)метил)-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-((2R,5R)-2-((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)этан-1-он (соединение 23)

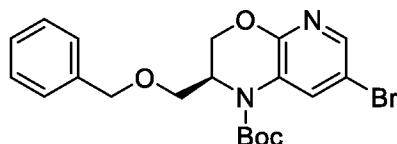


Стадия 1: трет-бутил-(S)-(1-(бензилокси)-3-((3,5-дибромпирдин-2-ил)окси)пропан-2-ил)карбамат



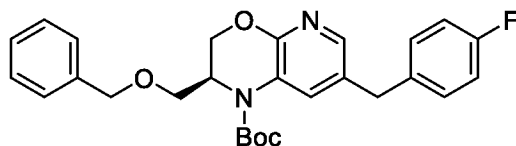
Указанное в заголовке соединение стадии 1 (19 г, выход 95 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 19, стадии 1, из трет-бутил-(R)-(1-(бензилокси)-3-гидроксипропан-2-ил)карбамата и 3,5-дибром-2-фторпиридина. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 515,0$.

Стадия 2: трет-бутил-(S)-2-((бензилокси)метил)-7-бром-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



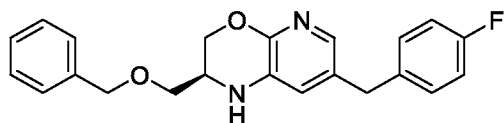
Указанное в заголовке соединение стадии 2 (2,5 г, выход 38 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 18, стадии 2, из трет-бутил-(S)-1-(бензилокси)-3-((3,5-дибромпиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)карбамата. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 435,0$.

Стадия 3: трет-бутил-(S)-2-((бензилокси)метил)-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



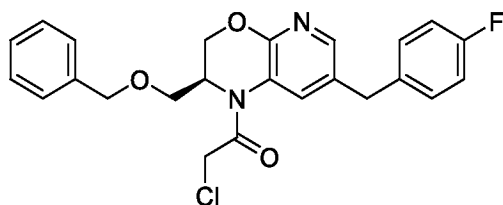
Указанное в заголовке соединение стадии 3 (1,5 г, выход 56 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 7, из трет-бутил-(S)-2-((бензилокси)метил)-7-бром-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата и (4-фторбензил)хлорида цинка (II). ЖХ-МС $(M+H)^+ = 465,2$.

Стадия 4: трет-бутил-(S)-2-((бензилокси)метил)-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин



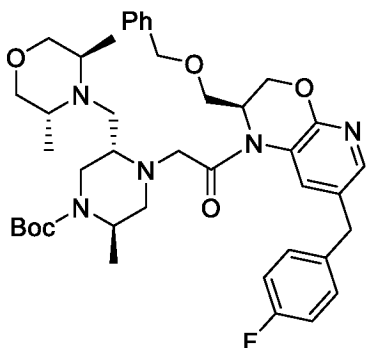
Указанное в заголовке соединение стадии 4 (1,1 г, выход 94 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 8, из трет-бутил-(S)-2-((бензилокси)метил)-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 365,2$.

Стадия 5: (S)-1-(2-((бензилокси)метил)-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-хлорэтан-1-он



Указанное в заголовке соединение стадии 5 (750 мг, выход 56 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 9, из (S)-2-((бензилокси)метил)-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазина и 2-хлорацетилхлорида. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 441,1.

Стадия 6: трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-((S)-2-((бензилокси)метил)-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



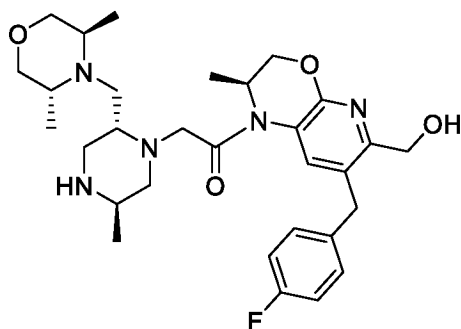
Указанное в заголовке соединение стадии 6 (520 мг, выход 86 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-1-(2-((бензилокси)метил)-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-хлорэтан-1-она и трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 732,4.

Стадия 7: 1-((S)-2-((бензилокси)метил)-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)этан-1-он (соединение 23)

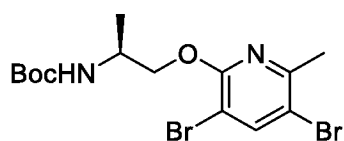
Соединение 23 в виде соли муравьиной кислоты получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 19, из трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-((S)-2-((бензилокси)метил)-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. Соль нейтрализовали водным NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток дополнительно лиофилизировали с получением соединения 23 (210 мг, выход 47 %) в виде свободного основания. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,31 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,3 – 7,23 (m, 5H), 7,23 – 7,16 (m, 2H), 7,15 – 7,08 (m, 2H), 4,97 (brs, 1H), 4,58 – 4,52 (m, 1H),

4,51 – 4,39 (m, 2H), 4,27 – 4,20 (m, 1H), 4,19 – 4,11 (m, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,55 – 3,49 (m, 1H), 3,48 – 3,41 (m, 3H), 3,31 – 3,24 (m, 2H), 3,11 (brs, 2H), 3,05 – 2,98 (m, 1H), 2,83 – 2,72 (m, 1H), 2,68 – 2,53 (m, 4H), 2,38 (brs, 1H), 2,27 – 2,17 (m, 1H), 2,08 – 1,98 (m, 1H), 1,98 – 1,90 (m, 1H), 0,85 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 0,80 (d, J = 5,6 Hz, 6H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 632,4.

Пример 24: 2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)-1-((S)-(7-(4-фторбензил)-6-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он (соединение 24)

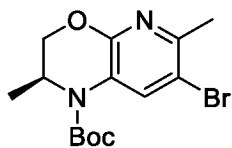


Стадия 1: трет-бутил-(S)-(1-((3,5-дибром-6-метилпиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)карбамат



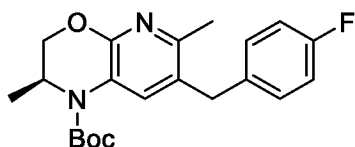
Указанное в заголовке соединение стадии 1 (4,2 г, выход 75 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 19, стадии 1, из трет-бутил-(S)-(1-гидроксипропан-2-ил)карбамата и 3,5-дибром-2-фтор-6-метилпиридина. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 423,0.

Стадия 2: трет-бутил-(S)-7-бром-2,6-диметил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



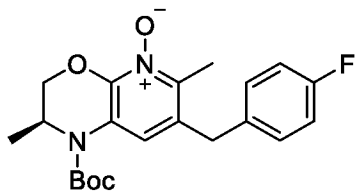
Указанное в заголовке соединение стадии 2 (890 мг, выход 15 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 18, стадии 2, из трет-бутил-(S)-(1-((3,5-дибром-6-метилпиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)карбамата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 343,1.

Стадия 3: трет-бутил-(S)-7-(4-фторбензил)-2,6-диметил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



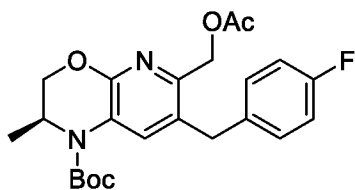
Указанное в заголовке соединение стадии 3 (1,0 г, выход 90 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 7, из трет-бутил-(S)-7-бром-2,6-диметил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата и (4-фторбензил)хлорида цинка (II). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 373,2.

Стадия 4: (S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-7-(4-фторбензил)-2,6-диметил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-5-оксид



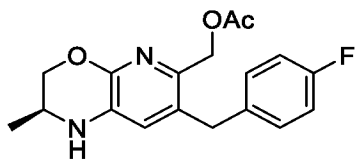
Указанное в заголовке соединение стадии 4 (900 мг, 65 % выхода) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 5, из трет-бутил-(S)-7-(4-фторбензил)-2,6-диметил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата и 3-хлорбензопероксоевой кислоты. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 389,2.

Стадия 5: трет-бутил-(S)-6-(ацетоксиметил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



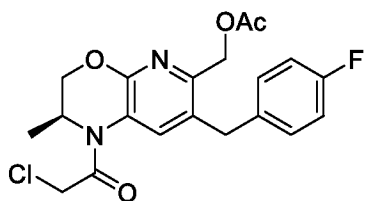
Указанное в заголовке соединение со стадии 5 (855 мг, выход 86 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 8, стадии 2, из (S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-7-(4-фторбензил)-2,6-диметил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазина-5-оксида и Ac₂O. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 431,2.

Стадия 6: (S)-(7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)метилацетат



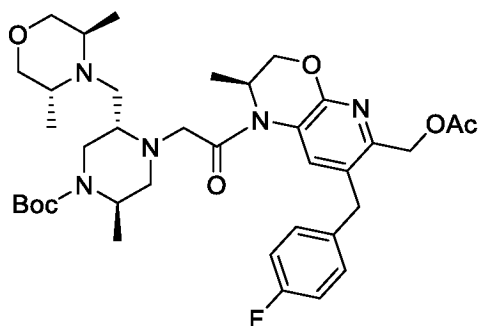
Указанное в заголовке соединение стадии 6 (462 мг, выход 70 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 8, из трет-бутил-(S)-6-(ацетоксиметил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 331,1.

Стадия 7: (S)-(1-(2-хлорацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)метилацетат



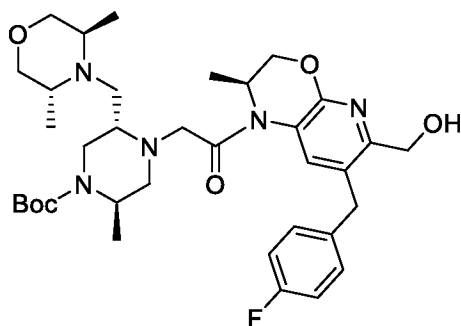
Указанное в заголовке соединение стадии 7 (570 мг, выход 90 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 9, из (S)-(7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)метилацетата и 2-хлорацетилхлорида. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 407,1.

Стадия 8: трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-((S)-6-(ацетоксиметил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение стадии 8 (252 мг, выход 51 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-(1-(2-хлорацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)метилацетата и трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 698,5.

Стадия 9: трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-6-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



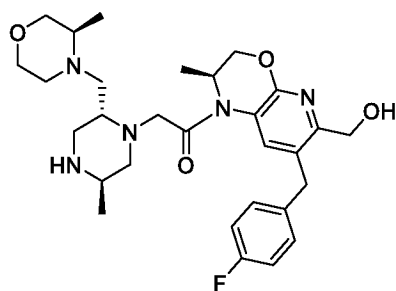
Указанное в заголовке соединение стадии 9 (240 мг, 100 % выход) получали способом, аналогичным описанному в Примере 8, стадии 4, из трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-((S)-6-(ацетоксиметил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-

b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 656,5.

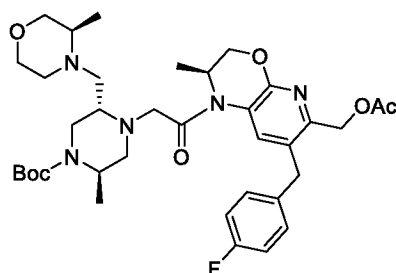
Стадия 10: 2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)-1-((S)-(7-(4-фторбензил)-6-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он (соединение 24)

Соединение 24 в виде соли муравьиной кислоты получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 19, из трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-6-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. Соль нейтрализовали водным NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток дополнительно лиофилизировали с получением соединения 24 (97 мг, выход 48 %) в виде свободного основания. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,12 (s, 1H), 7,28 – 7,17 (m, 2H), 7,16 – 7,04 (m, 2H), 5,15 – 5,01 (m, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,50 – 4,37 (m, 2H), 4,33 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,20 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,94 – 3,83 (m, 1H), 3,54 – 3,37 (m, 3H), 3,18 – 3,02 (m, 2H), 2,97 – 2,88 (m, 1H), 2,82 – 2,71 (m, 1H), 2,71 – 2,63 (m, 2H), 2,62 – 2,53 (m, 2H), 2,31 – 2,19 (m, 1H), 2,18 – 2,05 (m, 1H), 2,02 – 1,89 (m, 2H), 1,19 (d, J = 5,7 Hz, 3H), 0,92 – 0,75 (m, 9H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 556,6.

Пример 25: 1-((S)-7-(4-фторбензил)-6-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-((2R,5R)-5-метил-2-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-ил)этан-1-он (соединение 25)

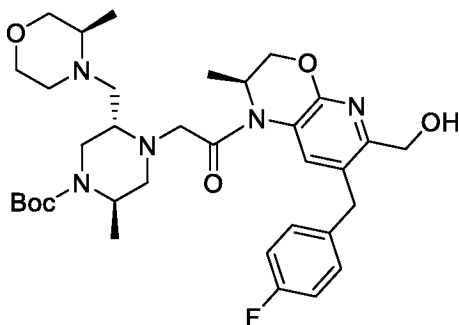


Стадия 1: трет-бутил(2R,5S)-4-(2-((S)-6-(ацетоксиметил)-(7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение на стадии 1 (259 мг, выход 54 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-(1-(2-хлорацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)метилацетата и трет-бутил-(2R,5S)-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 684,5.

Стадия 2: трет-бутил(2R,5S)-4-(2-((S)-(7-(4-фторбензил)-6-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилат

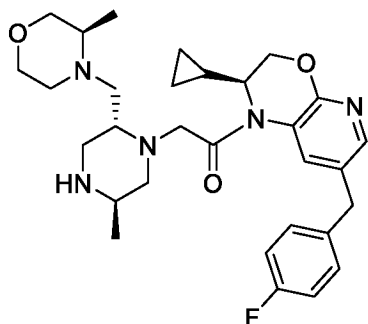


Указанное в заголовке соединение стадии 2 (240 мг, выход 90 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 8, стадии 4, из трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-((S)-6-(ацетоксиметил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 642,5.

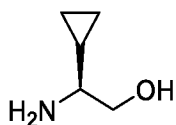
Стадия 3: 1-((S)-7-(4-фторбензил)-6-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-((2R,5R)-5-метил-2-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-ил)этан-1-он (соединение 25)

Соединение 25 в виде соли муравьиной кислоты получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 19, из трет-бутил(2R,5S)-4-(2-((S)-(7-(4-фторбензил)-6-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилата. Соль нейтрализовали водным NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток дополнительно лиофилизировали с получением соединения 25 (103 мг, выход 51 %) в виде свободного основания. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,18 (s, 1H), 7,26 – 7,17 (m, 2H), 7,16 – 7,06 (m, 2H), 5,12 – 5,04 (m, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,50 – 4,37 (m, 2H), 4,37 – 4,28 (m, 1H), 4,26 – 4,15 (m, 1H), 4,07 – 4,00 (m, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,56 – 3,40 (m, 3H), 3,31 – 3,24 (m, 1H), 3,05 – 2,92 (m, 1H), 2,88 – 2,53 (m, 6H), 2,36 – 2,23 (m, 1H), 2,23 – 2,07 (m, 2H), 2,03 – 1,84 (m, 2H), 1,79 – 1,67 (m, 1H), 1,16 (d, J = 5,9 Hz, 3H), 0,93 – 0,77 (m, 6H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 542,5.

Пример 26: 1-((S)-2-циклопропил-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиrido[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-((2R,5R)-5-метил-2-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-ил)этан-1-он (соединение 26)

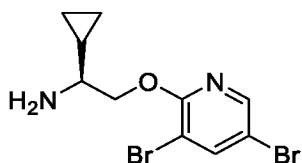


Стадия 1: (S)-2-амино-2-циклопропилэтан-1-ол



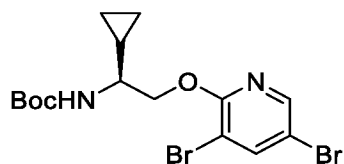
(S)-2-амино-2-циклопропилуксусную кислоту (6,9 г, 60 ммоль) в безводном ТГФ (190 мл) медленно добавляли LiAlH_4 (4,56 г, 120 ммоль) при 0 °C. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл $\times$ 3). Объединенную фазу EtOAc сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта (6,4 г), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 102,0$.

Стадия 2: (S)-1-циклопропил-2-((3,5-дибромпиридин-2-ил)окси)этан-1-амин



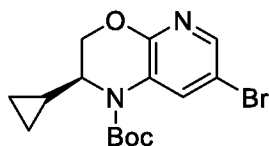
3,5-дибром-2-фторпиридин (5 г, 20 ммоль) и (S)-2-амино-2-циклопропилэтан-1-ол (2,5 г, 25 ммоль) в безводном ТГФ (100 мл) медленно добавляли NaH (2 г, 60 %, 50 ммоль) при 0 °C. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл $\times$ 3). Объединенную фазу EtOAc сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ДХМ : MeOH = 10 : 1) с получением продукта (6,5 г, выход 97 % за 2 стадии). ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 334,9$, 336,9.

Стадия 3: трет-бутил-(S)-(1-циклопропил-2-((3,5-дибромпиридин-2-ил)окси)этил)карбамат



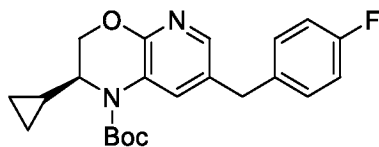
(S)-1-циклопропил-2-((3,5-дибромпиридин-2-ил)окси)этан-1-амин (6,5 г, 19,3 ммоль), $(\text{Boc})_2\text{O}$ (6,3 г, 29 ммоль), DMAP (0,1 г, 0,82 ммоль) и Et_3N (5,8 г, 58 ммоль) в ДХМ (100 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Реакционную смесь промывали водой (50 мл), экстрагировали ДХМ (50 мл $\times$ 3), объединенную фазу ДХМ сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE : EtOAc = 5 : 1) с получением продукта (6,5 г, выход 77 %). ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 434,9, 436,9$.

Стадия 4: трет-бутил-(S)-7-бром-2-циклопропил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



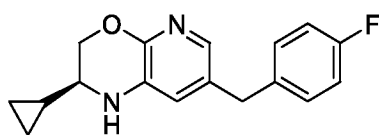
Указанное в заголовке соединение стадии 4 (1,2 г, выход 26 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 18, стадии 2, из трет-бутил-(S)-1-циклопропил-2-((3,5-дибромпиридин-2-ил)окси)этил)карбамата. ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 355,0, 357,0$.

Стадия 5: трет-бутил-(S)-2-циклопропил-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение стадии 5 (0,8 г, выход 62 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 7, из трет-бутил-(S)-7-бром-2-циклопропил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата и (4-фторбензил)хлорида цинка (II). ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 385,2$.

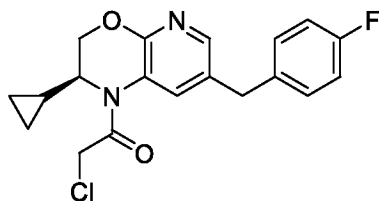
Стадия 6: (S)-2-циклопропил-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин



Указанное в заголовке соединение стадии 6 (0,6 г, 100 % выход) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 8, из трет-бутил-(S)-2-

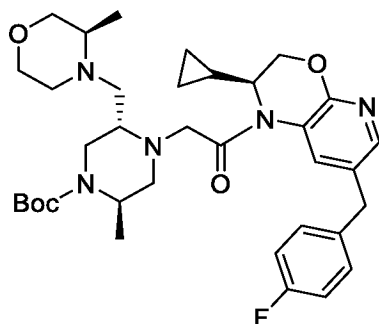
циклопропил-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 285,0.

Стадия 7: (S)-2-хлор-1-(2-циклопропил-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он



Указанное в заголовке соединение стадии 7 (520 мг, выход 68 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 9, из (S)-2-циклопропил-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазина и 2-хлорацетилхлорида. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 361,1.

Стадия 8: трет-бутил(2R,5S)-4-(2-((S)-2-циклопропил-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилат



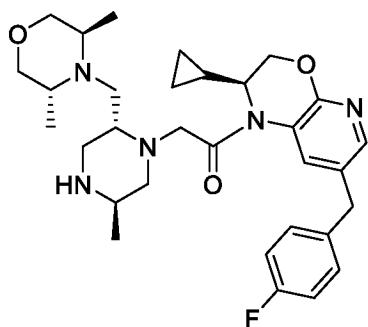
Указанное в заголовке соединение стадии 8 (300 мг, выход 66 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-2-хлор-1-(2-циклопропил-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-она и трет-бутил-(2R,5S)-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 638,9.

Стадия 9: 1-((S)-2-циклопропил-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-((2R,5R)-5-метил-2-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-ил)этан-1-он (соединение 26)

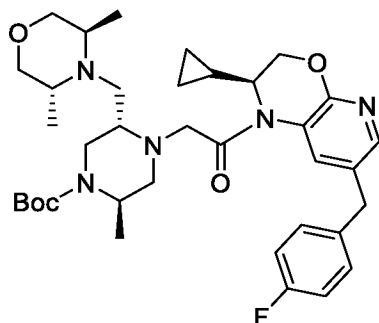
Соединение 26 в виде соли муравьиной кислоты получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 19, из трет-бутил(2R,5S)-4-(2-((S)-2-циклопропил-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилата. Соль нейтрализовали водным NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток дополнительно

лиофилизировали с получением соединения 26 (190 мг, выход 75 %) в виде свободного основания. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,11 (s, 1H), 7,86 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,29 - 7,25 (m, 2H), 7,15 - 7,10 (m, 2H), 4,49 - 4,46 (m, 1H), 4,24 - 4,21 (m, 1H), 4,14 - 4,00 (m, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,56 - 5,48 (m, 2H), 3,40 - 3,37 (m, 2H), 3,02 (brs, 1H), 2,85 - 2,82 (m, 1H), 2,71 (brs, 2H), 2,58 - 2,54 (m, 3H), 2,35 - 2,09 (m, 3H), 2,04 (brs, 1H), 1,77 (s, 1H), 0,85 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H), 0,80 (brs, 4H), 0,52 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 0,44 (s, 3H). ЖХ-МС ($M+H$) $^+ = 538,9$.

Пример 27: 1-((S)-2-циклопропил-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-((2R,5R)-2-((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)этан-1-он (соединение 27)



Стадия 1: трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-((S)-2-циклопропил-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



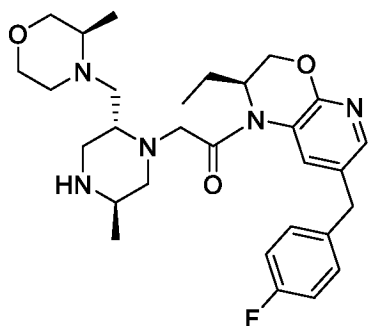
Указанное в заголовке соединение стадии 1 (300 мг, выход 64 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-2-хлор-1-(2-циклопропил-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-она и трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС ($M+H$) $^+ = 652,9$.

Стадия 2: 1-((S)-2-циклопропил-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-((2R,5R)-2-((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)этан-1-он (соединение 27)

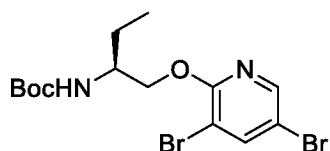
Соединение 27 в виде соли муравьиной кислоты получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 19, из трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-((S)-2-циклопропил-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-

оксоэтил)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. Соль нейтрализовали водным NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc . Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток дополнительно лиофилизировали с получением соединения 27 (210 мг, выход 83 %) в виде свободного основания. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,11 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,28 - 7,25 (m, 2H), 7,12 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,49 - 4,47 (m, 1H), 4,23 - 4,21 (m, 1H), 4,11 - 4,09 (m, 1H), 3,96 - 3,93 (m, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,50 - 3,48 (m, 2H), 3,25 (s, 1H), 3,15 (brs, 2H), 3,04 - 3,01 (m, 1H), 2,76 - 2,68 (m, 3H), 2,52 (brs, 2H), 2,40 (brs, 1H), 2,22 - 2,19 (m, 1H), 2,07 - 2,02 (m, 1H), 1,96 - 1,91 (m, 1H), 0,84 (brs, 10H), 0,53 - 0,51 (m, 2H), 0,45 (s, 2H). ЖХ-МС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 552,9.

Пример 28: 1-((S)-2-этил-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-((2R,5R)-5-метил-2-((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-ил)этан-1-он (соединение 28)

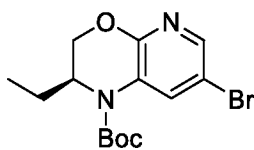


Стадия 1: трет-бутил-(S)-(1-((3,5-дибромпиридин-2-ил)окси)бутан-2-ил)карбамат



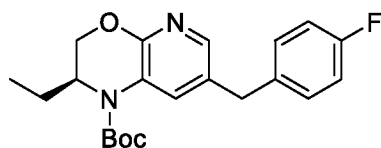
Указанное в заголовке соединение стадии 1 (12 г, выход 94 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 19, стадии 1, из трет-бутил-(S)-(1-гидроксипутан-2-ил)карбамата и 3,5-дибром-2-фторпиридина. ЖХ-МС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 423,0.

Стадия 2: трет-бутил-(S)-7-бром-2-этил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



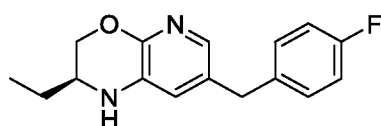
Указанное в заголовке соединение стадии 2 (1,1 г, выход 11 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 19, стадии 2, из трет-бутил-(S)-(1-((3,5-дибромпиридин-2-ил)окси)бутан-2-ил)карбамата. ЖХ-МС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 343,1.

Стадия 3: трет-бутил-(S)-2-этил-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



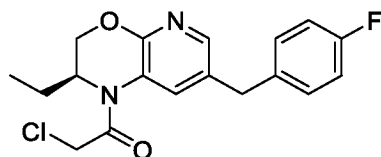
Указанное в заголовке соединение стадии 3 (1 г, выход 82 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 7, из трет-бутил-(S)-7-бром-2-этил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата и (4-фторбензил)хлорида цинка (II). ЖХ-МС $(M+H)^+ = 373,2$.

Стадия 4: (S)-2-этил-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин



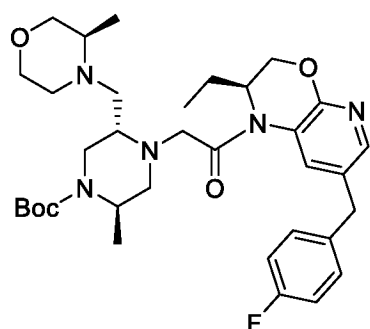
Указанное в заголовке соединение стадии 4 (700 мг, выход 95 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 8, из трет-бутил-(S)-2-этил-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 273,2$.

Стадия 5: (S)-2-хлор-1-(2-этил-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он



Указанное в заголовке соединение стадии 5 (550 мг, выход 61 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 9, из (S)-2-этил-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазина и 2-хлорацетилхлорида. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 349,2$.

Стадия 6: трет-бутил(2R,5S)-4-(2-((S)-2-этил-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилат

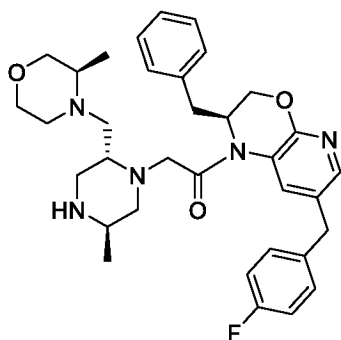


Указанное в заголовке соединение стадии 6 (760 мг, выход 77 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-2-хлор-1-(2-этил-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-она и трет-бутил-(2R,5S)-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 626,4$.

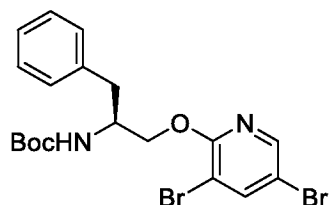
Стадия 7: 1-((S)-2-этил-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-((2R,5R)-5-метил-2-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-ил)этан-1-он (соединение 28)

Соединение 28 в виде соли муравьиной кислоты получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 19, из трет-бутил(2R,5S)-4-(2-((S)-2-этил-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилата. Соль нейтрализовали водным NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc . Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток дополнительно лиофилизировали с получением соединения 28 (290 мг, выход 45 %) в виде свободного основания. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,16 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,25 (dd, $J = 8,4, 5,6$ Hz, 2H), 7,12 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,45 (d, $J = 11,7$ Hz, 2H), 4,20 (d, $J = 11,3$ Hz, 1H), 4,09 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,42 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 2,99 (s, 1H), 2,82 (d, $J = 9,9$ Hz, 2H), 2,73 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 2,71 – 2,56 (m, 4H), 2,27 (t, $J = 10,8$ Hz, 1H), 2,16 (s, 2H), 2,00 (s, 1H), 1,76 (s, 1H), 1,46 (s, 2H), 0,87 – 0,81 (m, 9H). ЖХ-МС $(M+H)^+ = 526,5$.

Пример 29: 1-((S)-2-бензил-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-((2R,5R)-5-метил-2-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-ил)этан-1-он (соединение 29)

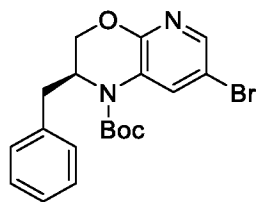


Стадия 1: трет-бутил-(S)-(1-((3,5-дибромпиридин-2-ил)окси)-3-фенилпропан-2-ил)карбамат



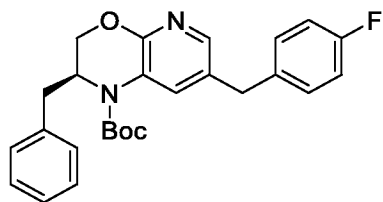
К раствору трет-бутил-N-[(2S)-1-гидрокси-3-фенилпропан-2-ил]карбамата (4,7 г, 18,9 ммоль) и 3,5-дибром-2-фторпиридина (4,4 г, 17,1 ммоль) в ТГФ (80 мл) добавляли порциями NaH (865 мг, 21,6 ммоль, 60 %) при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. После завершения реакции реакционную смесь затем гасили добавлением воды (60 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (60 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором и сушили над Na₂SO₄. Растворитель концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали флэш-хроматографией (ДХМ : EtOAc = 3: 1) с получением указанного в заголовке продукта (9,9 г, выход 73 %). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 485,0.

Стадия 2: трет-бутил-(S)-2-бензил-7-бром-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



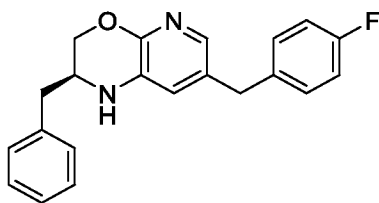
К раствору трет-бутил-(S)-1-((3,5-дибромпиридин-2-ил)окси)-3-фенилпропан-2-ил)карбамата (1,5 г, 3,1 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли CuI (190 мг, 1,0 ммоль), Cs₂CO₃ (2,1 г, 6,4 ммоль) и DMEDA (105 мг, 1,3 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 16 часов при 80 °С в атмосфере азота. После завершения реакции полученную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали ДХМ (2 × 10 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали флэш-хроматографией (PE : EtOAc = 5 : 1) с получением указанного в заголовке продукта (260 мг, выход 20 %). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 405,1.

Стадия 3: трет-бутил-(S)-2-бензил-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



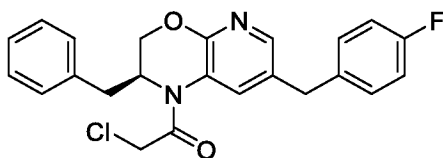
К раствору трет-бутил-(S)-2-бензил-7-бром-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата (260 мг, 0,6 ммоль), хлор[(4-фторфенил)метил]цинка (180 мг, 0,8 ммоль) и $\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$ (14 мг, 0,03 ммоль) в ТГФ (10 мл) перемешивали в течение 2 ч при 60 °С в атмосфере азота. После завершения реакции ее гасили добавлением MeOH (5 мл). Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученную смесь разбавляли ДХМ (10 мл). Полученную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали ДХМ (2×10 мл). Растворитель концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали флэш-хроматографией (РЕ : EtOAc = 3 : 1) с получением указанного в заголовке продукта (200 мг, выход 81 %). ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 435,2$.

Стадия 4: (S)-2-бензил-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин



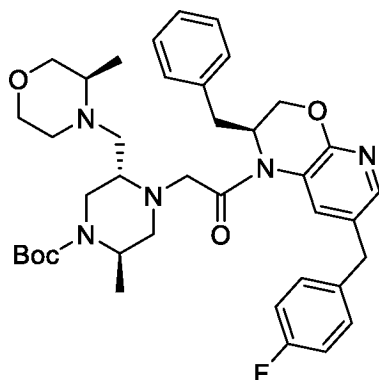
К раствору трет-бутил-(S)-2-бензил-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата (200 мг, 0,5 ммоль) в ДХМ (5 мл) по каплям добавляли HCl (g) в 1,4-диоксане (1,2 мл, 4,8 ммоль, 4 М) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. После завершения реакции полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученную смесь разбавляли насыщенным раствором NaHCO_3 (15 мл) и экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором и сушили над Na_2SO_4 . Растворитель концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали флэш-хроматографией (РЕ : EtOAc = 1 : 1) с получением указанного в заголовке продукта (120 мг, выход 78 %). ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 335,0$.

Стадия 5: (S)-1-(2-бензил-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-хлорэтан-1-он



Указанное в заголовке соединение стадии 5 (83 мг, неочищенное) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 9, из (S)-2-бензил-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазина и 2-хлорацетилхлорида. Неочищенный материал использовали на следующей стадии непосредственно без очистки. ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 411,0$.

Стадия 6: трет-бутил(2R,5S)-4-(2-((S)-2-бензил-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилат



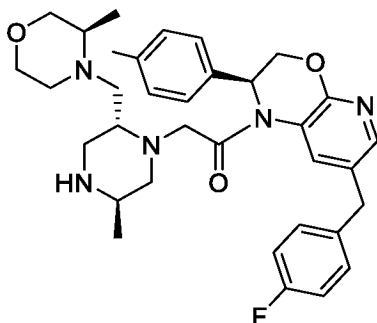
Указанное в заголовке соединение стадии 6 (90 мг, выход 64 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-1-(2-бензил-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-хлорэтан-1-она и трет-бутил-(2R,5S)-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 688,4.

Стадия 7: 1-((S)-2-бензил-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-((2R,5R)-5-метил-2-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-ил)этан-1-он (соединение 29)

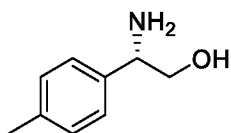
К раствору трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-((S)-2-бензил-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилата (90 мг, 0,13 ммоль) в ДХМ (3 мл) по каплям добавляли HCl (г) в 1,4-диоксане (0,5 мл, 2 ммоль, 4 М) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. После завершения реакции полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученную смесь разбавляли насыщенным раствором NaHCO₃ (10 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (2 × 15 мл). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором и сушили над Na₂SO₄. Растворитель концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка OBD XBridge Shield RP18, 30 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, ацетонитрил в воде (с 10 ммоль/л NH₄HCO₃ и 0,1 % NH₃•H₂O), градиент от 25 % до 55 % за 8 мин; детектор, УФ 254 нм. Получали указанное в заголовке соединение (29 мг, выход 38 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,24 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,34-7,25 (m, 2H), 7,26 (s, 3H), 7,21-7,10 (m, 2H), 7,08 (s, 2H), 4,76 (s, 1H), 4,37 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 4,28-4,20 (m, 1H), 3,93 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 3,69 (s, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,37 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 3,00 (s, 1H), 2,88 (s, 2H), 2,87-

2,78 (m, 1H), 2,64-2,57 (m, 4H), 2,44-2,28 (m, 2H), 2,29-2,07 (m, 2H), 1,99 (s, 1H), 1,84 (t, $J = 10,6$ Hz, 1H), 1,71-1,64 (m, 1H), 0,82 (d, $J = 6,2$ Hz, 6H). ЖХ-МС $(M+H)^+ = 588,2$.

Пример 30: 1-((S)-7-(4-фторбензил)-2-(пара-толил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-((2R,5R)-5-метил-2-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-ил)этан-1-он (соединение 30)

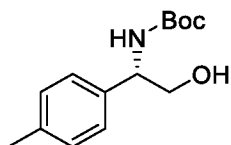


Стадия 1: (S)-2-амино-2-(пара-толил)этан-1-ол



К раствору (S)-амино(4-метилфенил)уксусной кислоты (1,9 г, 11,5 ммоль) в ТГФ (30 мл) по каплям добавляли $LiAlH_4$ (17,5 мл, 17,5 ммоль, 1 М) при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при 70 °С в атмосфере азота. После завершения реакции ее гасили добавлением NaOH (2 М) при 0 °С. Полученную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали ТГФ (2×10 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 (2×30 мл). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором и сушили над Na_2SO_4 . Растворитель концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (800 мг, выход 46 %). ЖХ-МС $(M+H)^+ = 152,2$.

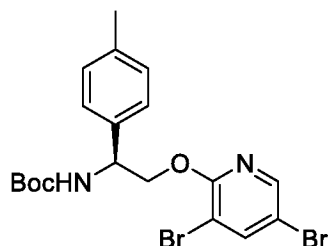
Стадия 2: трет-бутил-(S)-(2-гидрокси-1-(пара-толил)этил)карбамат



К раствору (S)-2-амино-2-(пара-толил)этан-1-ола (800 мг, 5,3 ммоль) и ТЕА (1,4 г, 13,2 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли Boc_2O (1,7 г, 7,9 ммоль) порциями при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Когда реакция была завершена, ее гасили добавлением насыщенного $NaHCO_3$ (20 мл) при комнатной температуре. Полученный раствор экстрагировали CH_2Cl_2 (2×30 мл). Органические фазы объединяли, промывали

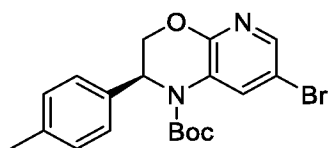
насыщенным соевым раствором и сушили над Na_2SO_4 . Растворитель концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали флэш-хроматографией (ДХМ : MeOH = 10 : 1) с получением указанного в заголовке соединения (850 мг, выход 64 %). ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 252,1$.

Стадия 3: трет-бутил-(S)-(2-((3,5-дибромпиридин-2-ил)окси)-1-(пара-толил)этил)карбамат



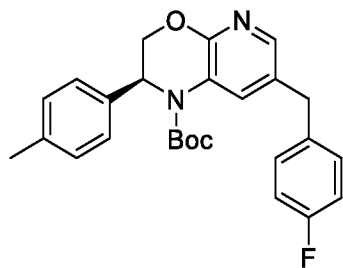
Указанное в заголовке соединение стадии 3 (1,3 г, выход 86 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 29, стадии 1, из трет-бутил-(S)-(2-гидрокси-1-(пара-толил)этил)карбамата и 3,5-дибром-2-фторпиридина. ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 485,0$.

Стадия 4: трет-бутил-(S)-7-бром-2-(пара-толил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



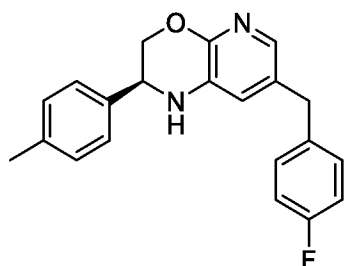
Указанное в заголовке соединение стадии 4 (350 мг, выход 31 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 29, стадии 2, из трет-бутил-(S)-(2-((3,5-дибромпиридин-2-ил)окси)-1-(пара-толил)этил)карбамата. ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 405,2$.

Стадия 5: трет-бутил-(S)-7-(4-фторбензил)-2-(пара-толил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



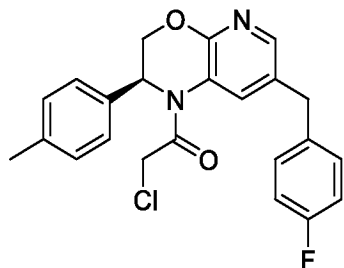
Указанное в заголовке соединение стадии 5 (275 мг, выход 73 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 29, стадии 3, из трет-бутил-(S)-7-бром-2-(пара-толил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата и (4-фторбензил)хлорида цинка (II). ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 435,3$.

Стадия 6: (S)-7-(4-фторбензил)-2-(пара-толил)-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин



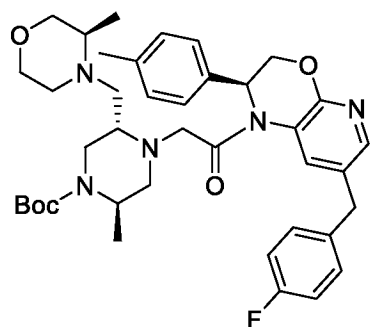
Указанное в заголовке соединение со стадии 6 (180 мг, выход 84 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 29, стадии 4, из трет-бутил-(S)-7-(4-фторбензил)-2-(пара-толил)-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 335,1.

Стадия 7: (S)-2-хлор-1-(7-(4-фторбензил)-2-(пара-толил)-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он



Указанное в заголовке соединение стадии 7 (162 мг, выход 73 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 9, из (S)-7-(4-фторбензил)-2-(пара-толил)-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-b][1,4]оксазина и 2-хлорацетилхлорида. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 411,2.

Стадия 8: трет-бутил(2R,5S)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-2-(пара-толил)-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилат



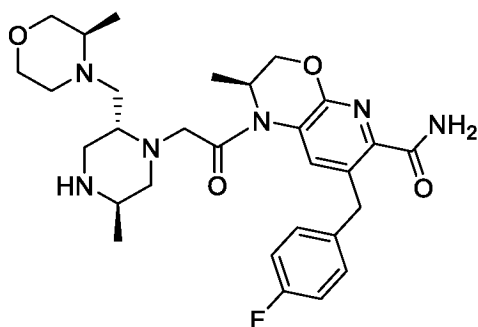
Указанное в заголовке соединение стадии 8 (90 мг, выход 64 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-2-хлор-1-(7-(4-фторбензил)-2-(пара-толил)-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-она и

трет-бутил-(2R,5S)-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 688,4.

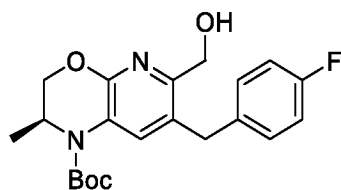
Стадия 9: 1-((S)-7-(4-фторбензил)-2-(пара-толил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-((2R,5R)-5-метил-2-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-ил)этан-1-он (соединение 30)

К раствору трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-2-(пара-толил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино) метил)пиперазин-1-карбоксилата (90 мг, 0,13 ммоль) в ДХМ (3 мл) по каплям добавляли HCl (г) в 1,4-диоксане (0,5 мл, 2 ммоль, 4 М) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. После завершения реакции полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученную смесь разбавляли насыщенным раствором NaHCO₃ (10 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (2 × 15 мл). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором и сушили над Na₂SO₄. Растворитель концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка OBD XBridge Shield RP18, 30 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, ацетонитрил в воде (с 10 ммоль/л NH₄HCO₃ и 0,1 % NH₃·H₂O), градиент от 25 % до 55 % за 8 мин; детектор, УФ 254 нм. Получали указанное в заголовке соединение (29 мг, выход 38 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,24 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,34-7,25 (m, 2H), 7,26 (s, 3H), 7,21-7,10 (m, 2H), 7,08 (s, 2H), 4,76 (s, 1H), 4,37 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 4,28-4,20 (m, 1H), 3,93 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 3,69 (s, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,37 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 3,00 (s, 1H), 2,88 (s, 2H), 2,87-2,78 (m, 1H), 2,64-2,57 (m, 4H), 2,44-2,28 (m, 2H), 2,29-2,07 (m, 2H), 1,99 (s, 1H), 1,84 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 1,71-1,64 (m, 1H), 0,82 (d, J = 6,2 Hz, 6H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 588,2.

Пример 31: (S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-1-(2-((2R,5R)-5-метил-2-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-ил)ацетил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид (соединение 31)

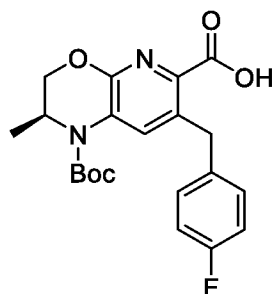


Стадия 1: трет-бутил-(S)-7-(4-фторбензил)-6-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



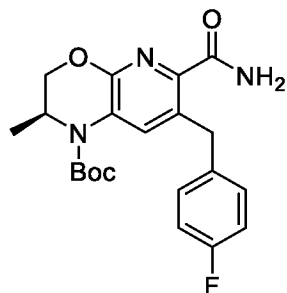
Указанное в заголовке соединение стадии 1 (3 г, выход 90 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 21, стадии 1, из трет-бутил-(S)-6-(ацетоксиметил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 389,2$.

Стадия 2: (S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение стадии 2 (2 г, неочищенное) получали способом, аналогичным описанному в Примере 21, стадии 2, из трет-бутил-(S)-7-(4-фторбензил)-6-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 403,2$.

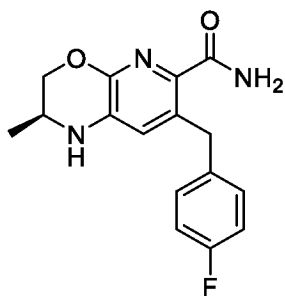
Стадия 3: трет-бутил-(S)-6-карбамоил-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



Реакционную смесь (S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоновой кислоты (430 мг, 1,1 ммоль), NH_4Cl (289 мг, 5,3 ммоль), DIPEA (276 мг, 2,1 ммоль) и HATU (407 мг, 1,1 ммоль) в ДМФА (8 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь обрабатывали водой и экстрагировали EtOAc (30 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией (PE : EtOAc = 2 : 1) с

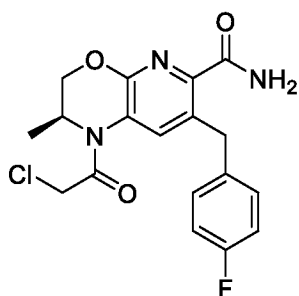
получением указанного в заголовке продукта (340 мг, выход 79 %). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 402,1.

Стадия 4: (S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид



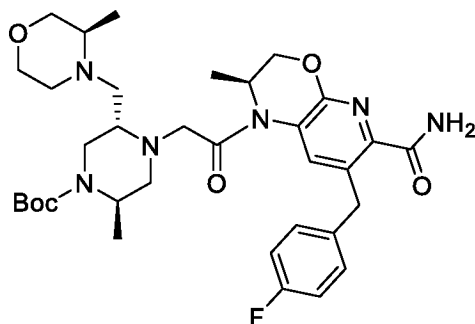
Указанное в заголовке соединение стадии 4 (255 мг, выход 100 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 8, из трет-бутил-(S)-6-карбамоил-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 302,1.

Стадия 5: (S)-1-(2-хлорацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение стадии 5 (200 мг, выход 62 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 9, из (S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамида и 2-хлорацетилхлорида. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 378,1.

Стадия 6: трет-бутил(2R,5S)-4-(2-(((S)-6-карбамоил-(7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилат

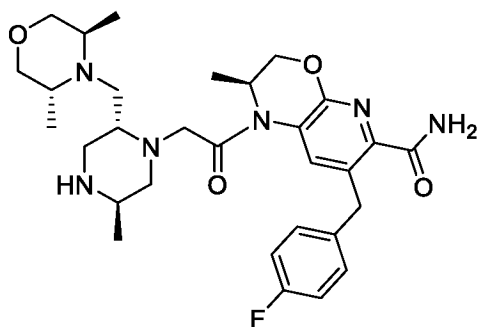


Указанное в заголовке соединение на стадии 6 (150 мг, выход 88 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-1-(2-хлорацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамида и трет-бутил-(2R,5S)-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 655,3.

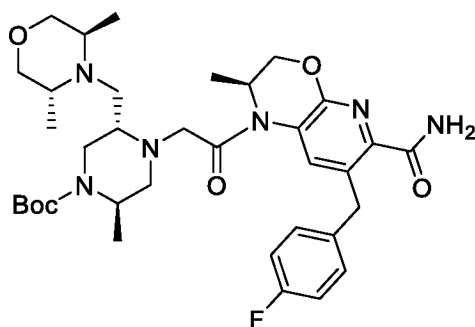
Стадия 7: (S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-1-(2-(((2R,5R)-5-метил-2-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-ил)ацетил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамида (соединение 31)

Соединение 31 в виде соли муравьиной кислоты получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 19, из трет-бутил(2R,5S)-4-(2-((S)-6-карбамоил-(7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилата. Соль нейтрализовали водным NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток дополнительно лиофилизировали с получением соединения 31 (53мг, выход 41 %) в виде свободного основания. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,37 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,30 – 7,17 (m, 2H), 7,08 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 4,79 (s, 1H), 4,39 – 4,26 (m, 4H), 4,07 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 3,55 – 3,45 (m, 3H), 3,30 – 3,17 (m, 1H), 2,97 (t, J = 9,7 Hz, 1H), 2,83 – 2,72 (m, 4H), 2,60 – 2,56 (m, 2H), 2,37 – 2,06 (m, 4H), 1,96 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 1,74 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 1,19 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,86 (d, J = 5,8 Hz, 6H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 555,5.

Пример 32: (S)-1-(2-(((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)ацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамида (соединение 32)



Стадия 1: трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-((S)-6-карбамоил-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат

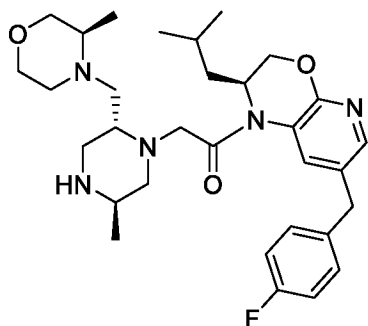


Указанное в заголовке соединение стадии 1 (100 мг, выход 60 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-1-(2-хлорацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамида и трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 669,3.

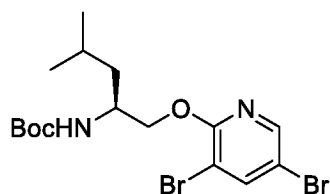
Стадия 2: (S)-1-(2-(((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)ацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид (соединение 32)

Соединение 32 в виде соли муравьиной кислоты получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 19, из трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-(((S)-6-карбамоил-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. Соль нейтрализовали водным NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток дополнительно лиофилизировали с получением соединения 32 (15 мг, выход 17 %) в виде свободного основания. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,32 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,22 (s, 2H), 7,08 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 4,75 (s, 1H), 4,43 – 4,21 (m, 4H), 3,96 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 3,52 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 3,42 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 3,08 (s, 2H), 2,94 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 2,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,71 – 2,55 (m, 5H), 2,30 – 2,18 (m, 2H), 1,96 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 1,24 – 1,18 (m, 4H), 0,87 (d, J = 5,8 Hz, 3H), 0,83 (d, J = 6,0 Hz, 6H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 569,5.

Пример 33: 1-(((S)-7-(4-фторбензил)-2-изобутил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-((2R,5R)-5-метил-2-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-ил)этан-1-он (соединение 33)

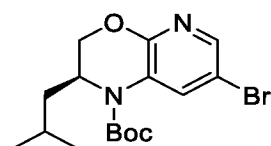


Стадия 1: трет-бутил-(S)-(1-((3,5-дибромпиридин-2-ил)окси)-4-метилпентан-2-ил)карбамат



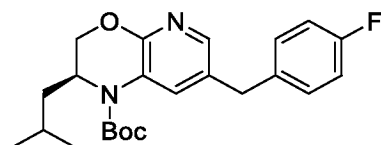
Указанное в заголовке соединение стадии 1 (6 г, выход 83 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 29, стадии 1, из трет-бутил-(S)-(1-гидрокси-4-метилпентан-2-ил)карбамата и 3,5-дибром-2-фторпиридина. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 451,0.

Стадия 2: трет-бутил-(S)-7-бром-2-изобутил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



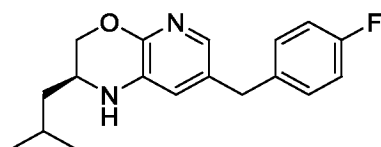
Указанное в заголовке соединение стадии 2 (760 г, выход 15 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 29, стадии 2, из трет-бутил-(S)-(1-((3,5-дибромпиридин-2-ил)окси)-4-метилпентан-2-ил)карбамата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 371,1.

Стадия 3: трет-бутил-(S)-7-(4-фторбензил)-2-изобутил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение стадии 3 (600 мг, выход 69 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 29, стадии 3, из трет-бутил-(S)-7-бром-2-изобутил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата и (4-фторбензил)хлорида цинка (II). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 401,2.

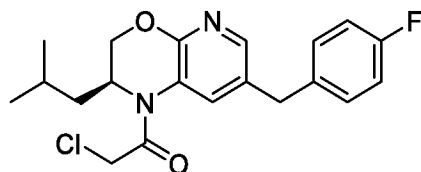
Стадия 4: (S)-7-(4-фторбензил)-2-изобутил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин



Указанное в заголовке соединение со стадии 4 (350 мг, выход 91 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 29, стадии 4, из трет-бутил-(S)-7-(4-

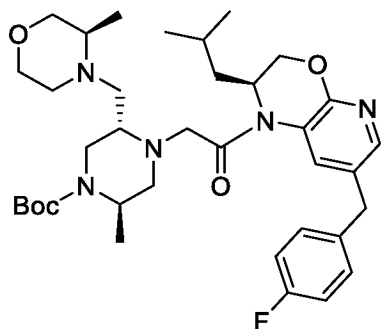
фторбензил)-2-изобутил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 301,1$.

Стадия 5: (S)-2-хлор-1-(7-(4-фторбензил)-2-изобутил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он



Указанное в заголовке соединение стадии 5 (330 мг, выход 90 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 9, из (S)-7-(4-фторбензил)-2-изобутил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазина и 2-хлорацетилхлорида. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 377,1$.

Стадия 6: трет-бутил(2R,5S)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-2-изобутил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилат



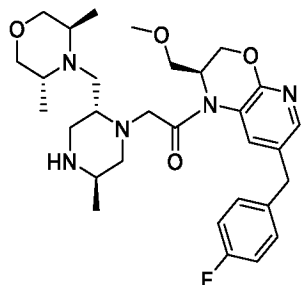
Указанное в заголовке соединение стадии 6 (300 мг, выход 57 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-2-хлор-1-(7-(4-фторбензил)-2-изобутил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-она и трет-бутил-(2R,5S)-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 654,5$.

Стадия 7: 1-((S)-7-(4-фторбензил)-2-изобутил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-((2R,5R)-5-метил-2-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-ил)этан-1-он (соединение 33)

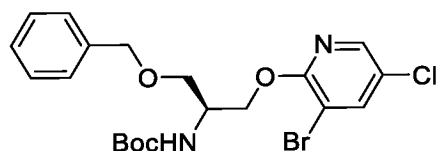
Соединение 33 (13 мг, выход 6 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 29, стадии 7, из трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-2-изобутил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилата. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,09 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,28-1,16 (m, 2H), 7,16-7,04 (m, 2H), 4,65-4,11 (m, 3H), 3,99 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 3,86 (s, 2H), 2,92 (s, 2H), 2,82-2,65 (m, 4H), 2,58-2,49 (m, 2H), 2,36-

2,14 (m, 3H), 2,11-1,87 (m, 3H), 1,66 (s, 3H), 1,28 (d, $J = 34,5$ Hz, 3H), 0,91-0,80 (m, 12H). ЖХ-МС $(M+H)^+ = 554,4$.

Пример 34: 2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)-1-((S)-(7-(4-фторбензил)-2-(метоксиметил)-2,3-дигидро-1H-пиrido[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он (соединение 34)

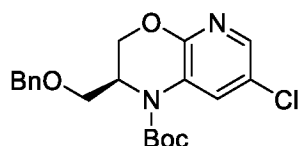


Стадия 1: трет-бутил-(S)-(1-(бензилокси)-3-((3-бром-5-хлорпиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)карбамат



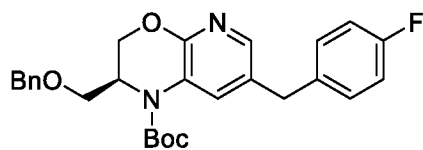
Указанное в заголовке соединение стадии 1 (19,5 г, выход 78 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 29, стадии 1, из трет-бутил-(R)-(1-(бензилокси)-3-гидроксипропан-2-ил)карбамата и 3-бром-5-хлор-2-фторпиридина. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 471,0$.

Стадия 2: трет-бутил-(S)-2-((бензилокси)метил)-7-хлор-2,3-дигидро-1H-пиrido[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



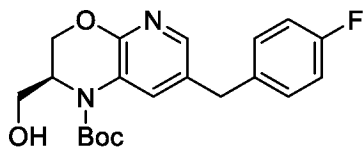
К раствору трет-бутил-(S)-(1-(бензилокси)-3-((3-бром-5-хлорпиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)карбамата (19,5 г, 41,9 ммоль) в диоксане (200 мл) добавляли XantPhos (4,9 г, 8,4 ммоль), Cs_2CO_3 (41,0 г, 125,9 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (3,8 г, 4,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч при 100 °C в атмосфере азота. После завершения реакции реакционную смесь затем гасили добавлением воды (200 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (250 мл $\times$ 2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором и сушили над Na_2SO_4 . Растворитель концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали флэш-хроматографией (PE : EtOAc = 5 : 1) с получением указанного в заголовке соединения (14,3 мг, выход 82 %). ЖХ-МС $(M+H)^+ = 391,1$.

Стадия 3: трет-бутил-(S)-2-((бензилокси)метил)-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



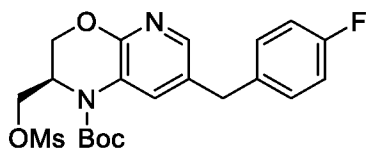
К раствору трет-бутил-(S)-2-((бензилокси)метил)-7-хлор-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата (14,3 г, 36,6 ммоль), [1,3-бис[2,6-бис(пропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1H-имидазол-2-ил]дихлор(3-хлорпиридин-1-иум-1-ил)палладия (1,2 г, 1,8 ммоль) и LiBr (9,5 г, 109,7 ммоль) в ТГФ (200 мл) и NMP (300 мл) добавляли хлор[(4-фторфенил)метил]цинк (15,4 г, 73,2 ммоль) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. После завершения реакции ее гасили добавлением 2,5 % масс./масс. лимонной кислоты (600 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (600 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором и сушили над Na₂SO₄. Растворитель концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали флэш-хроматографией (PE : EtOAc = 1 : 1) с получением указанного в заголовке соединения (15 мг, выход 74 %). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 465,2.

Стадия 4: трет-бутил-(S)-7-(4-фторбензил)-2-(гидроксиметил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



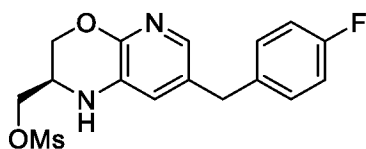
К раствору трет-бутил-(S)-2-((бензилокси)метил)-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата (15 г, 32,3 ммоль) в MeOH (150 мл) и AcOH (30 мл) добавляли Pd/C (8,6 г, 8,0 ммоль, 10 %). Полученную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода. После завершения реакции смесь фильтровали через слой целита и концентрировали при пониженном давлении. Остаток доводили до pH 8 с помощью насыщенного раствора NaHCO₃. Полученную смесь экстрагировали CH₂Cl₂ (200 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором и сушили над Na₂SO₄. Растворитель концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя (ДХМ : MeOH = 10 : 1) с получением указанного в заголовке соединения (11,0 г, выход 90 %). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 375,1.

Стадия 5: трет-бутил-(R)-7-(4-фторбензил)-2-(((метилсульфонил)окси)метил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



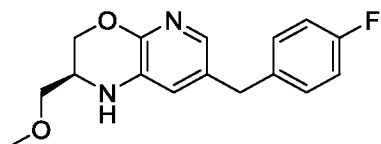
К раствору трет-бутил-(S)-7-(4-фторбензил)-2-(гидроксиметил)-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-1-карбоксилата (2,5 г, 6,7 ммоль) и ТЕА (1,3 г, 13,3 ммоль) в ДХМ (40 мл) добавляли MsCl (1,2 г, 10,0 ммоль) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. После завершения реакции полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией (РЕ : EtOAc = 4 : 1) с получением указанного в заголовке соединения (3 г, выход 92 %). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 453,0.

Стадия 6: (R)-(7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-2-ил)метилметансульфонат



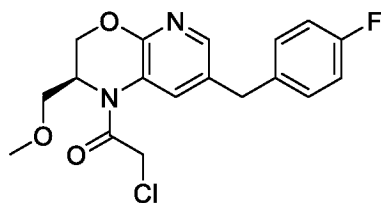
Указанное в заголовке соединение со стадии 6 (2 г, выход 85 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 29, стадии 4, из трет-бутил-(R)-7-(4-фторбензил)-2-(((метилсульфонил)окси)метил)-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 353,1.

Стадия 7: (S)-7-(4-фторбензил)-2-(метоксиметил)-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин



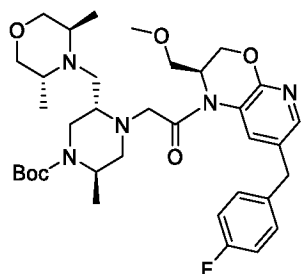
К раствору (R)-(7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-2-ил) метилметансульфоната (280 мг, 0,8 ммоль) и NaOMe (430 мг, 7,9 ммоль) в MeOH (15 мл) перемешивали в течение 16 ч при 80 °С в атмосфере азота. После завершения реакции полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Смесь разбавили водой (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором и сушили над Na₂SO₄. Растворитель концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали флэш-хроматографией (ДХМ : EtOAc = 2 : 3) с получением указанного в заголовке соединения (170 мг, выход 74 %). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 289,1.

Стадия 8: (S)-2-хлор-1-(7-(4-фторбензил)-2-(метоксиметил)-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он



Указанное в заголовке соединение стадии 8 (110 мг, выход 81 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 9, из (S)-7-(4-фторбензил)-2-(метоксиметил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазина и 2-хлорацетилхлорида. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 365,0.

Стадия 9: трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-2-(метоксиметил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат

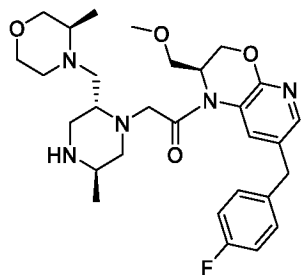


Указанное в заголовке соединение стадии 9 (42 мг, выход 45 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-2-хлор-1-(7-(4-фторбензил)-2-(метоксиметил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-она и трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 656,4.

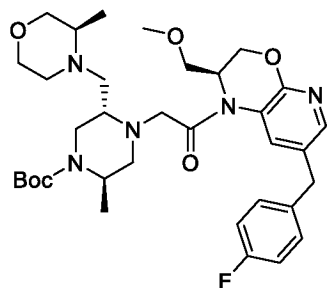
Стадия 10: 2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)-1-((S)-7-(4-фторбензил)-2-(метоксиметил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он (соединение 34)

Соединение 34 (30 мг, 85 % выхода) получали способом, аналогичным описанному в Примере 29, стадии 7, из трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-2-(метоксиметил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,27 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,30-7,18 (m, 2H), 7,18-7,05 (m, 2H), 4,88 (s, 1H), 4,50 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,20 (d, J = 11,4, 2,7 Hz, 1H), 4,08 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,53-3,43 (m, 2H), 3,41-3,32 (m, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,21-3,09 (m, 2H), 3,06-2,96 (m, 1H), 2,87-2,62 (m, 4H), 2,59-2,50 (m, 2H), 2,46-2,39 (m, 1H), 2,30-2,17 (m, 1H), 2,17-2,04 (m, 1H), 2,01-1,88 (m, 1H), 0,91-0,79 (m, 9H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 556,3.

Пример 35: 1-((S)-7-(4-фторбензил)-2-(метоксиметил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-((2R,5R)-5-метил-2-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-ил)этан-1-он (соединение 35)



Стадия 1: трет-бутил(2R,5S)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-2-(метоксиметил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилат

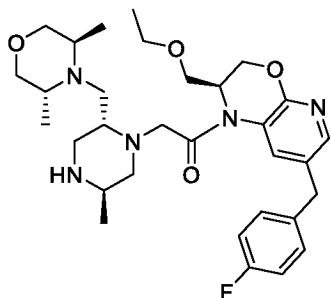


Указанное в заголовке соединение стадии 1 (115 мг, выход 59 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-2-хлор-1-(7-(4-фторбензил)-2-(метоксиметил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-она и трет-бутил-(2R,5S)-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 642,5.

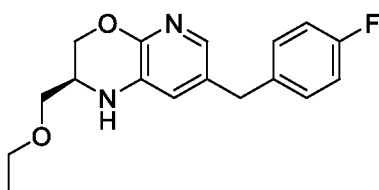
Стадия 2: 1-((S)-7-(4-фторбензил)-2-(метоксиметил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-((2R,5R)-5-метил-2-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-ил)этан-1-он (соединение 35)

Соединение 35 (57 мг, выход 59 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 29, стадии 7, из трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-2-(метоксиметил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилата. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 8,48 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,23-7,10 (m, 2H), 7,06-6,92 (m, 2H), 5,11 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,66-4,53 (m, 2H), 4,23 (dd, J = 11,3, 2,8 Hz, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,76-3,51 (m, 3H), 3,51-3,29 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,27-3,09 (m, 2H), 3,09-2,88 (m, 2H), 2,87-2,74 (m, 2H), 2,78-2,65 (m, 1H), 2,62-2,54 (m, 1H), 2,53 (s, 2H), 2,39-2,28 (m, 1H), 2,23-2,02 (m, 2H), 1,96-1,85 (m, 1H), 1,02 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,96 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 542,3.

Пример 36: 2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)-1-((S)-2-2-(этоксиметил)-(7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он (соединение 36)

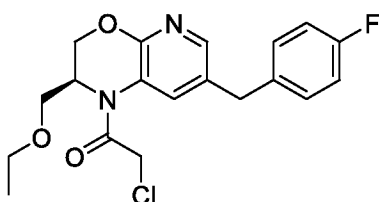


Стадия 1: (S)-2-(этоксиметил)-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин



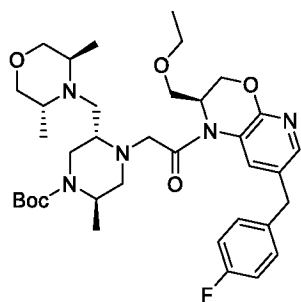
Указанное в заголовке соединение стадии 1 (140 мг, выход 66 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 34, стадии 7, из (R)-(7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-2-ил)метилметансульфоната и этоксида натрия. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 303,3.

Стадия 2: (S)-2-хлор-1-(2-(этоксиметил)-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он



Указанное в заголовке соединение стадии 2 (95 мг, выход 54 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 9, из (S)-2-(этоксиметил)-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазина и 2-хлорацетилхлорида. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 379,1.

Стадия 3: трет-бутил(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-2-(этоксиметил)-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат

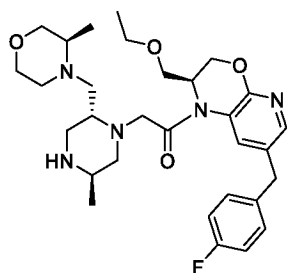


Указанное в заголовке соединение стадии 3 (155 мг, выход 77 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-2-хлор-1-(2-(этоксиметил)-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-она и трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 670,4.

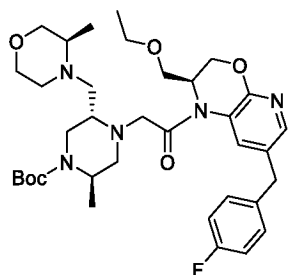
Стадия 4: 2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)-1-((S)-2-(2-(этоксиметил)-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он (соединение 36)

Соединение 36 (21 мг, выход 15 %) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере 29, на стадии 7 из трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-2-(этоксиметил)-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 8,50 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,21-7,11 (m, 2H), 6,98 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 5,09 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 4,24 (d, J = 11,4, 2,8 Hz, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,63 (d, J = 10,9, 3,0 Hz, 2H), 3,56-3,46 (m, 1H), 3,51-3,37 (m, 3H), 3,42-3,26 (m, 2H), 3,21 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 3,12 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 2,98-2,87 (m, 1H), 2,86-2,77 (m, 3H), 2,72 (d, J = 11,5, 2,9 Hz, 1H), 2,58-2,41 (m, 2H), 2,18-2,00 (m, 2H), 1,14 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,02 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 0,96 (d, J = 6,4 Hz, 6H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 570,5.

Пример 37: 1-((S)-2-(этоксиметил)-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-((2R,5R)-5-метил-2-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-ил)этан-1-он (соединение 37)



Стадия 1: трет-бутил(2R,5S)-4-(2-((S)-2-(этоксиметил)-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилат

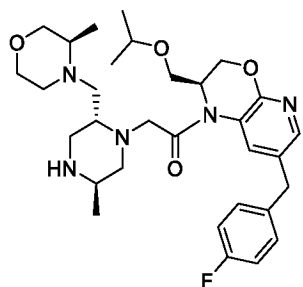


Указанное в заголовке соединение стадии 1 (150 мг, выход 85 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-2-хлор-1-(2-(этоксиметил)-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-она и трет-бутил-(2R,5S)-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 656,4.

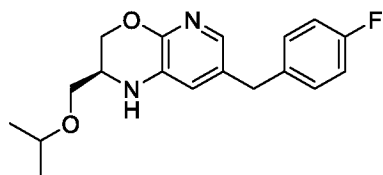
Стадия 2: 1-((S)-2-(этоксиметил)-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-((2R,5R)-5-метил-2-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-ил)этан-1-он (соединение 37)

Соединение 37 (40 мг, выход 47 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 29, стадии 7, из трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-((S)-2-(этоксиметил)-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилата. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,27 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,29-7,17 (m, 2H), 7,17-7,02 (m, 2H), 4,79 (s, 1H), 4,48 (dd, J = 11,5, 1,3 Hz, 1H), 4,27-4,10 (m, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,60-3,47 (m, 2H), 3,44-3,17 (m, 7H), 3,07-2,92 (m, 2H), 2,86-2,56 (m, 5H), 2,44-2,25 (m, 2H), 2,22-2,16 (m, 1H), 2,15-2,03 (m, 1H), 1,87-1,77 (m, 1H), 1,02 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,93 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 0,81 (s, 3H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 556,3.

Пример 38: 1-((S)-7-(4-фторбензил)-2-(изопропоксиметил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-((2R,5R)-5-метил-2-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-ил)этан-1-он (соединение 38)

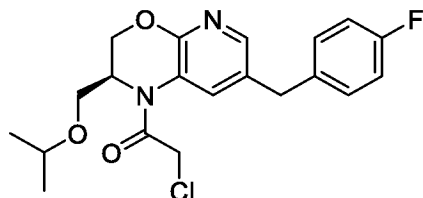


Стадия 1: (S)-7-(4-фторбензил)-2-(изопропоксиметил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин



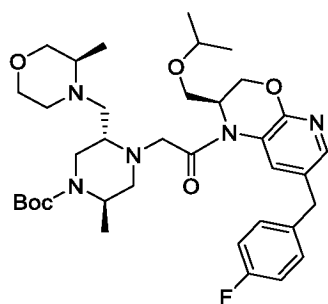
Указанное в заголовке соединение стадии 1 (240 мг, выход 87 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 34, стадии 7, из (R)-(7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-2-ил)метилметансульфоната и изопропоксида натрия. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 317,1.

Стадия 2: (S)-2-хлор-1-(7-(4-фторбензил)-(2-(изопропоксиметил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он



Указанное в заголовке соединение стадии 2 (225 мг, выход 90 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 9, из (S)-7-(4-фторбензил)-2-(изопропоксиметил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазина и 2-хлорацетилхлорида. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 393,0.

Стадия 3: трет-бутил(2R,5S)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-2-(изопропоксиметил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилат

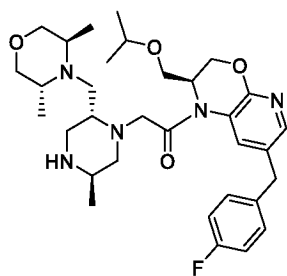


Указанное в заголовке соединение стадии 3 (150 мг, выход 86 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-2-хлор-1-(7-(4-фторбензил)-2-(изопропоксиметил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-она и трет-бутил-(2R,5S)-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 670,4.

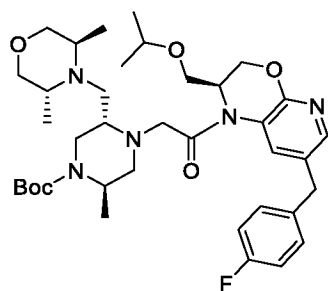
Стадия 4: 1-((S)-7-(4-фторбензил)-2-(изопропоксиметил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-((2R,5R)-5-метил-2-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-ил)этан-1-он (соединение 38)

Соединение 38 (63 мг, выход 73 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 29, стадии 7, из трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-2-(изопропоксиметил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилата. ^1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 8,50 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,20-7,09 (m, 2H), 7,04-6,91 (m, 2H), 4,99-4,93 (m, 1H), 4,66-4,52 (m, 2H), 4,23 (d, $J = 11,3, 2,9$ Hz, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,74-3,34 (m, 6H), 3,26-3,01 (m, 2H), 3,00-2,88 (m, 1H), 2,87-2,67 (m, 3H), 2,62-2,50 (m, 2H), 2,33 (s, 1H), 2,25-2,03 (m, 2H), 2,01 (s, 1H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,09 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H), 1,06-0,99 (m, 6H), 0,96 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H). ЖХ-МС ($M+H$) $^+ = 570,3$.

Пример 39: 2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)-1-((S)-7-(4-фторбензил)-2-(изопропоксиметил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он (соединение 39)



Стадия 1: трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-2-(изопропоксиметил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат

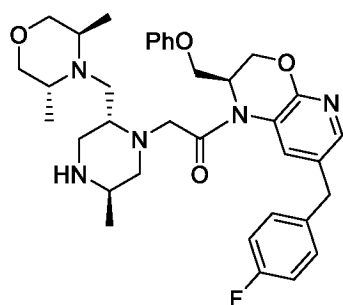


Указанное в заголовке соединение стадии 1 (150 мг, выход 86 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-2-хлор-1-(7-(4-фторбензил)-2-(изопропоксиметил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-она и трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС ($M+H$) $^+ = 684,4$.

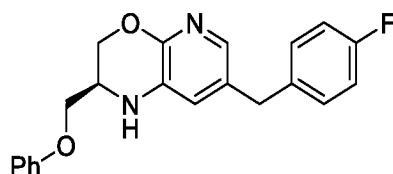
Стадия 2: 2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)-1-((S)-(7-(4-фторбензил)-2-(изопропоксиметил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он (соединение 39)

Соединение 39 (60 мг, выход 72 %) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере 29, стадии 7, из трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-2-(изопропоксиметил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 8,51 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,20-7,09 (m, 2H), 7,03-6,91 (m, 2H), 5,05-4,96 (m, 1H), 4,65-4,47 (m, 2H), 4,27-4,19 (m, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,68-3,57 (m, 2H), 3,55-3,36 (m, 3H), 3,36-3,26 (m, 2H), 3,22 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 3,10 (d, $J = 13,7$ Hz, 1H), 2,98-2,87 (m, 1H), 2,85-2,66 (m, 3H), 2,57-2,44 (m, 2H), 2,16-2,02 (m, 2H), 1,10 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H), 1,05-0,99 (m, 6H), 0,96 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H). ЖХ-МС ($M+H$) $^+ = 584,3$.

Пример 40: 2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)-1-((S)-(7-(4-фторбензил)-2-(феноксиметил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он (соединение 40)

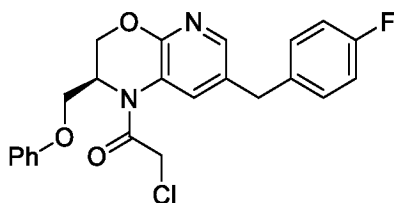


Стадия 1: (S)-7-(4-фторбензил)-2-(феноксиметил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин



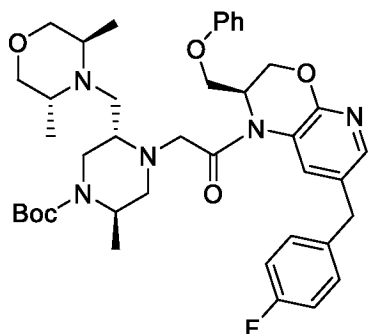
Указанное в заголовке соединение стадии 1 (240 мг, выход 80 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 34, стадии 7, из (R)-(7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-2-ил)метилметансульфоната и фенолата натрия. ЖХ-МС ($M+H$) $^+ = 351,0$.

Стадия 2: (S)-2-хлор-1-(7-(4-фторбензил)-(2-(феноксиметил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он



Указанное в заголовке соединение стадии 2 (160 мг, выход 80 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 9, из (S)-7-(4-фторбензил)-2-(феноксиметил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазина и 2-хлорацетилхлорида. ЖХ-МС (М+Н)⁺ = 427,2.

Стадия 3: трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-2-(феноксиметил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат

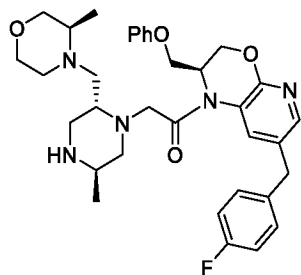


Указанное в заголовке соединение стадии 3 (100 мг, выход 46 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-2-хлор-1-(7-(4-фторбензил)-2-(феноксиметил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-она и трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (М+Н)⁺ = 718,5.

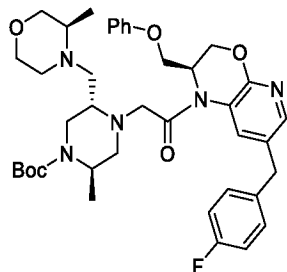
Стадия 4: 2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)-1-((S)-7-(4-фторбензил)-2-(феноксиметил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он (соединение 40)

Соединение 40 (48 мг, выход 56 %) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере 29, стадии 7, из трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-2-(феноксиметил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 8,47 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,30-7,19 (m, 2H), 7,19-7,09 (m, 2H), 7,03-6,91 (m, 3H), 6,85-6,76 (m, 2H), 5,41 (s, 1H), 4,78-4,61 (m, 2H), 4,38-4,30 (m, 1H), 4,13-3,95 (m, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,65-3,55 (m, 2H), 3,34-3,23 (m, 2H), 3,23-3,10 (m, 2H), 2,97-2,85 (m, 1H), 2,76 (s, 4H), 2,57-2,43 (m, 2H), 2,17-2,01 (m, 2H), 1,01 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 0,89 (d, J = 6,4 Hz, 6H). ЖХ-МС (М+Н)⁺ = 618,5.

Пример 41: 1-((S)-7-(4-фторбензил)-2-(феноксиметил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-((2R,5R)-5-метил-2-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-ил)этан-1-он (соединение 41)



Стадия 1: трет-бутил(2R,5S)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-2-(феноксиметил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилат

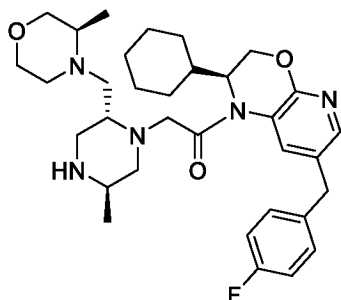


Указанное в заголовке соединение стадии 1 (97 мг, выход 46 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-2-хлор-1-(7-(4-фторбензил)-2-(феноксиметил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-она и трет-бутил-(2R,5S)-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 704,5.

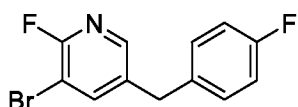
Стадия 2: 1-((S)-7-(4-фторбензил)-2-(феноксиметил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-((2R,5R)-5-метил-2-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-ил)этан-1-он (соединение 41)

Соединение 41 (45 мг, выход 49 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 29, стадии 7, из трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-2-(феноксиметил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилата. ¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 8,47 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,30-7,19 (m, 2H), 7,19-7,09 (m, 2H), 7,03-6,91 (m, 3H), 6,87-6,75 (m, 2H), 5,41 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,74 (dd, J = 11,5, 1,5 Hz, 2H), 4,38-4,30 (m, 1H), 4,11-3,92 (m, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,73-3,63 (m, 1H), 3,63-3,48 (m, 2H), 3,21-3,09 (m, 2H), 3,06-2,86 (m, 2H), 2,82-2,68 (m, 3H), 2,56 (t, J = 10,9 Hz, 1H), 2,48 (s, 1H), 2,29 (s, 1H), 2,20-1,98 (m, 3H), 1,96-1,84 (m, 1H), 1,01 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,86 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 604,4.

Пример 42: 1-((S)-2-циклогексил-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1Н-пиrido[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-((2R,5R)-5-метил-2-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-ил)этан-1-он (соединение 42)

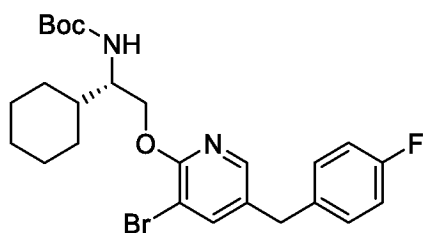


Стадия 1: 3-бром-2-фтор-5-(4-фторбензил)пиридин



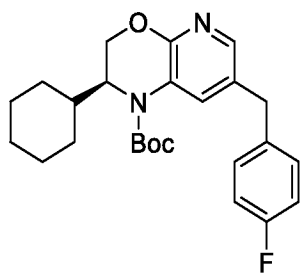
К раствору 3,5-дибром-2-фторпиридина (9,5 г, 37,2 ммоль), XantPhos (650 мг, 1,1 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (70 мг, 0,07 ммоль) в ТГФ (75 мл) по каплям добавляли хлор[(4-фторфенил)метил]цинк (74,6 мл, 37,3 ммоль, 0,5 М раствор в ТГФ) в течение 5 минут при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 6 ч при 40 °С в атмосфере азота. После завершения реакции полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали флэш-хроматографией (РЕ : EtOAc = 20 : 1) с получением указанного в заголовке соединения (2,8 г, выход 31 %). ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 284,0$.

Стадия 2: трет-бутил-(S)-(2-((3-бром-5-(4-фторбензил)пиридин-2-ил)окси)-1-циклогексилэтил)карбамат



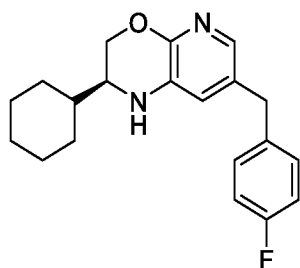
Указанное в заголовке соединение стадии 2 (270 мг, выход 63 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 29, стадии 1, из 3-бром-2-фтор-5-(4-фторбензил)пиридина и трет-бутил-(S)-(1-циклогексил-2-гидроксиэтил)карбамата. ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 507,1$.

Стадия 3: трет-бутил-(S)-2-бензил-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1Н-пиrido[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



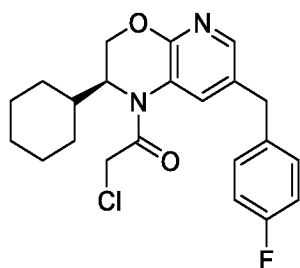
Указанное в заголовке соединение стадии 3 (195 мг, выход 86 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 34 стадии 2, из трет-бутил-(S)-(2-((3-бром-5-(4-фторбензил)пиридин-2-ил)окси)-1-циклогексилэтил)карбамата. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 427,3$.

Стадия 4: (S)-2-циклогексил-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин



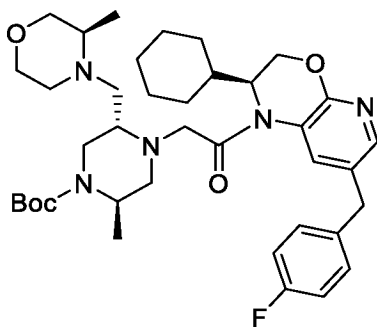
Указанное в заголовке соединение со стадии 4 (130 мг, выход 89 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 29, стадии 4, из трет-бутил-(S)-2-циклогексил-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 327,1$.

Стадия 5: (S)-2-хлор-1-(2-циклогексил-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он



Указанное в заголовке соединение стадии 5 (105 мг, выход 88 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 9, из (S)-2-циклогексил-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазина и 2-хлорацетилхлорида. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 403,2$.

Стадия 6: трет-бутил(2R,5S)-4-(2-((S)-2-циклогексил-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилат

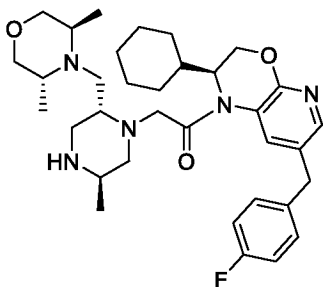


Указанное в заголовке соединение стадии 6 (40 мг, выход 30 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-2-хлор-1-(2-циклогексил-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-она и трет-бутил-(2R,5S)-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 680,5.

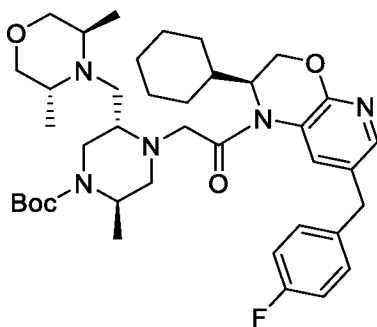
Стадия 7: 1-((S)-2-циклогексил-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-((2R,5R)-5-метил-2-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-ил)этан-1-он (соединение 42)

Соединение 42 (12 мг, выход 24 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 29, стадии 7, из трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-((S)-2-(циклогексил)-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилата. ¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 8,26 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,18-7,08 (m, 2H), 7,04-6,92 (m, 2H), 4,67 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 4,53-4,30 (m, 2H), 4,17 (dd, J = 11,3, 2,7 Hz, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,74-3,45 (m, 3H), 3,19 (s, 1H), 3,04 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 2,89-2,65 (m, 4H), 2,53 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,15 (s, 2H), 2,02-1,89 (m, 3H), 1,79-1,70 (m, 1H), 1,39 (s, 1H), 1,26-0,63 (m, 12H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 580,5.

Пример 43: 1-((S)-2-циклогексил-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-((2R,5R)-2-((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)этан-1-он (соединение 43)



Стадия 1: трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-((S)-2-циклогексил-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат

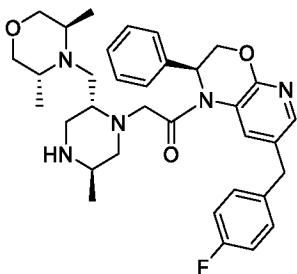


Указанное в заголовке соединение стадии 1 (61 мг, выход 41 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-2-хлор-1-(2-циклогексил-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-она и трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 694,4.

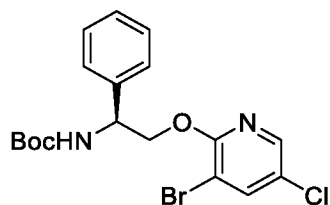
Стадия 2: 1-((S)-2-циклогексил-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)этан-1-он (соединение 43)

Соединение 43 (15 мг, выход 27 %) в виде соли муравьиной кислоты получали способом, аналогичным описанному в Примере 29, стадии 7, из трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-((S)-2-циклогексил-7-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 8,26 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,14 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 6,98 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 4,68 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,22-4,12 (m, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,62 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 3,36-3,21 (m, 3H), 3,13-2,96 (m, 1H), 2,80 (s, 4H), 2,69 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 2,47 (d, J = 10,1 Hz, 2H), 2,25-1,92 (m, 4H), 1,77-1,53 (m, 3H), 1,49-1,36 (m, 1H), 1,15-1,11 (m, 2H), 1,06-0,86 (m, 13H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 594,3.

Пример 44: 2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)-1-((S)-(7-(4-фторбензил)-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он (соединение 44)

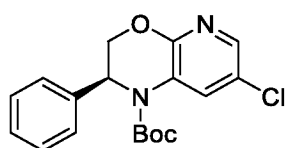


Стадия 1: трет-бутил-(S)-(2-((3-бром-5-хлорпиридин-2-ил)окси)-1-фенилэтил)карбамат



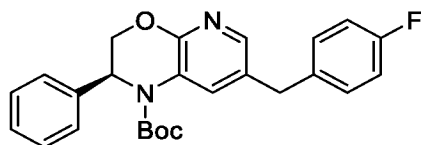
Указанное в заголовке соединение стадии 1 (2,1 г, выход 38 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 34, стадии 1, из трет-бутил-(S)-(2-гидрокси-1-фенилэтил)карбамата и 3-бром-5-хлор-2-фторпиридина. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 427,0.

Стадия 2: трет-бутил-(S)-7-хлор-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



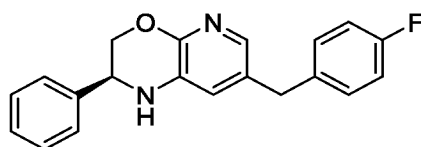
Указанное в заголовке соединение стадии 2 (1,5 г, выход 88 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 34, стадии 2, из трет-бутил-(S)-(2-((3-бром-5-хлорпиридин-2-ил)окси)-1-фенилэтил)карбамата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 347,1.

Стадия 3: трет-бутил-(S)-7-(4-фторбензил)-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



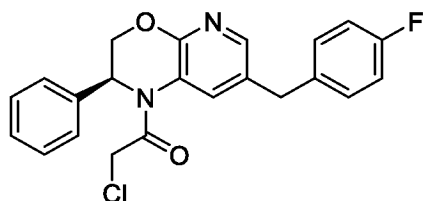
Указанное в заголовке соединение стадии 3 (750 мг, выход 41 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 34, стадии 3, из трет-бутил-(S)-7-хлор-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 421,1.

Стадия 4: (S)-7-(4-фторбензил)-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин



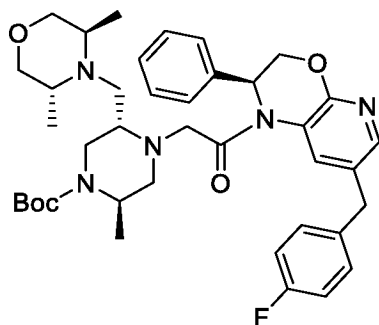
Указанное в заголовке соединение со стадии 4 (550 мг, выход 96 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 29, стадии 4, из трет-бутил-(S)-7-(4-фторбензил)-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 321,1.

Стадия 5: (S)-2-хлор-1-(7-(4-фторбензил)-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он



Указанное в заголовке соединение стадии 5 (350 мг, выход 51 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 9, из (S)-7-(4-фторбензил)-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазина и 2-хлорацетилхлорида. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 397,1$.

Стадия 6: трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



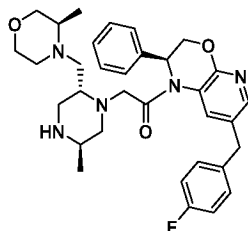
Указанное в заголовке соединение стадии 6 (150 мг, выход 57 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-2-хлор-1-(7-(4-фторбензил)-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-она и трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 688,4$.

Стадия 7: 2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)-1-((S)-7-(4-фторбензил)-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он (соединение 44)

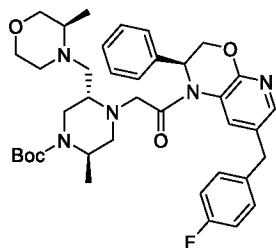
Соединение 44 (51 мг, выход 66 %) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере 29, стадии 7, из трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,62 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,39-7,27 (m, 3H), 7,24-7,11 (m, 4H), 7,08-6,94 (m, 2H), 6,01 (s, 1H), 4,86 (d, $J = 11,7, 1,9$ Hz, 1H), 4,57-4,47 (m, 1H), 4,29 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,55 (dd, $J = 11,0, 2,9$ Hz, 2H), 3,31 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,25-3,14 (m, 3H), 2,96 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 2,82 (dd, $J = 11,9, 2,9$ Hz, 1H), 2,74-2,65 (m,

1H), 2,69-2,63 (m, 3H), 2,63-2,44 (m, 2H), 2,37 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 2,07-1,95 (m, 1H), 1,18 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,78 (d, J = 6,3 Hz, 6H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 588,3.

Пример 45: 1-((S)-7-(4-фторбензил)-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-((2R,5R)-5-метил-2-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-ил)этан-1-он (соединение 45)



Стадия 1: трет-бутил(2R,5S)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилат

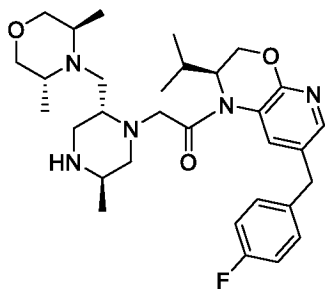


Указанное в заголовке соединение стадии 1 (150 мг, выход 58 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-2-хлор-1-(7-(4-фторбензил)-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-она и трет-бутил-(2R,5S)-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 674,4.

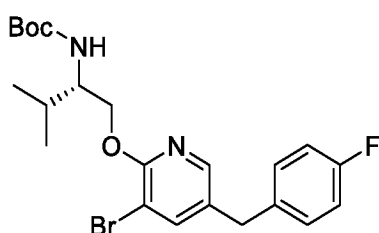
Стадия 2: 1-((S)-7-(4-фторбензил)-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-((2R,5R)-5-метил-2-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-ил)этан-1-он (соединение 45)

Соединение 45 (44мг, выход 49 %) в виде свободного основания получали способом, аналогичным описанному в Примере 29, стадии 7, из трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилата. ¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 8,63 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,35-7,11 (m, 7H), 7,06-6,95 (m, 2H), 6,23 (s, 1H), 4,94 (d, J = 11,5, 1,9 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 11,6, 3,0 Hz, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,60 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,54-3,47 (m, 1H), 3,51-3,42 (m, 1H), 3,18-3,10 (m, 1H), 3,08-2,99 (m, 1H), 2,98 (dd, J = 11,4, 2,3 Hz, 1H), 2,89-2,76 (m, 2H), 2,76-2,67 (m, 2H), 2,55 (t, J = 10,9 Hz, 1H), 2,50 (s, 1H), 2,22-2,17 (m, 1H), 2,09 (t, J = 10,9 Hz, 1H), 2,01-1,91 (m, 1H), 1,83 (dd, J = 13,4, 3,1 Hz, 1H), 1,04 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 0,58 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 574,3.

Пример 46: 2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)-1-((S)-(7-(4-фторбензил)-2-изопропил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он (соединение 46)

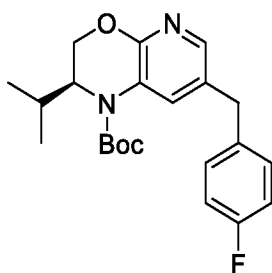


Стадия 1: трет-бутил-(S)-(1-((3-бром-5-(4-фторбензил)пиридин-2-ил)окси)-3-метилбутан-2-ил)карбамат



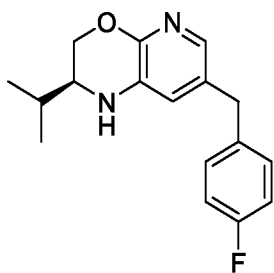
Указанное в заголовке соединение стадии 1 (2,4 г, выход 75 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 29 стадии 1, из 3-бром-2-фтор-5-(4-фторбензил)пиридина и трет-бутил-(S)-(1-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)карбамата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 467,1.

Стадия 2: трет-бутил-(S)-7-(4-фторбензил)-2-изопропил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение стадии 2 (370 мг, выход 95 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 34 стадии 2, из трет-бутил-(S)-(1-((3-бром-5-(4-фторбензил)пиридин-2-ил)окси)-3-метилбутан-2-ил)карбамата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 387,2.

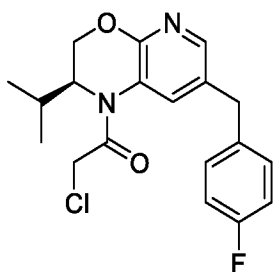
Стадия 3: (S)-7-(4-фторбензил)-2-изопропил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин



Указанное в заголовке соединение со стадии 3 (240 мг, выход 92 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 29, стадии 4, из трет-бутил-(S)-7-(4-фторбензил)-2-изопропил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата.

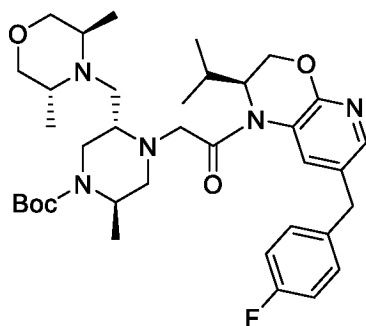
ЖХ-МС $(M+H)^+ = 287,1$.

Стадия 4: (S)-2-хлор-1-(7-(4-фторбензил)-2-изопропил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он



Указанное в заголовке соединение стадии 4 (250 мг, выход 83 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 9, из (S)-7-(4-фторбензил)-2-изопропил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазина и 2-хлорацетилхлорида. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 363,1$.

Стадия 5: трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-2-изопропил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат

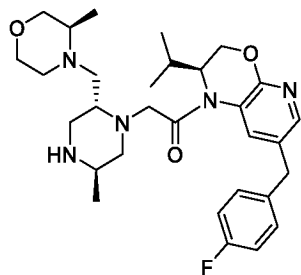


Указанное в заголовке соединение стадии 5 (95 мг, выход 45 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-2-хлор-1-(7-(4-фторбензил)-2-изопропил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-она и трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 654,3$.

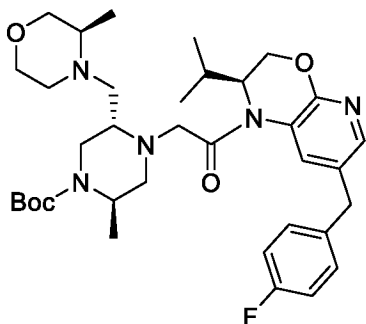
Стадия 6: 2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)-1-((S)-(7-(4-фторбензил)-2-изопропил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он (соединение 46)

Соединение 46 (30 мг, выход 31 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 29, стадии 7, из трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-2-изопропил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 8,26 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,19-7,08 (m, 2H), 7,03-6,92 (m, 2H), 4,66 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,25-4,15 (m, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,66-3,57 (m, 2H), 3,33-3,27 (m, 2H), 3,21 (s, 1H), 2,78 (s, 4H), 2,72-2,62 (m, 1H), 2,58-2,24 (m, 2H), 2,15-2,02 (m, 1H), 2,02-1,89 (m, 4H), 1,06 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,03-0,84 (m, 12H). ЖХ-МС ($M+H$) $^+ = 554,4$.

Пример 47: 1-((S)-7-(4-фторбензил)-2-изопропил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-((2R,5R)-5-метил-2-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-ил)этан-1-он (соединение 47)



Стадия 1: трет-бутил(2R,5S)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-2-изопропил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилат

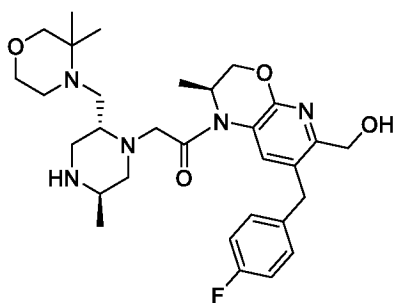


Указанное в заголовке соединение стадии 1 (95 мг, выход 45 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-2-хлор-1-(7-(4-фторбензил)-2-изопропил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-она и трет-бутил-(2R,5S)-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС ($M+H$) $^+ = 640,3$.

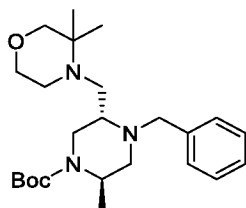
Стадия 2: 1-((S)-7-(4-фторбензил)-2-изопропил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-((2R,5R)-5-метил-2-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-ил)этан-1-он (соединение 47)

Соединение 47 (36 мг, выход 44 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 29, стадии 7, из трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-2-изопропил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилата. ^1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 8,26 (s, 1H), 7,87-7,80 (m, 1H), 7,19-7,08 (m, 2H), 7,05-6,92 (m, 2H), 4,65 (dd, $J = 11,4, 1,4$ Hz, 1H), 4,59-4,28 (m, 2H), 4,27-4,16 (m, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,75-3,49 (m, 3H), 3,26-2,96 (m, 3H), 2,90-2,63 (m, 4H), 2,60-2,40 (m, 2H), 2,33 (s, 1H), 2,15 (s, 1H), 2,05-1,76 (m, 4H), 1,02 (dd, $J = 19,5, 6,4$ Hz, 6H), 0,90 (s, 6H). ЖХ-МС ($M+H$) $^+ = 540,5$.

Пример 48: 2-((2R,5R)-2-((3,3-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)-1-((S)-7-(4-фторбензил)-6-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он (соединение 48)

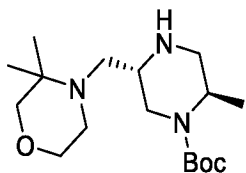


Стадия 1: трет-бутил-(2R,5S)-4-бензил-5-((3,3-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



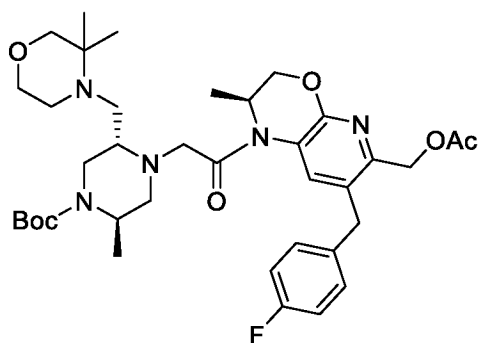
Указанное в заголовке соединение стадии 1 (500 мг, выход 81 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 16, из 3,3-диметилморфолина и трет-бутил-(2R,5R)-4-бензил-5-(хлорметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС ($M+H$) $^+ = 418,4$.

Стадия 2: трет-бутил-(2R,5S)-5-((3,3-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



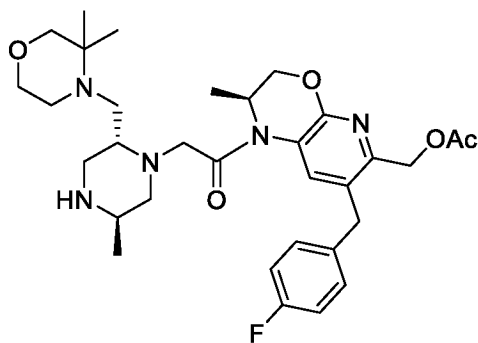
Указанное в заголовке соединение стадии 2 (350 мг, неочищенное) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 17, из трет-бутил-(2R,5S)-4-бензил-5-((3,3-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 328,3$.

Стадия 3: трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-((S)-6-(ацетоксиметил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-((3,3-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение стадии 3 (550 мг, выход 59 % за 2 стадии) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-1-(2-(2-хлорацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)метилацетата и трет-бутил-(2R,5S)-5-((3,3-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 698,4$.

Стадия 4: ((S)-1-(2-((2R,5R)-2-((3,3-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)ацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)метилацетат

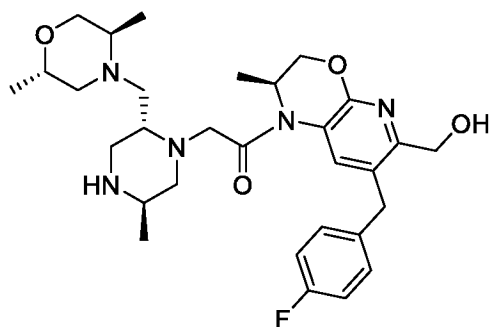


Указанное в заголовке соединение стадии 4 (120 мг, 70 % выход) получали способом, аналогичным описанному в Примере 8, стадии 4, из трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-((S)-6-(ацетоксиметил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(3,3-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 598,4$.

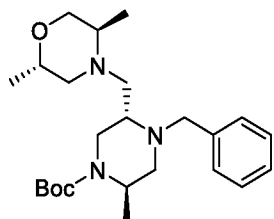
Стадия 5: 2-((2R,5R)-2-((3,3-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)-1-((S)-(7-(4-фторбензил)-6-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он (соединение 48)

К раствору ((S)-1-(2-((2R,5R)-2-((3,3-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)ацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)метилацетата (120 мг, 0,2 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли LiOH (10 мг, 0,4 ммоль) в H₂O (5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. После завершения реакции полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 30 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, ацетонитрил в воде (с 10 ммоль/л NH₄HCO₃ и 0,1 % NH₃•H₂O), градиент от 23 % до 53 % за 8 мин; детектор, УФ 254 нм. Получали указанное в заголовке соединение (47 мг, выход 42 %). ¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 8,39 (brs, 1 H), 7,14-7,03 (m, 2 H), 7,03-6,91 (m, 2 H), 4,95 (s, 1 H), 4,64-4,47 (m, 2 H), 4,45-4,35 (m, 1 H), 4,35-4,24 (m, 1 H), 4,19-4,08 (m, 1 H), 3,82 (s, 2 H), 3,68-3,60 (m, 2 H), 3,33-3,07 (m, 4 H), 2,89-2,76 (m, 1 H), 2,76-2,67 (m, 1 H), 2,57-2,40 (m, 4 H), 2,44-2,36 (m, 1 H), 2,23-2,01 (m, 2 H), 1,36-1,28 (m, 3 H), 1,05-0,98 (m, 3 H), 0,98-0,89 (m, 6 H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 556,3.

Пример 49: 2-((2R,5R)-2-(((2S,5R)-2,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)-1-((S)-(7-(4-фторбензил)-6-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он (соединение 49)



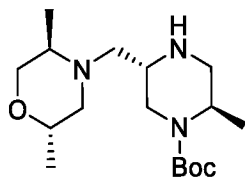
Стадия 1: трет-бутил-(2R,5S)-4-бензил-5-(((2S,5R)-2,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение стадии 1 (460 мг, выход 51 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 16, из (2S,5R)-

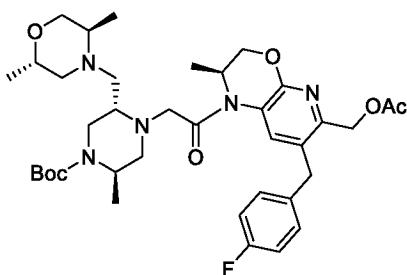
диметилморфолина и трет-бутил-(2R,5R)-4-бензил-5-(хлорметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 418,3$.

Стадия 2: трет-бутил-(2R,5S)-5-(((2S,5R)-2,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



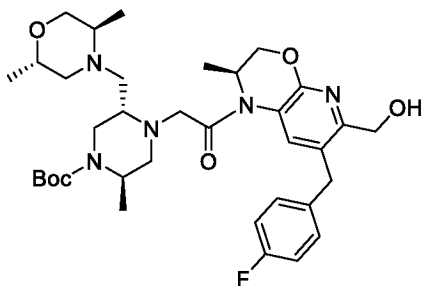
Указанное в заголовке соединение стадии 2 (280 мг, выход 78 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 17, из трет-бутил-(2R,5S)-4-бензил-5-(((2S,5R)-2,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 328,3$.

Стадия 3: трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-((S)-6-(ацетоксиметил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(((2S,5R)-2,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение стадии 3 (150 мг, выход 62 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-(1-(2-хлорацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)метилацетата и трет-бутил-(2R,5S)-5-(((2S,5R)-2,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 698,3$.

Стадия 4: трет-бутил-(2R,5S)-5-(((2S,5R)-2,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-6-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



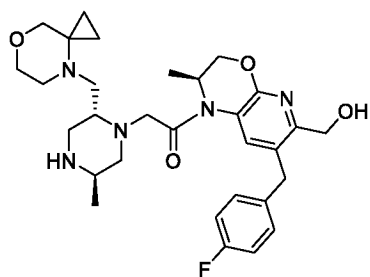
Указанное в заголовке соединение стадии 4 (130 мг, 92 % выход) получали способом, аналогичным описанному в Примере 8, стадии 4, из трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-

((S)-6-(ацетоксиметил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(((2S,5R)-2,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 656,3.

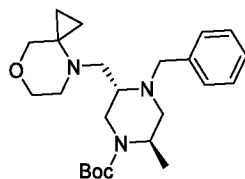
Стадия 5: 2-((2R,5R)-2-(((2S,5R)-2,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)-1-((S)-(7-(4-фторбензил)-6-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он (соединение 49)

Соединение 49 в виде соли муравьиной кислоты получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 19, из трет-бутил-(2R,5S)-5-(((2S,5R)-2,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-6-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. Соль нейтрализовали водным NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток дополнительно лиофилизировали с получением соединения 49 (15, выход 14 %) в виде свободного основания. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,22 (s, 1H), 7,21 - 7,17 (m, 2H), 7,14 - 7,09 (m, 2H), 5,07 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,43 - 4,32 (m, 3H), 4,22 - 4,20 (m, 1H), 4,06 - 4,00 (m, 2H), 3,95 - 3,91 (m, 1H), 3,57 - 3,55 (m, 1H), 3,50 - 3,47 (m, 1H), 3,39 - 3,37 (m, 1H), 3,01 - 2,96 (m, 1H), 2,89 - 2,86 (m, 2H), 2,77 - 2,74 (m, 1H), 2,71 (brs, 2H), 2,60 (brs, 1H), 2,55 (brs, 1H), 2,32 - 2,27 (m, 1H), 2,21 - 2,18 (m, 1H), 1,96 (brs, 1H), 1,64 - 1,55 (m, 2H), 1,16 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,97 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 0,86 (d, J = 6,2 Hz, 6H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 556,5.

Пример 50: 2-((2R,5R)-2-((7-окса-4-азаспиро[2,5]октан-4-ил)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)-1-((S)-7-(4-фторбензил)-6-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он (соединение 50)

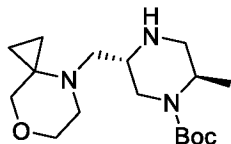


Стадия 1: трет-бутил-(2R,5S)-5-((7-окса-4-азаспиро[2,5]октан-4-ил)метил)-4-бензил-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



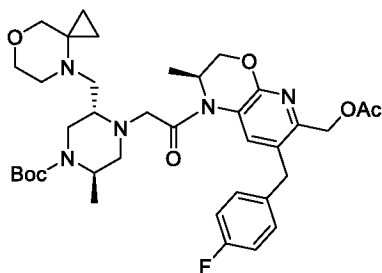
Указанное в заголовке соединение стадии 1 (500 мг, выход 81 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 16, из трет-бутил-(2R,5R)-4-бензил-5-(хлорметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата и 7-окса-4-азаспиро[2,5]октана. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 416,3.

Стадия 2: трет-бутил-(2R,5S)-5-((7-окса-4-азаспиро[2,5]октан-4-ил)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



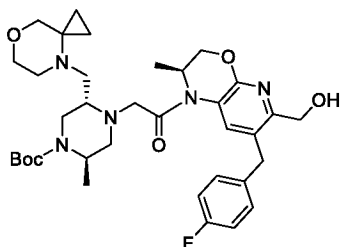
Указанное в заголовке соединение стадии 2 (320 мг, неочищенное) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 17, из трет-бутил-(2R,5S)-5-((7-окса-4-азаспиро[2,5]октан-4-ил)метил)-4-бензил-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 326,2.

Стадия 3: трет-бутил-(2R,5S)-5-((7-окса-4-азаспиро[2,5]октан-4-ил)метил)-4-(2-((S)-6-(ацетоксиметил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение стадии 3 (448 мг, выход 53 % за 2 стадии) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-1-(2-хлорацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)метилацетата и трет-бутил-(2R,5S)-5-((7-окса-4-азаспиро[2,5]октан-4-ил)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 696,4.

Стадия 4: трет-бутил-(2R,5S)-5-((7-окса-4-азаспиро[2,5]октан-4-ил)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-6-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат

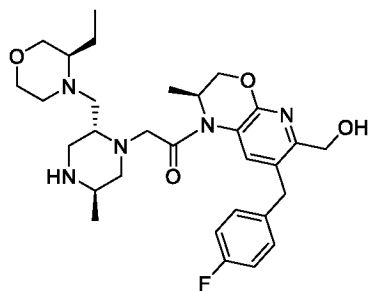


Указанное в заголовке соединение стадии 4 (240 мг, неочищенное) получали способом, аналогичным описанному в Примере 8, стадии 4, из трет-бутил-(2R,5S)-5-((7-окса-4-азаспиро[2,5]октан-4-ил)метил)-4-(2-((S)-6-(ацетоксиметил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 654,4.

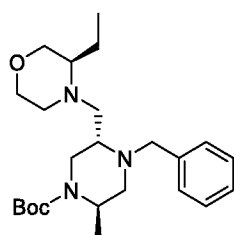
Стадия 5: 2-((2R,5R)-2-((7-окса-4-азаспиро[2,5]октан-4-ил)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)-1-((S)-7-(4-фторбензил)-6-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он (соединение 50)

Соединение 50 (25 мг, выход 11 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 29, стадии 7, из трет-бутил-(2R,5S)-5-((7-окса-4-азаспиро[2,5]октан-4-ил)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-6-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 8,40 (brs, 1 H), 7,15-7,04 (m, 2 H), 7,04-6,92 (m, 2 H), 4,91 (s, 1 H), 4,66-4,47 (m, 2 H), 4,44-4,24 (m, 2 H), 4,18-4,07 (m, 1 H), 3,83 (s, 2 H), 3,69-3,63 (m, 2H), 3,43-3,30 (m, 2 H), 3,20-2,98 (m, 2 H), 2,89-2,76 (m, 4 H), 2,76-2,66 (m, 1 H), 2,55-2,34 (m, 3 H), 2,18-2,05 (m, 1 H), 1,36-1,27 (m, 3 H), 1,05-0,97 (m, 3 H), 0,64-0,41 (m, 4 H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 554,4.

Пример 51: 2-((2R,5R)-2-(((R)-3-этилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)-1-((S)-7-(4-фторбензил)-6-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он (соединение 51)



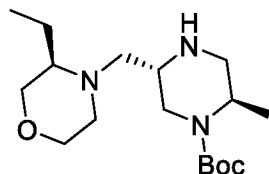
Стадия 1: трет-бутил-(2R,5S)-4-бензил-5-(((R)-3-этилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение стадии 1 (550 мг, выход 89 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 16, из (R)-3-этилморфолина и

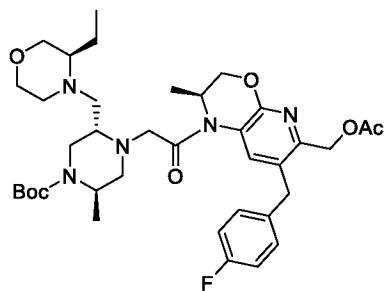
трет-бутил-(2R,5R)-4-бензил-5-(хлорметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 418,3$.

Стадия 2: трет-бутил-(2R,5S)-5-(((R)-3-этилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



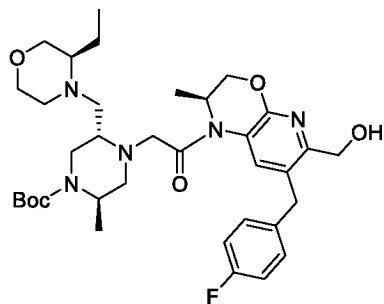
Указанное в заголовке соединение стадии 2 (350 мг, неочищенное) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 17, из трет-бутил-(2R,5S)-4-бензил-5-(((R)-3-этилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 328,3$.

Стадия 3: трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-((S)-6-(ацетоксиметил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(((R)-3-этилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение стадии 3 (534 мг, выход 58 % за 2 стадии) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из трет-бутил-(2R,5S)-5-(((R)-3-этилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата и (S)-(1-(2-хлорацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)метилацетата. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 698,4$.

Стадия 4: трет-бутил-(2R,5S)-5-(((R)-3-этилморфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-6-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат

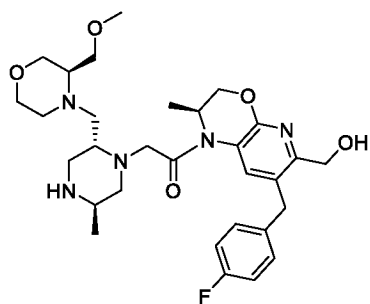


Указанное в заголовке соединение стадии 4 (250 мг, выход 88 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 8, стадии 4, из трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-((S)-6-(ацетоксиметил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(((R)-3-этилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 656,4.

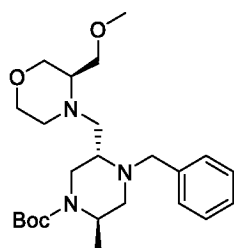
Стадия 5: 2-((2R,5R)-2-(((R)-3-этилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)-1-((S)-(7-(4-фторбензил)-6-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он (соединение 51)

Соединение 51 (52 мг, выход 24 %) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере 29, стадии 7, из трет-бутил-(2R,5S)-5-(((R)-3-этилморфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-6-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,49 (brs, 1 H), 7,16-7,08 (m, 2 H), 7,05-6,95 (m, 2 H), 5,01 (s, 1 H), 4,67-4,52 (m, 2 H), 4,52-4,36 (m, 2 H), 4,36-4,26 (m, 1 H), 3,85 (s, 2 H), 3,79-3,65 (m, 2 H), 3,59-3,50 (m, 1 H), 3,37-3,21 (m, 2 H), 3,05-2,99 (m, 1 H), 2,98-2,89 (m, 1 H), 2,88-2,83 (m, 2 H), 2,79-2,70 (m, 1 H), 2,68-2,54 (m, 2 H), 2,21-2,12 (m, 3 H), 2,02-1,94 (m, 1 H), 1,70-1,54 (m, 1 H), 1,36-1,29 (m, 4 H), 1,07-1,00 (m, 3 H), 0,92-0,84 (m, 3 H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 556,4.

Пример 52: 1-((S)-7-(4-фторбензил)-6-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-((2R,5R)-2-(((R)-3-(метоксиметил)морфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)этан-1-он (соединение 52)

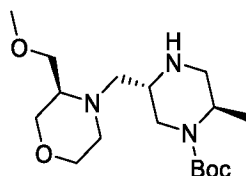


Стадия 1: трет-бутил-(2R,5S)-4-бензил-5-(((R)-3-(метоксиметил)морфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



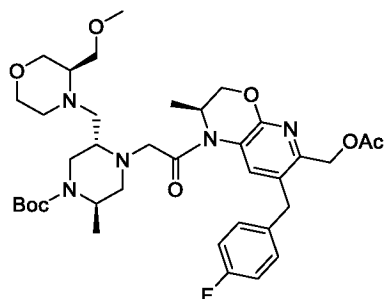
Указанное в заголовке соединение стадии 1 (500 мг, выход 78 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 16, из (R)-3-(метоксиметил)морфолина и трет-бутил-(2R,5R)-4-бензил-5-(хлорметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 434,3.

Стадия 2: трет-бутил-(2R,5S)-5-(((R)-3-(метоксиметил)морфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



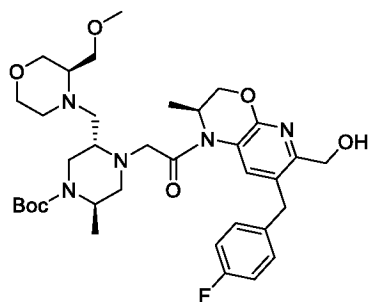
Указанное в заголовке соединение стадии 2 (300 мг, неочищенное) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 17, из трет-бутил-(2R,5S)-4-бензил-5-(((R)-3-(метоксиметил)морфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 344,2.

Стадия 3: трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-((S)-6-(ацетоксиметил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(((R)-3-(метоксиметил)морфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение стадии 3 (425 мг, выход 51 % за 2 стадии) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из трет-бутил-(2R,5S)-5-(((R)-3-(метоксиметил)морфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата и (S)-(1-(2-хлорацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)метилацетата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 714,4.

Стадия 4: трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-6-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(((R)-3-(метоксиметил)морфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат

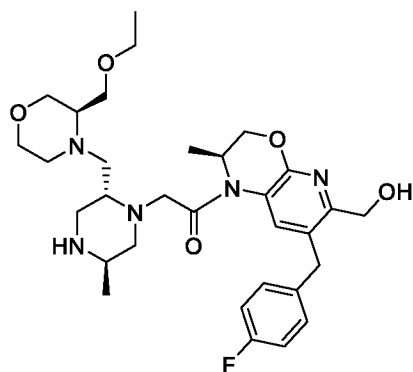


Указанное в заголовке соединение стадии 4 (170 мг, выход 60 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 8, стадии 4, из трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-((S)-6-(ацетоксиметил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(((R)-3-(метоксиметил)морфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 672,4.

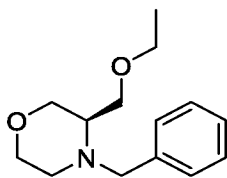
Стадия 5: 1-((S)-7-(4-фторбензил)-6-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-((2R,5R)-2-(((R)-3-(метоксиметил)морфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)этан-1-он (соединение 52)

Соединение 52 (45 мг, выход 26 %) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере 29, стадии 7, из трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-6-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(((R)-3-(метоксиметил)морфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 8,41 (brs, 1 H), 7,17-7,06 (m, 2 H), 7,06-6,94 (m, 2 H), 4,97 (s, 1 H), 4,68-4,46 (m, 3 H), 4,45-4,27 (m, 2 H), 3,86 (s, 2 H), 3,77-3,60 (m, 2 H), 3,58-3,42 (m, 3 H), 3,39-3,33 (m, 2 H), 3,26 (s, 3 H), 3,14-2,83 (m, 4 H), 2,83-2,51 (m, 3 H), 2,41 (s, 1 H), 2,32-1,91 (m, 3 H), 1,36-1,28 (m, 3 H), 1,07-0,99 (m, 3 H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 572,4.

Пример 53: 2-((2R,5R)-2-(((R)-3-(этоксиметил)морфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)-1-((S)-7-(4-фторбензил)-6-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он (соединение 53)

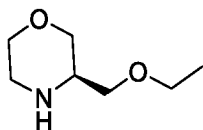


Стадия 1: (R)-4-бензил-3-(этоксиметил)морфолин



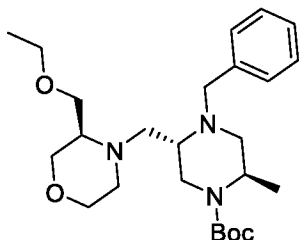
К раствору[(3R)-4-бензилморфолин-3-ил]метанола (395 мг, 1,9 ммоль) и йодозтана (740 мг, 4,7 ммоль) в ДМФА (6 мл) добавляли порциями NaN (96 мг, 4 ммоль) при 0 °C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч при 80 °C в атмосфере азота. После завершения реакции реакцию смесь гасили H₂O при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (2 × 25 мл). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором и сушили над Na₂SO₄. Растворитель концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали флэш-хроматографией (PE : EtOAc = 4 : 1) с получением указанного в заголовке соединения (342 мг, выход 76 %). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 236,0.

Стадия 2: (R)-3-(этоксиметил)морфолин



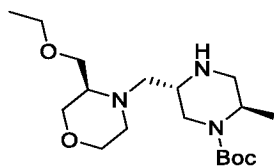
К раствору (R)-4-бензил-3-(этоксиметил)морфолина (342 мг, 1,4 ммоль) в MeOH (12 мл) добавляли Pd/C (300 мг, 0,3 ммоль, 10 %) в атмосфере азота. Смесь гидрировали при комнатной температуре в течение 16 ч в атмосфере водорода с использованием баллона с водородом. После завершения реакции смесь фильтровали через слой целита и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (210 мг, неочищенный). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 146,3.

Стадия 3: трет-бутил-(2R,5S)-4-бензил-5-(((R)-3-(этоксиметил)морфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



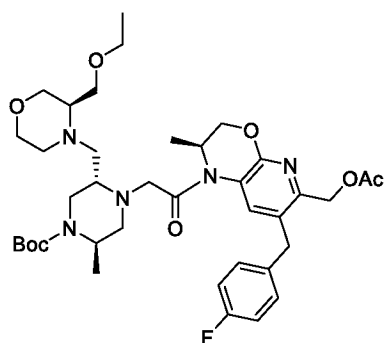
Указанное в заголовке соединение стадии 3 (338 мг, выход 51 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 16, из (R)-3-(этоксиметил)морфолина и трет-бутил-(2R,5R)-4-бензил-5-(хлорметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 448,3.

Стадия 4: трет-бутил-(2R,5S)-5-(((R)-3-(этоксиметил)морфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



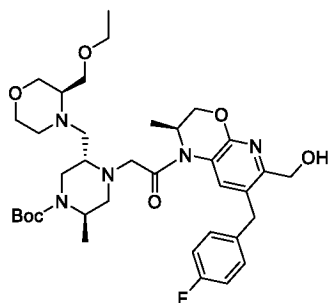
Указанное в заголовке соединение стадии 4 (280 мг, неочищенное) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 17, из трет-бутил-(2R,5S)-4-бензил-5-(((R)-3-(этоксиметил)морфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 358,3$.

Стадия 5: трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-((S)-6-(ацетоксиметил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(((R)-3-(этоксиметил)морфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение стадии 5 (302 мг, выход 55 % за 2 стадии) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из трет-бутил-(2R,5S)-5-(((R)-3-(этоксиметил)морфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата и (S)-(1-(2-хлорацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-6-ил)метилацетата. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 728,4$.

Стадия 6: трет-бутил-(2R,5S)-5-(((R)-3-(этоксиметил)морфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-6-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



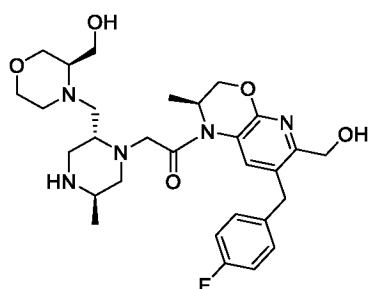
Указанное в заголовке соединение стадии 6 (101 мг, выход 87 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 8, стадии 4, из трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-((S)-6-(ацетоксиметил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-

b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(((R)-3-(этоксиметил)морфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 686,5.

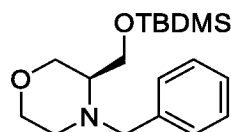
Стадия 7: 2-((2R,5R)-2-(((R)-3-(этоксиметил)морфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)-1-((S)-7-(4-фторбензил)-6-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он (соединение 53)

Соединение 53 (54 мг, выход 42 %) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере 29, стадии 7, из трет-бутил-(2R,5S)-5-(((R)-3-(этоксиметил)морфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-6-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,19 (brs, 1 H), 7,26-7,17 (m, 2 H), 7,17-7,07 (m, 2 H), 5,12-5,04 (m, 1 H), 4,75 (s, 1 H), 4,49-4,30 (m, 3 H), 4,25-4,17 (m, 1 H), 4,02-3,93 (m, 3 H), 3,68-3,53 (m, 2 H), 3,46-3,33 (m, 4 H), 3,32-3,23 (m, 2 H), 2,90-2,81 (m, 1 H), 2,81-2,73 (m, 3 H), 2,66-2,53 (m, 2 H), 2,34-2,18 (m, 3 H), 2,08-1,98 (m, 1 H), 1,96-1,87 (m, 1 H), 1,21-1,15 (m, 3 H), 1,10-1,02 (m, 3 H), 0,89-0,83 (m, 3 H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 586,4.

Пример 54: 1-((S)-7-(4-фторбензил)-6-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-((2R,5R)-2-(((R)-3-(гидроксиметил)морфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)этан-1-он (соединение 54)



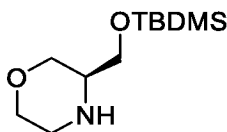
Стадия 1: (S)-4-бензил-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)морфолин



К раствору[(3R)-4-бензилморфолин-3-ил]метанола (425 мг, 2,1 ммоль) и имидазола (350 мг, 5,2 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли порциями TBDMSCl (375 мг, 2,5 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. После завершения реакции реакцию смесь гасили H₂O при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (2 × 30 мл). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором и сушили над Na₂SO₄. Растворитель концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали флэш-хроматографией

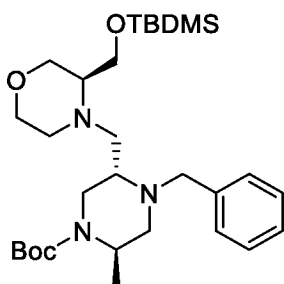
(PE : EtOAc = 4 : 1) с получением указанного в заголовке соединения (342 мг, выход 76 %). ЖХ-МС $(M+H)^+ = 322,2$.

Стадия 2: (S)-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)морфолин



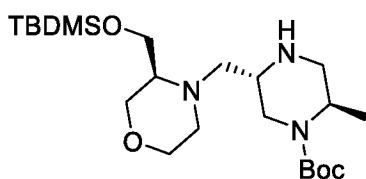
Указанное в заголовке соединение стадии 2 (200 мг, неочищенное) получали способом, аналогичным описанному в Примере 53, стадии 2, из (S)-4-бензил-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)морфолина. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 232,2$.

Стадия 3: трет-бутил-(2R,5S)-4-бензил-5-(((S)-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)морфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



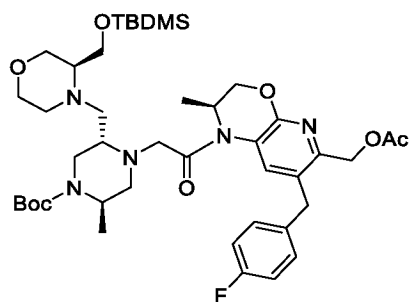
Указанное в заголовке соединение стадии 3 (281 мг, выход 49 % за 2 стадии) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 16, из (S)-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)морфолина и трет-бутил-(2R,5R)-4-бензил-5-(хлорметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 534,4$.

Стадия 4: трет-бутил-(2R,5S)-5-(((S)-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)морфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



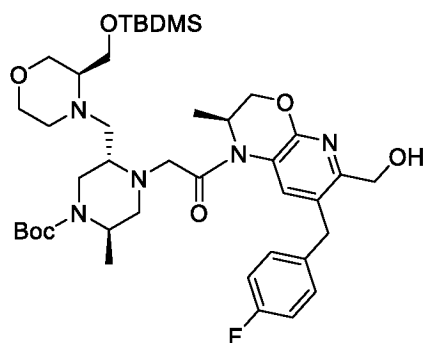
Указанное в заголовке соединение стадии 4 (220 мг, неочищенное) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 17, из трет-бутил-(2R,5S)-4-бензил-5-(((S)-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)морфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 444,3$.

Стадия 5: трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-(((S)-6-(ацетоксиметил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(((S)-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)морфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение стадии 5 (250 мг, выход 58 % за 2 стадии) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из трет-бутил-(2R,5S)-5-(((S)-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)морфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата и (S)-(1-(2-хлорацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)метилацетата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 814,5.

Стадия 6: трет-бутил-(2R,5S)-5-(((S)-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)морфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-6-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



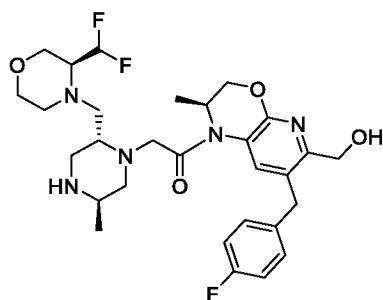
Указанное в заголовке соединение стадии 6 (162 мг, выход 68 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 8, стадии 4, из трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-((S)-6-(ацетоксиметил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(((S)-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)морфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 772,4.

Стадия 7: 1-((S)-7-(4-фторбензил)-6-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-((2R,5R)-2-(((R)-3-(гидроксиметил)морфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)этан-1-он (соединение 54)

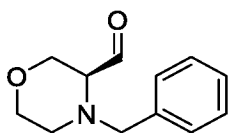
Соединение 54 (70 мг, выход 59 %) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере 29, стадии 7, из трет-бутил-(2R,5S)-5-(((S)-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)морфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-6-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,43 (brs, 1 H),

7,16-7,07 (m, 2 H), 7,05-6,96 (m, 2 H), 4,88 (s, 1 H), 4,67-4,51 (m, 2 H), 4,49-4,29 (m, 3 H), 3,96-3,67 (m, 6 H), 3,65-3,48 (m, 3 H), 3,30-3,22 (m, 1 H), 3,13-3,00 (m, 2 H), 2,99-2,86 (m, 2 H), 2,84-2,77 (m, 1 H), 2,67-2,63 (m, 2 H), 2,40-2,35 (m, 1H), 2,31-2,21 (m, 1 H), 2,18-2,08 (m, 2 H), 1,35-1,29 (m, 3 H), 1,08-1,02 (m, 3 H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 558,3.

Пример 55: 2-((2R,5R)-2-(((S)-3-(дифторметил)морфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)-1-((S)-(7-(4-фторбензил)-6-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиrido[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он (соединение 55)

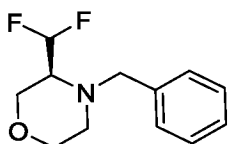


Стадия 1: (S)-4-бензилморфолин-3-карбальдегид



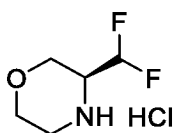
К раствору ДМСО (1,95 мл, 27,5 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли оксалилхлорид (1,16 мл, 13,6 ммоль) в ДХМ (5 мл) по каплям при -78 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 15 мин при -78 °С в атмосфере азота. К вышеуказанной смеси добавляли[(3R)-4-бензилморфолин-3-ил]метанол (950 мг, 4,6 ммоль) в ДХМ (5 мл) по каплям в течение 30 мин при -78 °С. Полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 30 мин при -78 °С. К вышеуказанной смеси добавляли ТЕА (7,60 мл, 54,7 ммоль) по каплям в течение 10 мин при -78 °С. Полученную смесь перемешивали в течение дополнительного 1 часа при -78 °С. Когда реакция была завершена, реакцию гасили с помощью насыщенного NaHCO₃ при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали ДХМ (2 × 50 мл). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором и сушили над Na₂SO₄. Растворитель концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали флэш-хроматографией (PE : EtOAc = 3 : 1) с получением указанного в заголовке соединения (455 мг, выход 48 %). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 206,2.

Стадия 2: (S)-4-бензил-3-(дифторметил)морфолин



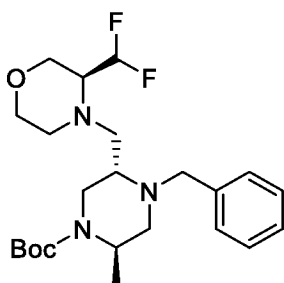
К раствору (S)-4-бензилморфолин-3-карбальдегида (455 мг, 2,2 ммоль) в ДХМ по каплям добавляли трифторид диэтиламиносульфура (345 мг, 2,2 ммоль) при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Когда реакция была завершена, реакцию гасили с помощью насыщенного NaHCO_3 при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали ДХМ (2×30 мл). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором и сушили над Na_2SO_4 . Растворитель концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали флэш-хроматографией (PE : EtOAc = 2 : 1) с получением указанного в заголовке соединения (260 мг, выход 51 %). ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 228,1$.

Стадия 3: (S)-3-(дифторметил)морфолина гидрохлорид



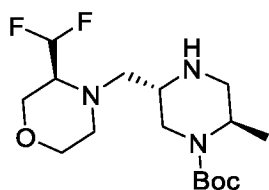
К раствору (S)-4-бензил-3-(дифторметил)морфолина (260 мг, 1,1 ммоль) в MeOH (12 мл) добавляли Pd/C (250 мг, 0,2 ммоль, 10 %) в атмосфере азота. Смесь гидрировали при комнатной температуре в течение 16 ч в атмосфере водорода с использованием баллона с водородом. Когда реакция была завершена, смесь фильтровали через слой целита. К вышеуказанной смеси по каплям добавляли HCl в диоксане (2 мл, 8 ммоль, 4 M) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 30 минут при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, неочищенного), которое использовали на следующей стадии без очистки. ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 138,1$.

Стадия 4: трет-бутил-(2R,5S)-4-бензил-5-(((S)-3-(дифторметил)морфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



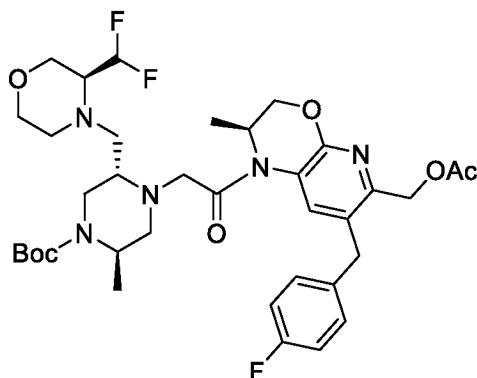
Указанное в заголовке соединение стадии 4 (225 мг, выход 44 % за 2 стадии) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 16, из (S)-3-(дифторметил)морфолина гидрохлорида и трет-бутил-(2R,5R)-4-бензил-5-(хлорметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 440,3$.

Стадия 5: трет-бутил-(2R,5S)-5-(((S)-3-(дифторметил)морфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



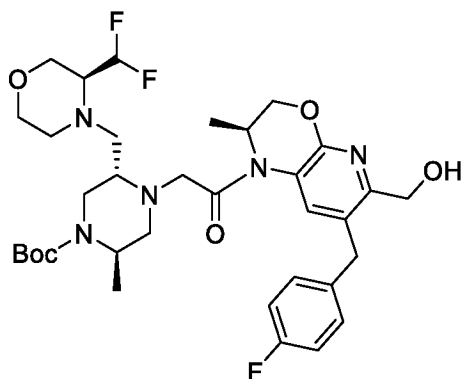
Указанное в заголовке соединение стадии 5 (180 мг, неочищенное) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 17, из трет-бутил-(2R,5S)-4-бензил-5-(((S)-3-(дифторметил)морфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 350,2.

Стадия 6: трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-((S)-6-(ацетоксиметил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(((S)-3-(дифторметил)морфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение стадии 6 (220 мг, выход 59 % за 2 стадии) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из трет-бутил-(2R,5S)-5-(((S)-3-(дифторметил)морфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата и (S)-(1-(2-хлорацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)метилацетата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 720,4.

Стадия 7: трет-бутил-(2R,5S)-5-(((S)-3-(дифторметил)морфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-6-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат

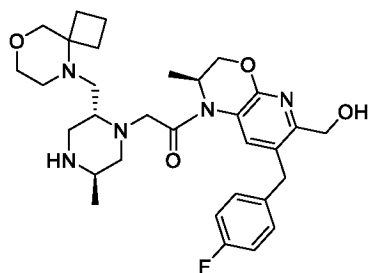


Указанное в заголовке соединение стадии 7 (134 мг, выход 65 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 8, стадии 4, из трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-(((S)-6-(ацетоксиметил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(((S)-3-(дифторметил)морфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 678,3.

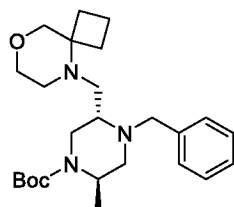
Стадия 8: 2-((2R,5R)-2-(((S)-3-(дифторметил)морфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)-1-((S)-(7-(4-фторбензил)-6-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он (соединение 55)

Соединение 55 (53 мг, выход 46 %) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере 29, стадии 7, из трет-бутил-(2R,5S)-5-(((S)-3-(дифторметил)морфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-6-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,41 (brs, 1 H), 7,14-7,04 (m, 2 H), 7,03-6,92 (m, 2 H), 6,32-5,87 (m, 1 H), 5,06-4,77 (m, 1 H), 4,64-4,50 (m, 2 H), 4,44-4,35 (m, 1 H), 4,35-4,25 (m, 1 H), 4,10-4,02 (m, 1 H), 3,83 (s, 2 H), 3,82-3,57 (m, 4 H), 3,23-3,07 (m, 2 H), 2,95-2,79 (m, 3 H), 2,78-2,64 (m, 2 H), 2,62-2,36 (m, 4 H), 2,19-2,07 (m, 1 H), 1,35-1,23 (m, 3 H), 1,06-0,99 (m, 3 H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 578,4.

Пример 56: 2-((2R,5R)-2-((8-окса-5-азаспиро[3,5]нонан-5-ил)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)-1-((S)-7-(4-фторбензил)-6-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он (соединение 56)

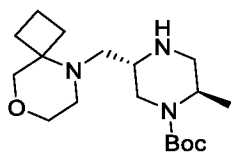


Стадия 1: трет-бутил-(2R,5S)-5-((8-окса-5-азаспиро[3,5]нонан-5-ил)метил)-4-бензил-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



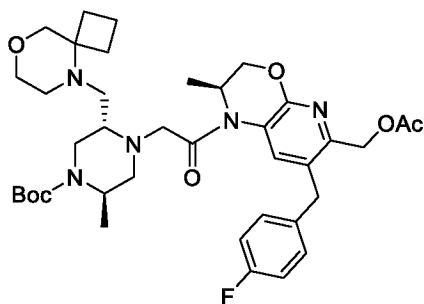
Указанное в заголовке соединение стадии 1 (500 мг, выход 78 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 16, из 8-окса-5-азаспиро[3,5]нонана и трет-бутил-(2R,5R)-4-бензил-5-(хлорметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 430,3.

Стадия 2: трет-бутил-(2R,5S)-5-((8-окса-5-азаспиро[3,5]нонан-5-ил)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



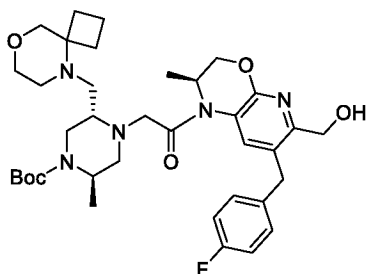
Указанное в заголовке соединение стадии 2 (300 мг, неочищенное) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 17, из трет-бутил-(2R,5S)-5-((8-окса-5-азаспиро[3,5]нонан-5-ил)метил)-4-бензил-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 340,3$.

Стадия 3: трет-бутил-(2R,5S)-5-((8-окса-5-азаспиро[3,5]нонан-5-ил)метил)-4-(2-((S)-6-(ацетоксиметил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение стадии 3 (350 мг, выход 42 % за 2 стадии) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из трет-бутил-(2R,5S)-5-((8-окса-5-азаспиро[3,5]нонан-5-ил)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата и (S)-(1-(2-хлорацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)метилацетата. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 710,4$.

Стадия 4: трет-бутил-(2R,5S)-5-((8-окса-5-азаспиро[3,5]нонан-5-ил)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-6-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



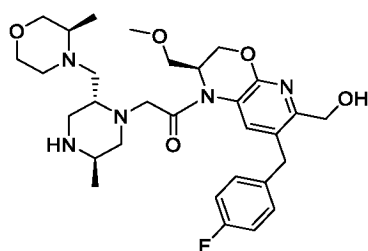
Указанное в заголовке соединение стадии 4 (250 мг, выход 75 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 8, стадии 4, из трет-бутил-(2R,5S)-5-((8-окса-5-азаспиро[3,5]нонан-5-ил)метил)-4-(2-((S)-6-(ацетоксиметил)-7-(4-фторбензил)-2-

метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 668,4.

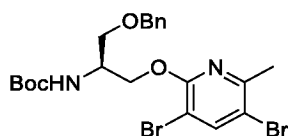
Стадия 5: 2-((2R,5R)-2-((8-окса-5-азаспиро[3,5]нонан-5-ил)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)-1-((S)-7-(4-фторбензил)-6-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он (соединение 56)

Соединение 56 (59 мг, выход 28 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 29, стадии 7, из трет-бутил-(2R,5S)-5-((8-окса-5-азаспиро[3,5]нонан-5-ил)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-6-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 8,45 (brs, 1 H), 7,17-7,06 (m, 2 H), 7,06-6,93 (m, 2 H), 4,97 (s, 1 H), 4,66-4,50 (m, 2 H), 4,47-4,37 (m, 1 H), 4,37-4,24 (m, 2 H), 3,85 (s, 2 H), 3,72-3,56 (m, 3 H), 3,48-3,38 (m, 1 H), 3,22-3,08 (m, 2 H), 2,93-2,66 (m, 3 H), 2,63-2,32 (m, 4 H), 2,32-2,20 (m, 1 H), 2,17-2,00 (m, 3 H), 1,87-1,49 (m, 4 H), 1,37-1,29 (m, 3 H), 1,07-0,99 (m, 3 H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 568,3.

Пример 57: 1-((S)-7-(4-фторбензил)-6-(гидроксиметил)-2-(метоксиметил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-((2R,5R)-5-метил-2-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-ил)этан-1-он (соединение 57)

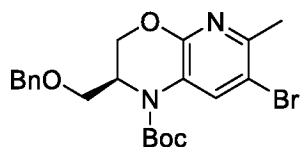


Стадия 1: трет-бутил-(S)-(1-(бензилокси)-3-((3,5-дибром-6-метилпиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)карбамат



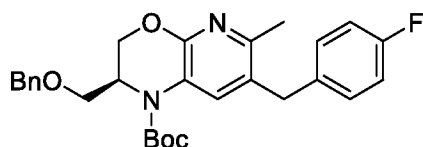
Указанное в заголовке соединение стадии 1 (9,8 г, выход 99 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 19, стадии 1, из трет-бутил-(R)-(1-(бензилокси)-3-гидроксипропан-2-ил)карбамата и 3,5-дибром-2-хлор-6-метилпиридина. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 529,0.

Стадия 2: трет-бутил-(S)-2-((бензилокси)метил)-7-бром-6-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



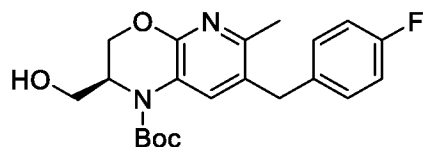
Указанное в заголовке соединение стадии 2 (4 г, выход 74 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 34, стадии 2, из трет-бутил-(S)-(1-(бензилокси)-3-((3,5-дибром-6-метилпиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)карбамата. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 449,1$.

Стадия 3: трет-бутил-(S)-2-((бензилокси)метил)-7-(4-фторбензил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



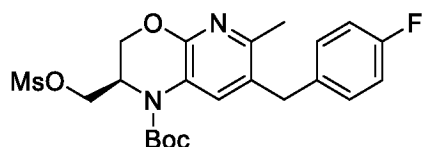
Указанное в заголовке соединение стадии 3 (2,9 г, выход 91 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 7, из трет-бутил-(S)-2-((бензилокси)метил)-7-бром-6-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата и (4-фторбензил)хлорида цинка (II). ЖХ-МС $(M+H)^+ = 479,2$.

Стадия 4: трет-бутил-(S)-7-(4-фторбензил)-2-(гидроксиметил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение стадии 4 (2 г, выход 84 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 34, стадии 4, из трет-бутил-(S)-2-((бензилокси)метил)-7-(4-фторбензил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 389,2$.

Стадия 5: трет-бутил-(R)-7-(4-фторбензил)-6-метил-2-(((метилсульфонил)окси)метил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



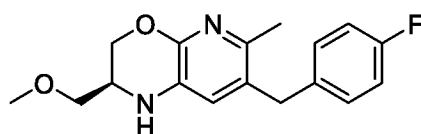
Указанное в заголовке соединение стадии 5 (2,3 г, выход 99 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 34, стадии 5, из трет-бутил-(S)-7-(4-фторбензил)-2-(гидроксиметил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата и MsCl. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 467,2$.

Стадия 6: (R)-(7-(4-фторбензил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-2-ил)метилметансульфонат



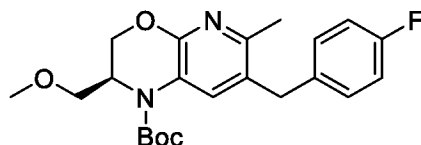
Указанное в заголовке соединение со стадии 6 (1,4 г, выход 75 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 34, стадии 6, из трет-бутил-(R)-7-(4-фторбензил)-6-метил-2-(((метилсульфонил)окси)метил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 367,1.

Стадия 7: (S)-7-(4-фторбензил)-2-(метоксиметил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин



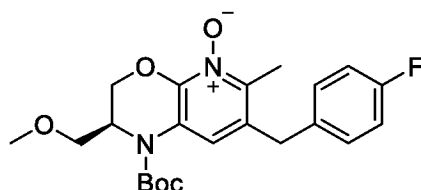
Указанное в заголовке соединение стадии 7 (665 мг, выход 58 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 34, стадии 7, из (R)-(7-(4-фторбензил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-2-ил)метилметансульфоната и метоксида натрия. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 303,1.

Стадия 8: трет-бутил-(S)-7-(4-фторбензил)-2-(метоксиметил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение стадии 8 (590 мг, выход 79 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 4, из (S)-7-(4-фторбензил)-2-(метоксиметил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазина. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 403,2.

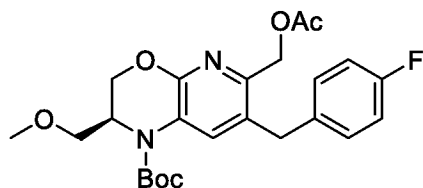
Стадия 9: 1-(трет-бутоксикарбонил)-7-(4-фторбензил)-2-(метоксиметил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-5-оксид



Указанное в заголовке соединение стадии 9 (457 мг, выход 74 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 5, из трет-бутил-(S)-7-(4-

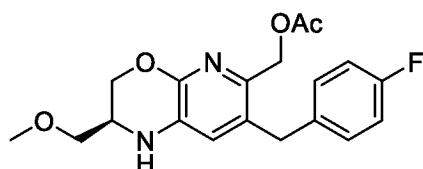
фторбензил)-2-(метоксиметил)-6-метил-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазина-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 419,2.

Стадия 10: трет-бутил-(S)-6-(ацетоксиметил)-7-(4-фторбензил)-2-(метоксиметил)-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-1-карбоксилат



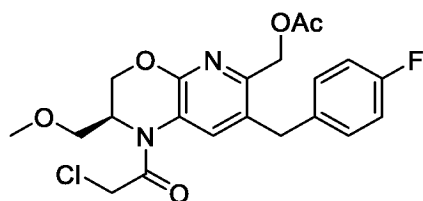
Указанное в заголовке соединение со стадии 10 (409 мг, выход 93 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 8, стадии 2, из (S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-7-(4-фторбензил)-2-(метоксиметил)-6-метил-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазина 5-оксида. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 461,2.

Стадия 11: (S)-(7-(4-фторбензил)-2-(метоксиметил)-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-6-ил)метилацетат



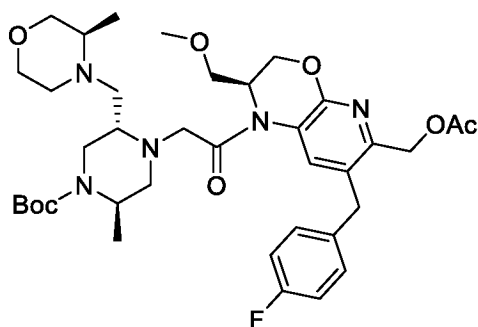
Указанное в заголовке соединение стадии 11 (298 мг, выход 98 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 8, из трет-бутил-(S)-6-(ацетоксиметил)-7-(4-фторбензил)-2-(метоксиметил)-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 361,1.

Стадия 12: (S)-(1-(2-хлорацетил)-7-(4-фторбензил)-2-(метоксиметил)-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-6-ил)метилацетат



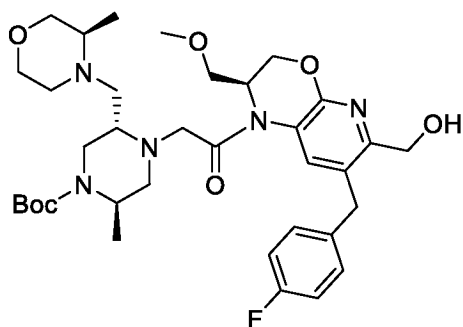
Указанное в заголовке соединение стадии 12 (400 мг, неочищенное) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 9, из (S)-(7-(4-фторбензил)-2-(метоксиметил)-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-6-ил)метилацетата и 2-хлорацетилхлорида. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 437,1.

Стадия 13: трет-бутил(2R,5S)-4-(2-((S)-6-(ацетоксиметил)-7-(4-фторбензил)-2-(метоксиметил)-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение на стадии 13 (400 мг, неочищенное) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-(1-(2-хлорацетил)-7-(4-фторбензил)-2-(метоксиметил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)метилацетата и трет-бутил-(2R,5S)-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 714,4.

Стадия 14: трет-бутил(2R,5S)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-6-(гидроксиметил)-2-(метоксиметил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилат



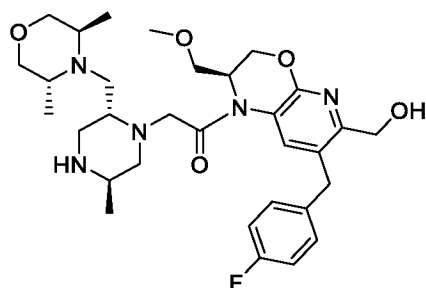
Указанное в заголовке соединение стадии 14 (110 мг, выход 61 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 8, стадии 4, из трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-((S)-6-(ацетоксиметил)-7-(4-фторбензил)-2-(метоксиметил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 672,4.

Стадия 15: 1-((S)-7-(4-фторбензил)-6-(гидроксиметил)-2-(метоксиметил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-((2R,5R)-5-метил-2-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-ил)этан-1-он (соединение 57)

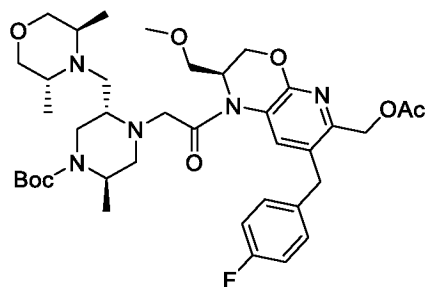
Соединение 57 (20 мг, выход 15 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 29, стадии 7, из трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-6-(гидроксиметил)-2-(метоксиметил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метил-5-(((R)-3-метилморфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилата. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,22 (brs, 1 H), 7,25-7,14 (m, 2 H), 7,17-7,04 (m, 2 H), 5,14-5,04 (m, 1 H), 4,85 (s, 1 H), 4,54-4,45 (m, 1 H), 4,45-4,33 (m, 2 H), 4,25-4,09 (m, 2 H), 3,96 (s, 2 H), 3,54-3,45 (m, 2 H), 3,49-3,33 (m, 1 H), 3,30-3,24 (m, 2H), 3,21 (s, 3 H), 3,07-2,95 (m, 1 H),

2,93-2,74 (m, 2 H), 2,73-2,53 (m, 4H), 2,39-2,12 (m, 3 H), 2,10-1,96 (m, 1 H), 1,82-1,71 (m, 1 H), 1,22 (s, 1 H), 0,92-0,85 (m, 3 H), 0,85-0,79 (m, 3H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 572,0.

Пример 58: 2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)-1-((S)-(7-(4-фторбензил)-6-(гидроксиметил)-2-(метоксиметил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он (соединение 34)

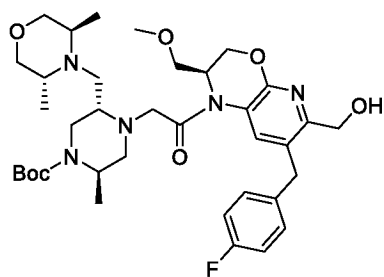


Стадия 81 трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-((S)-6-(ацетоксиметил)-7-(4-фторбензил)-2-(метоксиметил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение стадии 1 (400 мг, неочищенное) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-(1-(2-хлорацетил)-7-(4-фторбензил)-2-(метоксиметил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)метилацетата и трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 728,4.

Стадия 2: трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-6-(гидроксиметил)-2-(метоксиметил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



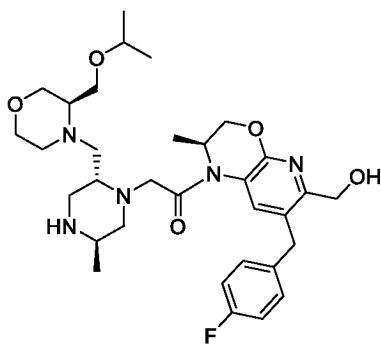
Указанное в заголовке соединение стадии 2 (109 мг, 59 % выход) получали способом, аналогичным описанному в Примере 8, стадии 4, из трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-((S)-6-(ацетоксиметил)-7-(4-фторбензил)-2-(метоксиметил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-

b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 686,4$.

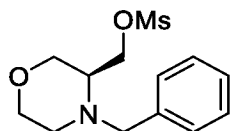
Стадия 3: 2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)-1-((S)-(7-(4-фторбензил)-6-(гидроксиметил)-2-(метоксиметил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он (соединение 58)

Соединение 58 (29 мг, 32 % выхода) получали способом, аналогичным описанному в Примере 29, стадии 7, из трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-6-(гидроксиметил)-2-(метоксиметил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,20 (brs, 1 H), 7,25-7,17 (m, 2 H), 7,21-7,07 (m, 2 H), 5,13-5,06 (m, 1 H), 4,86 (s, 1 H), 4,55-4,36 (m, 3 H), 4,26-4,18 (m, 1 H), 4,09-3,95 (m, 3 H), 3,52-3,44 (m, 2 H), 3,43-3,38 (m, 2 H), 3,24 (s, 3 H), 3,19-3,11 (m, 2 H), 3,09-2,98 (m, 1 H), 2,84-2,75 (m, 1 H), 2,73-2,51 (m, 5 H), 2,50-2,44 (m, 1 H), 2,30-2,20 (m, 1 H), 2,19-2,10 (m, 1 H), 2,00-1,90 (m, 1 H), 0,90-0,80 (m, 9 H). ЖХ-МС $(M+H)^+ = 586,3$.

Пример 59: 1-((S)-7-(4-фторбензил)-6-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-((2R,5R)-2-(((S)-3-(изопропоксиметил)морфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)этан-1-он (соединение 59)

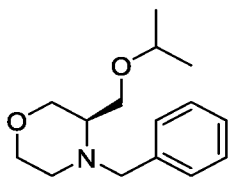


Стадия 1: (S)-(4-бензилморфолин-3-ил)метилметансульфонат



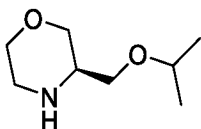
Указанное в заголовке соединение стадии 1 (335 мг, выход 61 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 34, стадии 5, из (R)-(4-бензилморфолин-3-ил)метанола и MsCl . ЖХ-МС $(M+H)^+ = 286,1$.

Стадия 2: (S)-4-бензил-3-(изопропоксиметил)морфолин



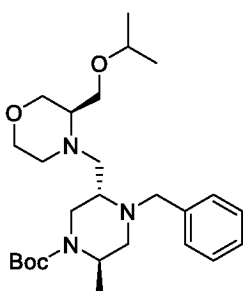
Указанное в заголовке соединение стадии 2 (230 мг, выход 78 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 34, стадии 7, из (S)-(4-бензилморфолин-3-ил)метилметансульфоната и изопропоксида натрия. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 250,2$.

Стадия 3: (S)-3-(изопропоксиметил)морфолин



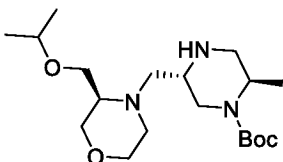
Указанное в заголовке соединение стадии 3 (160 мг, неочищенное) получали способом, аналогичным описанному в Примере 53, стадии 2, из (S)-4-бензил-3-(изопропоксиметил)морфолина. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 160,1$.

Стадия 4: трет-бутил-(2R,5S)-4-бензил-5-(((S)-3-(изопропоксиметил)морфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



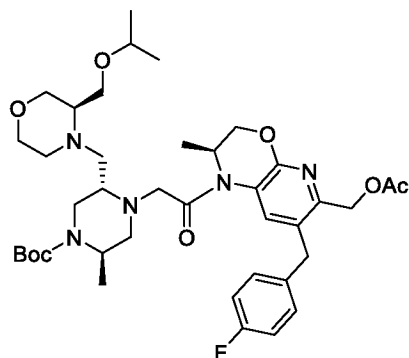
Указанное в заголовке соединение стадии 4 (310 мг, выход 46 % за 2 стадии) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 16, из (S)-3-(изопропоксиметил)морфолина и трет-бутил-(2R,5R)-4-бензил-5-(хлорметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 462,3$.

Стадия 5: трет-бутил-(2R,5S)-5-(((S)-3-(изопропоксиметил)морфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



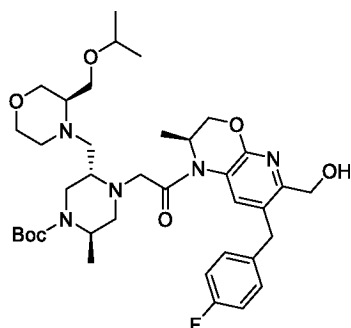
Указанное в заголовке соединение стадии 5 (250 мг, неочищенное) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 17, из трет-бутил-(2R,5S)-4-бензил-5-(((S)-3-(изопропоксиметил)морфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 372,3$.

Стадия 6: трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-((S)-6-(ацетоксиметил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(((S)-3-(изопропоксиметил)морфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение стадии 6 (130 мг, выход 52 % за 2 стадии) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из трет-бутил-(2R,5S)-5-(((S)-3-(изопропоксиметил)морфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата и (S)-(1-(2-хлорацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)метилацетата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 742,4.

Стадия 7: трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-6-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(((S)-3-(изопропоксиметил)морфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



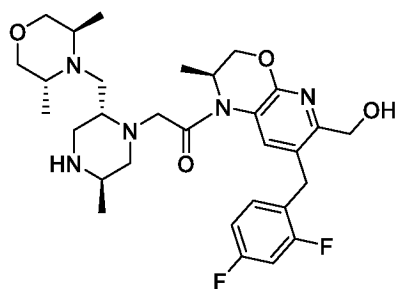
Указанное в заголовке соединение стадии 7 (90 мг, выход 74 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 8, стадии 4, из трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-((S)-6-(ацетоксиметил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(((S)-3-(изопропоксиметил)морфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 700,5.

стадия 8: 1-((S)-7-(4-фторбензил)-6-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-((2R,5R)-2-(((S)-3-(изопропоксиметил)морфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)этан-1-он (соединение 59)

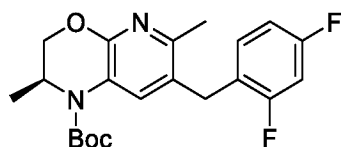
Соединение 59(54 мг, выход 70 %) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере 29, стадии 7, из трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-6-

(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(((S)-3-(изопропоксиметил)морфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,40 (brs, 1 H), 7,13-7,05 (m, 2 H), 7,03-6,93 (m, 2 H), 5,03 (s, 1 H), 4,63-4,47 (m, 2 H), 4,42-4,21 (m, 3 H), 3,84 (s, 2 H), 3,75-3,67 (m, 1 H), 3,66-3,59 (m, 1 H), 3,56-3,37 (m, 6 H), 3,02-2,92 (m, 2 H), 2,92-2,82 (m, 2 H), 2,78-2,67 (m, 2 H), 2,64-2,54 (m, 1 H), 2,43 (s, 1 H), 2,19-2,15 (m, 3 H), 1,93-1,81 (m, 1 H), 1,33-1,23 (m, 3 H), 1,13-1,07 (m, 6 H), 1,04-0,98 (m, 3 H). ЖХ-МС (M+H) $^+$ = 600,3.

Пример 60: 1-((S)-7-(2,4-дифторбензил)-6-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)этан-1-он (соединение 60)

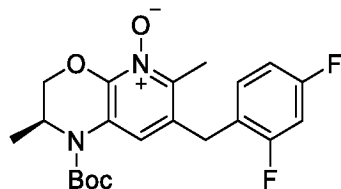


Стадия 1: трет-бутил-(S)-7-(2,4-дифторбензил)-2,6-диметил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



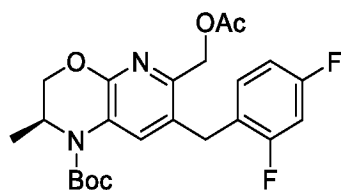
Указанное в заголовке соединение стадии 1 (1,5 г, выход 94 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 7, из трет-бутил-(S)-7-бром-2,6-диметил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата и (2,4-дифторбензил)хлорида цинка (II). ЖХ-МС (M+H) $^+$ = 391,2.

Стадия 2: (S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-7-(2,4-дифторбензил)-2,6-диметил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-5-оксид



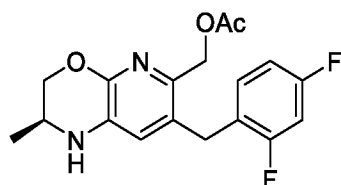
Указанное в заголовке соединение стадии 2 (590 мг, 47 % выхода) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 5, из трет-бутил-(S)-7-(2,4-дифторбензил)-2,6-диметил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H) $^+$ = 407,2.

Стадия 3: трет-бутил-(S)-6-(ацетоксиметил)-7-(2,4-дифторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



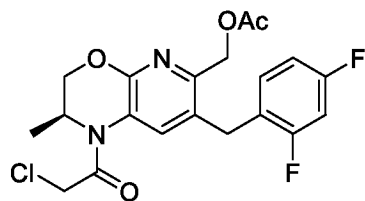
Указанное в заголовке соединение со стадии 3 (540 мг, выход 75 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 8, стадии 2, из (S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-7-(2,4-дифторбензил)-2,6-диметил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазина-5-оксида. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 449,2.

Стадия 4: (S)-(7-(2,4-дифторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)метилацетат



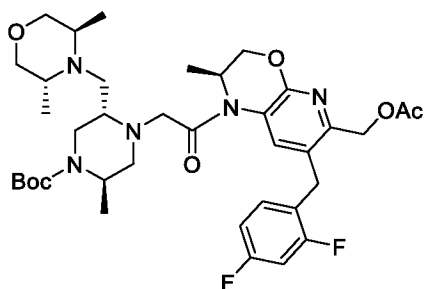
Указанное в заголовке соединение стадии 4 (150 мг, выход 96 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 8, из трет-бутил-(S)-6-(ацетоксиметил)-7-(2,4-дифторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 349,2.

Стадия 5: (S)-(1-(2-хлорацетил)-7-(2,4-дифторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)метилацетат



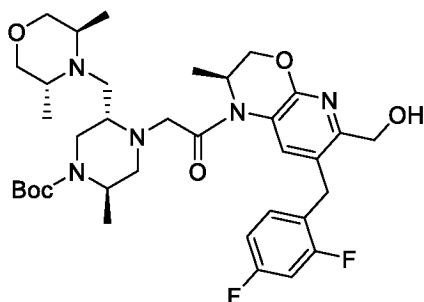
Указанное в заголовке соединение стадии 5 (180 мг, неочищенное) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 9, из (S)-(7-(2,4-дифторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)метилацетата и 2-хлорацетилхлорида. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 425,1.

Стадия 6: трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-((S)-6-(ацетоксиметил)-7-(2,4-дифторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение стадии 6 (274 мг, выход 91 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-(1-(2-хлорацетил)-7-(2,4-дифторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)метилацетата и трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 716,4.

Стадия 7: трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-((S)-7-(2,4-дифторбензил)-6-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат.



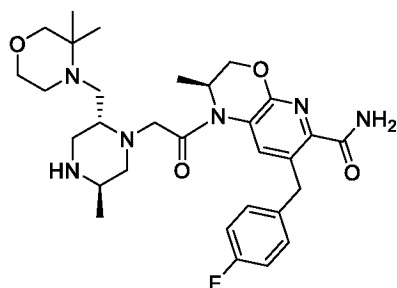
Указанное в заголовке соединение стадии 2 (218 мг, 84 % выход) получали способом, аналогичным описанному в Примере 8, стадии 4, из трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-((S)-6-(ацетоксиметил)-7-(2,4-дифторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 674,4.

Стадия 8: 1-((S)-7-(2,4-дифторбензил)-6-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)этан-1-он (соединение 60)

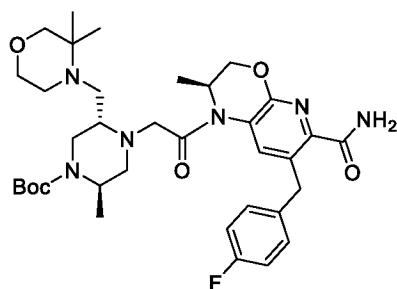
Соединение 60 (88 мг, 42 % выход) получали способом, аналогичным описанному в Примере 29, стадии 7, из трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-((S)-7-(2,4-дифторбензил)-6-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,41 (brs, 1 H), 7,11-7,01 (m, 1 H), 6,89-6,78 (m, 2 H), 5,06-5,00 (m, 1 H), 4,69-4,57 (m, 2 H), 4,51-4,26 (m, 3 H), 3,91-3,77 (m, 2 H), 3,67-3,59 (m, 2 H), 3,37-3,23 (m, 3 H), 3,15-3,08 (m, 1 H), 2,94-2,77 (m, 4 H), 2,76-2,68 (m, 1

H), 2,66-2,51 (m, 2 H), 2,23-2,11 (m, 2 H), 1,37-1,30 (m, 3 H), 1,06-1,02 (m, 3 H), 1,00-0,94 (m, 6 H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 574,3.

Пример 61: (S)-1-(2-((2R,5R)-2-((3,3-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)ацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид (соединение 61)



Стадия 1: трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-((S)-6-карбамоил-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-((3,3-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



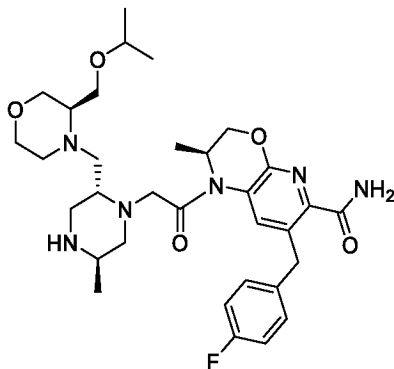
Указанное в заголовке соединение стадии 1 (400 мг, выход 65 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-1-(2-хлорацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид и трет-бутил-(2R,5S)-5-((3,3-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 669,4.

Стадия 2: (S)-1-(2-((2R,5R)-2-((3,3-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)ацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид (соединение 61)

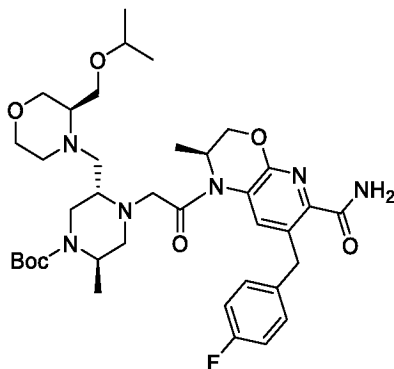
Соединение 61 (64 мг, 18 % выход) получали способом, аналогичным описанному в Примере 29, стадии 7, из трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-((S)-6-карбамоил-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-((3,3-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 8,44 (brs, 1H), 7,63 (s, 1 H), 7,28-7,16 (m, 2 H), 7,02-6,89 (m, 2 H), 5,44 (d, J = 4,3 Hz, 1 H), 5,01-4,92 (m, 1 H), 4,58-4,45 (m, 2 H), 4,42-4,25 (m, 2 H), 4,20-4,09 (m, 1 H), 3,68-3,59 (m, 2 H), 3,33-3,08 (m, 4 H), 2,89-2,76 (m, 1 H), 2,75-2,66 (m, 1 H), 2,60-2,34

(m, 5 H), 2,22-1,99 (m, 2 H), 1,37-1,28 (m, 3 H), 1,06-0,98 (m, 3 H), 1,06-0,86 (m, 9 H). ЖХ-МС $(M+H)^+ = 569,3$.

Пример 62: (S)-7-(4-фторбензил)-1-(2-(((2R,5R)-2-(((S)-3-(изопропоксиметил)морфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)ацетил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид (соединение 62)



Стадия 1: трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-((S)-6-карбамоил-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(((S)-3-(изопропоксиметил)морфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



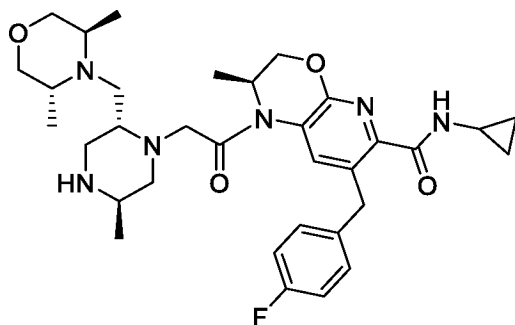
Указанное в заголовке соединение стадии 1 (60 мг, выход 63 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-(1-(2-хлорацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамида и трет-бутил-(2R,5S)-5-(((S)-3-(изопропоксиметил)морфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 713,4$.

Стадия 2: (S)-7-(4-фторбензил)-1-(2-(((2R,5R)-2-(((S)-3-(изопропоксиметил)морфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)ацетил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид (соединение 62)

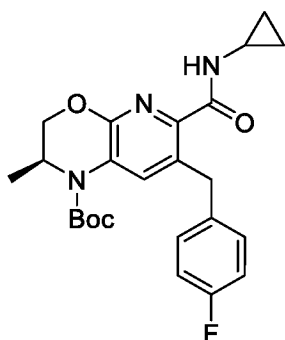
Соединение 62 (11 мг, выход 22 %) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере 29, стадии 7, из трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-((S)-6-карбамоил-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(((S)-3-(изопропоксиметил)морфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,36 (brs, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,28-7,18 (m, 2 H),

7,13-7,01 (m, 2 H), 4,81-4,74 (m, 1 H), 4,45-4,31 (m, 3 H), 4,31-4,21 (m, 1 H), 4,04-3,95 (m, 1 H), 3,78-3,69 (m, 1 H), 3,58-3,51 (m, 1 H), 3,49-3,35 (m, 3 H), 3,29-3,18 (m, 3 H), 2,91-2,72 (m, 4 H), 2,67-2,59 (m, 1 H), 2,59-2,52 (m, 1 H), 2,33-2,28 (m, 2 H), 2,28-2,21 (m, 1 H), 2,07-1,98 (m, 1 H), 1,97-1,90 (m, 1 H), 1,26-1,17 (m, 3 H), 1,07-1,00 (m, 6 H), 0,92-0,84 (m, 3 H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 613,4.

Пример 63: (S)-N-циклопропил-1-(2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)ацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид (соединение 63)

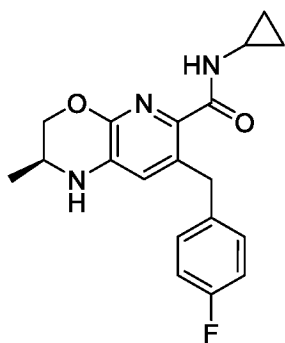


Стадия 1: трет-бутил-(S)-6-(циклопропилкарбамоил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



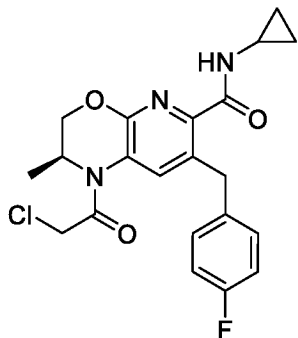
Указанное в заголовке соединение стадии 1 (5,1 г, выход 95 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 31, стадии 3, из (S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоновой кислоты и циклопропанамина. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 442,4.

Стадия 2: (S)-N-циклопропил-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид



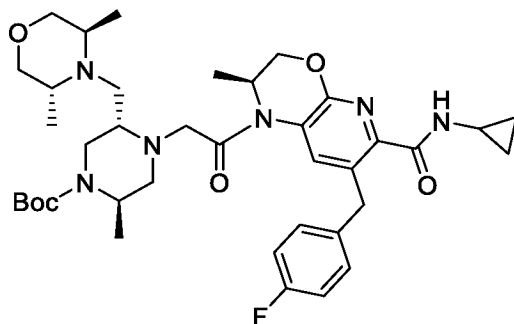
Указанное в заголовке соединение стадии 2 (3,3 г, выход 84 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 8, из трет-бутил-(S)-6-(циклопропилкарбамоил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 342,5.

Стадия 3: (S)-1-(2-хлорацетил)-N-циклопропил-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение стадии 3 (3,2 г, выход 79 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 9, из (S)-N-циклопропил-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид и 2-хлорацетилхлорида. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 418,4.

Стадия 4: трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-((S)-6-(циклопропилкарбамоил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат

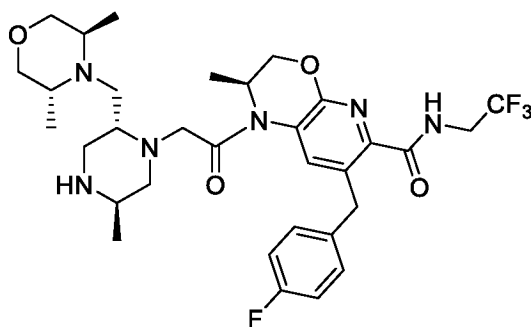


Указанное в заголовке соединение стадии 4 (220 мг, выход 65 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-1-(2-хлорацетил)-N-циклопропил-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид и трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 709,5.

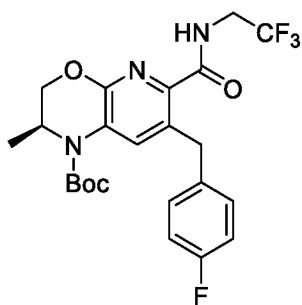
Стадия 5: (S)-N-циклопропил-1-(2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)ацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид (соединение 63)

Соединение 63 в виде соли муравьиной кислоты получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 19, из трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-((S)-6-(циклопропилкарбамоил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. Соль нейтрализовали водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc . Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток дополнительно лиофилизировали с получением соединения 63 (68 мг, выход 36 %) в виде свободного основания. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,38 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,26 – 7,19 (m, 2H), 7,11-7,06 (m, 2H), 4,73 (s, 1H), 4,36 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,25 (s, 3H), 3,94 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,55 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 3,41 (d, $J = 12,0$ Hz, 2H), 3,07 (s, 2H), 2,94 (d, $J = 12,0$ Hz, 2H), 2,81 – 2,57 (m, 7H), 2,33 – 2,22 (m, 2H), 1,98 – 1,94 (m, 1H), 1,23 – 1,16 (m, 3H), 0,89 – 0,79 (m, 9H), 0,69 – 0,63 (m, 2H), 0,59 – 0,53 (m, 2H). ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 609,6$.

Пример 64: (S)-1-(2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)ацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-N-(2,2,2-трифторэтил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид (соединение 64)

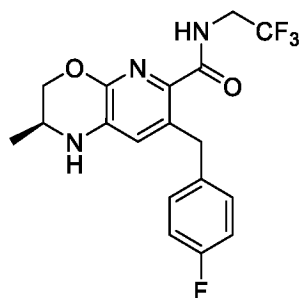


Стадия 1: трет-бутил-(S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-((2,2,2-трифторэтил)карбамоил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



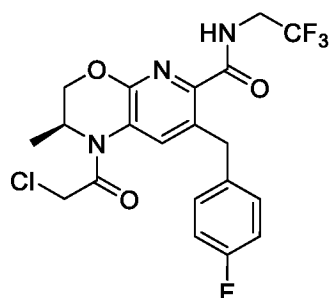
Указанное в заголовке соединение стадии 1 (220 мг, выход 98 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 31, стадии 3, из (S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоновой кислоты и 2,2,2-трифторэтан-1-амин. ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 484,2$.

Стадия 2: (S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-N-(2,2,2-трифторэтил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид



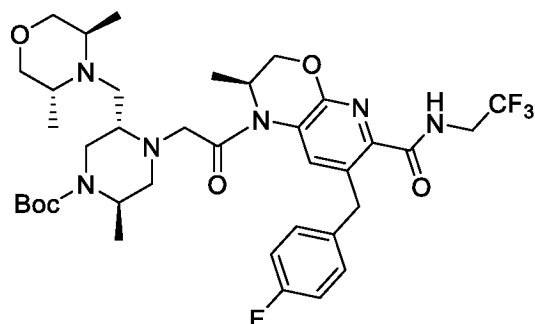
Указанное в заголовке соединение стадии 2 (130 мг, выход 80 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 8, из трет-бутил-(S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-((2,2,2-трифторэтил)карбамоил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 384,1.

Стадия 3: (S)-1-(2-хлорацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-N-(2,2,2-трифторэтил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение стадии 3 (120 мг, выход 70 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 9, из (S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-N-(2,2,2-трифторэтил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамида и 2-хлорацетилхлорида. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 460,2.

Стадия 4: трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-((2,2,2-трифторэтил)карбамоил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



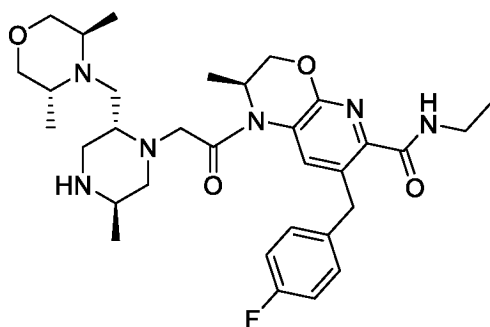
Указанное в заголовке соединение стадии 4 (130 мг, выход 61 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-1-(2-хлорацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-N-(2,2,2-трифторэтил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамида и трет-бутил-2-метилпиперазин-1-карбоксилата.

(4-фторбензил)-2-метил-N-(2,2,2-трифторэтил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамида и трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 751,4$.

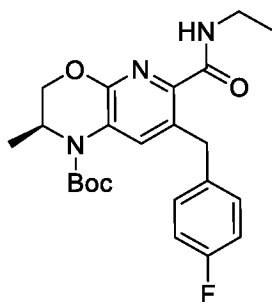
Стадия 5: (S)-1-(2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)ацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-N-(2,2,2-трифторэтил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид (соединение 64)

Соединение 64 в виде соли муравьиной кислоты получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 19, из трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-(2,2,2-трифторэтил)карбамоил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. Соль нейтрализовали водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc . Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток дополнительно лиофилизировали с получением соединения 64 (30 мг, выход 43 %) в виде свободного основания. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,03 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,25 – 7,18 (m, 2H), 7,10 – 7,07 (m, 2H), 4,73 (s, 1H), 4,40 – 4,31 (m, 4H), 4,02 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,65 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 3,42 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,08 (d, $J = 8,0$ Hz, 3H), 2,85 – 2,78 (m, 3H), 2,67 (d, $J = 8,0$ Hz, 3H), 2,43 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,01 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 1,22 – 1,17 (m, 3H), 1,00 – 0,94 (m, 3H), 0,88 – 0,81 (m, 6H). ЖХ-МС $(M+H)^+ = 651,4$.

Пример 65: (S)-1-(2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)ацетил)-N-этил-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид (соединение 65)

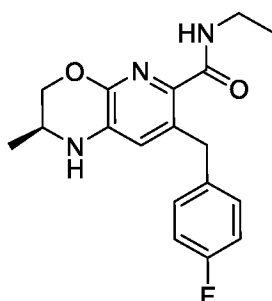


Стадия 1: трет-бутил-(S)-6-(этилкарбамоил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



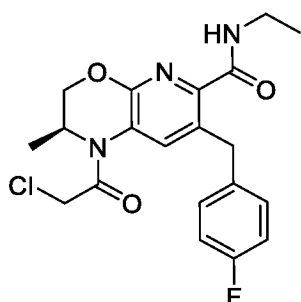
Указанное в заголовке соединение стадии 1 (200 мг, выход 98 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 31, стадии 3, из (S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоновой кислоты и этанамина. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 430,2$.

Стадия 2: (S)-N-этил-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид



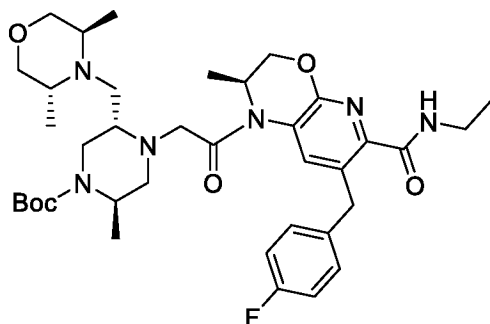
Указанное в заголовке соединение стадии 2 (130 мг, выход 85 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 8, из трет-бутил-(S)-6-(этилкарбамоил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 330,2$.

Стадия 3: (S)-1-(2-хлорацетил)-N-этил-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение (110 мг, выход 69 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 9, из (S)-N-этил-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид и 2-хлорацетилхлорида. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 406,2$.

Стадия 4: трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-6-(этилкарбамоил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат

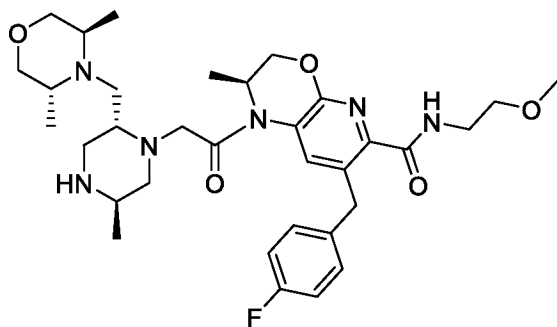


Указанное в заголовке соединение стадии 4 (120 мг, выход 63 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-1-(2-(2-хлорацетил)-N-этил-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамида и трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 697,4.

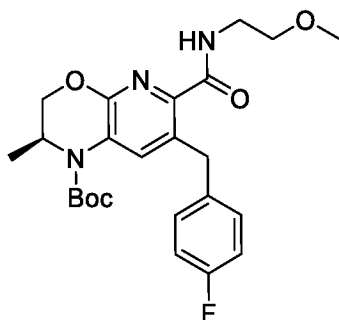
Стадия 5: (S)-1-(2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)ацетил)-N-этил-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид (соединение 65)

Соединение 65 в виде соли муравьиной кислоты получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 19, из трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-6-(этилкарбамоил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. Соль нейтрализовали водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток дополнительно лиофилизировали с получением соединения 65 (33 мг, выход 32 %) в виде свободного основания. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,43 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,26 – 7,20 (m, 2H), 7,10 – 7,06 (m, 2H), 4,73 (s, 1H), 4,38 – 4,27 (m, 4H), 3,96 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 3,58 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 3,42 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 3,25 (s, 2H), 3,08 (s, 2H), 2,99 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 2,79 – 2,60 (m, 6H), 2,35 – 2,26 (m, 2H), 1,98 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 1,26 – 1,18 (m, 4H), 1,10 – 1,07 (m, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,87 – 0,80 (m, 6H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 597,4.

Пример 66: (S)-1-(2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)ацетил)-7-(4-фторбензил)-N-(2-метоксиэтил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид (соединение 66)

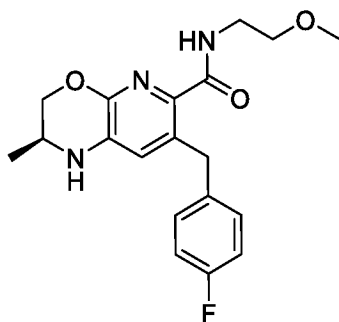


Стадия 1: трет-бутил-(S)-7-(4-фторбензил)-6-((2-метоксиэтил)карбамоил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



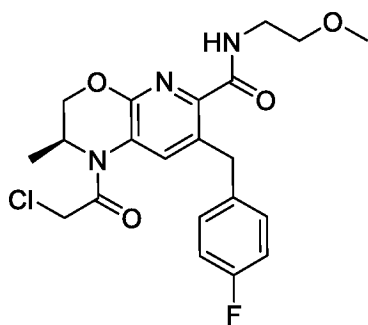
Указанное в заголовке соединение стадии 1 (170 мг, выход 97 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 31, стадии 3, из (S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоновой кислоты и 2-метоксиэтан-1-аминa. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 460,2.

Стадия 2: (S)-7-(4-фторбензил)-N-(2-метоксиэтил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид



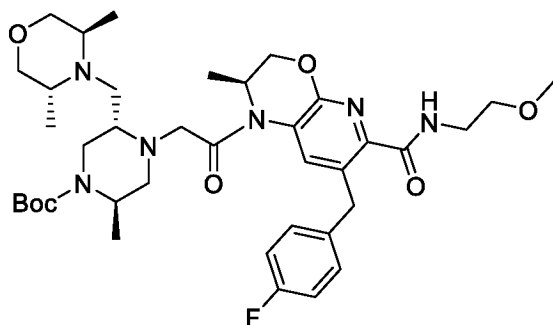
Указанное в заголовке соединение стадии 2 (110 мг, выход 83 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 8, из трет-бутил-(S)-7-(4-фторбензил)-6-((2-метоксиэтил)карбамоил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 360,2.

Стадия 3: (S)-1-(2-хлорацетил)-7-(4-фторбензил)-N-(2-метоксиэтил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение стадии 3 (140 мг, выход 75 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 9, из (S)-7-(4-фторбензил)-N-(2-метоксиэтил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамида и 2-хлорацетилхлорида. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 436,2.

Стадия 4: трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-6-((2-метоксиэтил)карбамоил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



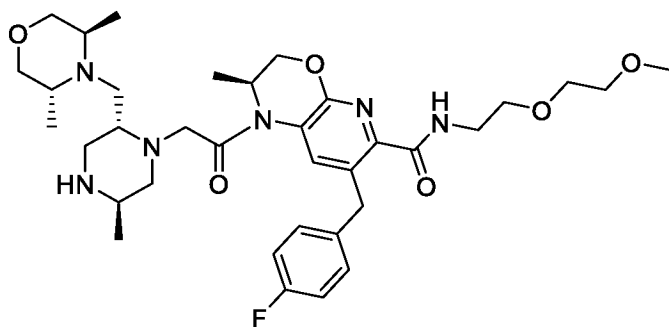
Указанное в заголовке соединение стадии 4 (160 мг, выход 67 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-1-(2-(2-хлорацетил)-7-(4-фторбензил)-N-(2-метоксиэтил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамида и трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 727,4.

Стадия 5: (S)-1-(2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)ацетил)-7-(4-фторбензил)-N-(2-метоксиэтил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид (соединение 66)

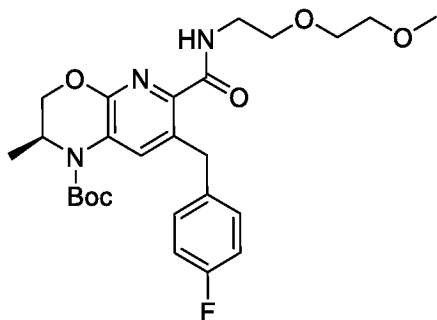
Соединение 66 в виде соли муравьиной кислоты получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 19, из трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-6-(2-метоксиэтил)карбамоил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. Соль нейтрализовали водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток дополнительно лиофилизировали с получением соединения 66 (56 мг, выход 48 %) в виде свободного основания. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,40 (s, 1H), 8,35 (s,

1H), 7,27 – 7,19 (m, 2H), 7,10 – 7,07 (m, 2H), 4,77 (s, 1H), 4,45 – 4,23 (m, 4H), 3,97 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 3,52 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 3,42 (s, 6H), 3,27 (s, 3H), 3,09 (s, 2H), 2,92 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 2,78 – 2,56 (m, 6H), 2,27 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 2,17 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 1,96 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 1,26 – 1,17 (m, 4H), 0,91 – 0,80 (m, 9H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 627,4.

Пример 67: (S)-1-(2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)ацетил)-7-(4-фторбензил)-N-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид (соединение 67)

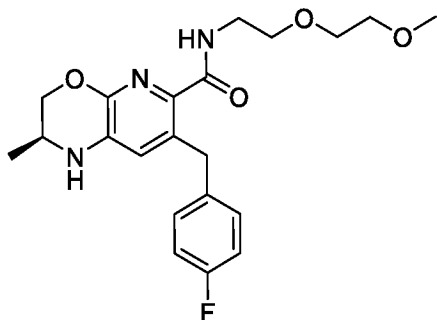


Стадия 1: трет-бутил-(S)-7-(4-фторбензил)-6-((2-(2-метоксиэтокси)этил)карбамоил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



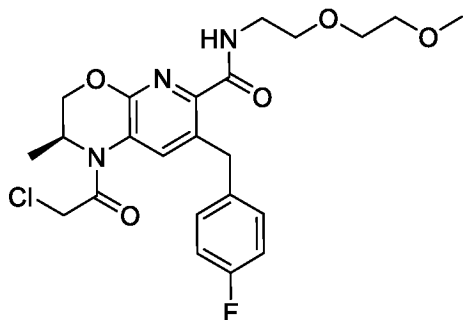
Указанное в заголовке соединение стадии 1 (230 мг, выход 98 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 31, стадии 3, из (S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоновой кислоты и 2-(2-метоксиэтокси)этан-1-амин. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 504,2.

Стадия 2: (S)-7-(4-фторбензил)-N-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид



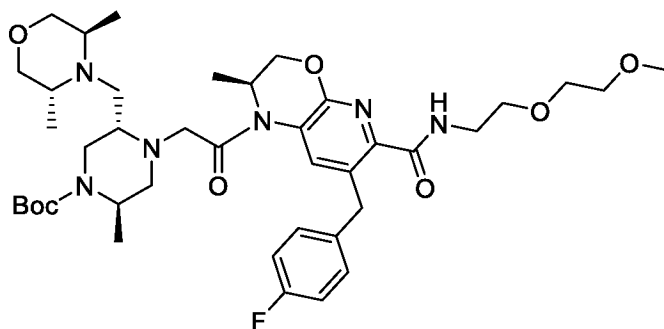
Указанное в заголовке соединение стадии 2 (160 мг, выход 88 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 8, из трет-бутил-(S)-7-(4-фторбензил)-6-((2-(2-метоксиэтокси)этил)карбамоил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 404,2.

Стадия 3: (S)-1-(2-хлорацетил)-7-(4-фторбензил)-N-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение стадии 3 (150 мг, выход 71 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 9, из (S)-7-(4-фторбензил)-N-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид и 2-хлорацетилхлорида. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 480,2.

Стадия 4: трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-6-((2-(2-метоксиэтокси)этил)карбамоил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат

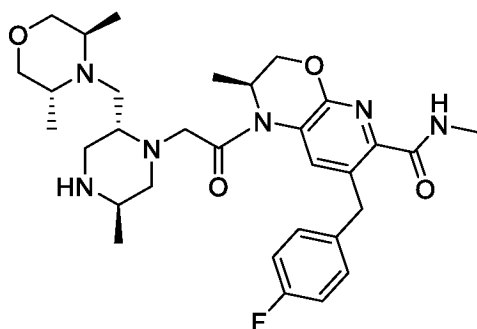


Указанное в заголовке соединение стадии 4 (180 мг, выход 66 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-1-(2-хлорацетил)-7-(4-фторбензил)-N-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид и трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 771,4.

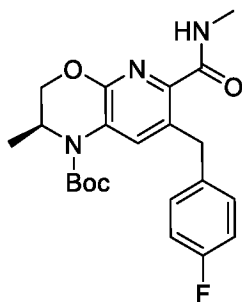
Стадия 5: (S)-1-(2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)ацетил)-7-(4-фторбензил)-N-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид (соединение 67)

Соединение 67 в виде соли муравьиной кислоты получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 19, из трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-6-(2-(2-метоксиэтокси)этил)карбамоил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. Соль нейтрализовали водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали ЕА. Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток дополнительно лиофилизировали с получением соединения 67 (65 мг, выход 47 %) в виде свободного основания. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,43 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,27 – 7,19 (m, 2H), 7,10 – 7,07 (m, 2H), 4,77 (s, 1H), 4,40 – 4,27 (m, 4H), 3,97 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 3,54 – 3,34 (m, 11H), 3,24 (s, 3H), 3,09 (s, 2H), 2,93 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 2,75 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 2,68 (s, 2H), 2,61 – 2,56 (m, 3H), 2,27 (t, $J = 12,0$ Hz, 1H), 2,18 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 1,96 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 1,26 – 1,18 (m, 4H), 0,91 – 0,80 (m, 9H). ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 671,5$.

Пример 68: (S)-1-(2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)ацетил)-7-(4-фторбензил)-N,2-диметил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид (соединение 68)

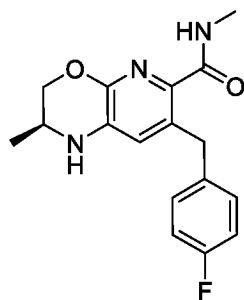


Стадия 1: трет-бутил-(S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-(метилкарбамоил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



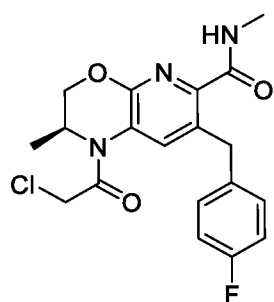
Указанное в заголовке соединение стадии 1 (258 мг, выход 96 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 31, стадии 3, из (S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоновой кислоты и метиламина. ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 416,2$.

Стадия 2: (S)-7-(4-фторбензил)-N,2-диметил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид



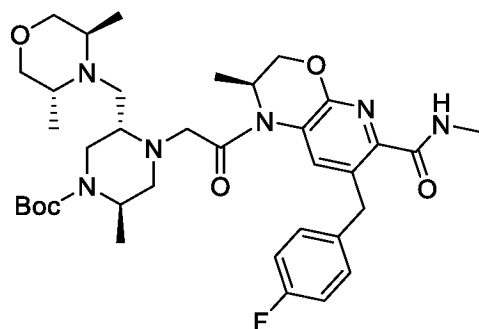
Указанное в заголовке соединение стадии 2 (191 мг, выход 97 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 8, из трет-бутил-(S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-(метилкарбамоил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 316,2.

Стадия 3: (S)-1-(2-хлорацетил)-7-(4-фторбензил)-N,2-диметил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение стадии 3 (232 мг, выход 95 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 9, из (S)-7-(4-фторбензил)-N,2-диметил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамида и 2-хлорацетилхлорида. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 392,2.

Стадия 4: трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-(метилкарбамоил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



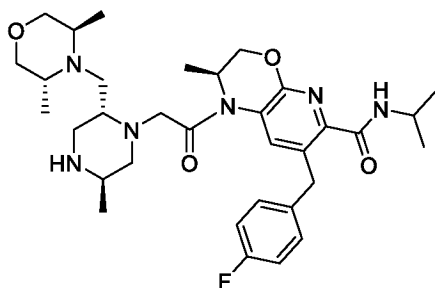
Указанное в заголовке соединение стадии 4 (184 мг, выход 62 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-1-(2-хлорацетил)-7-

(4-фторбензил)-N,2-диметил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамида и трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 683,5.

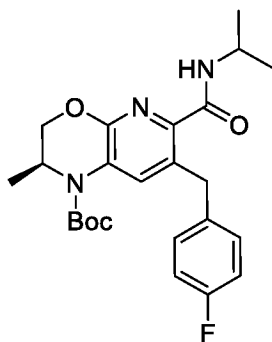
Стадия 5: (S)-1-(2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)ацетил)-7-(4-фторбензил)-N,2-диметил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид (соединение 68)

Соединение 68 (64 мг, выход 40 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 29, стадии 7, из трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-(метилкарбамоил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,44 (brs, 1 H), 7,85-7,76 (m, 1 H), 7,29-7,22 (m, 2 H), 7,04-6,93 (m, 2 H), 4,84-4,81 (m, 1 H), 4,63-4,51 (m, 2 H), 4,44-4,15 (m, 3 H), 3,64-3,56 (m, 2 H), 3,42-3,24 (m, 4 H), 3,17-3,00 (m, 2 H), 2,99-2,94 (m, 3 H), 2,86-2,78 (m, 4 H), 2,71-2,53 (m, 2 H), 2,24-2,15 (m, 1 H), 1,37-1,28 (m, 6 H), 1,00-0,94 (m, 6 H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 583,4.

Пример 69: (S)-1-(2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)ацетил)-7-(4-фторбензил)-N-изопропил-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид (соединение 69)



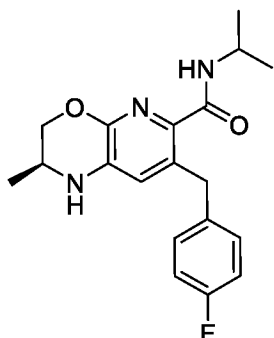
Стадия 1: трет-бутил-(S)-7-(4-фторбензил)-6-(изопропилкарбамоил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение стадии 1 (273 мг, выход 95 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 31, стадии 3, из (S)-1-(трет-

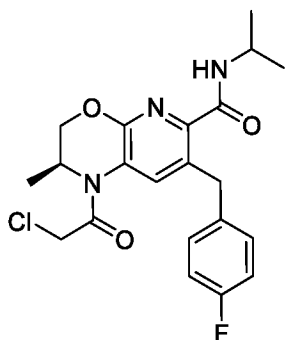
бутоксикарбонил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоновой кислоты и изопропиламина. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 444,2$.

Стадия 2: (S)-7-(4-фторбензил)-N-изопропил-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид



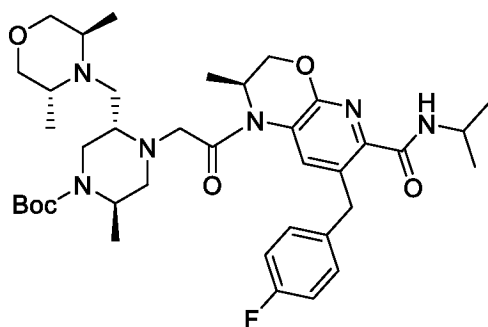
Указанное в заголовке соединение стадии 2 (185 мг, выход 87 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 8, из трет-бутил-(S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-(изопропилкарбамоил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 344,2$.

Стадия 3: (S)-1-(2-хлорацетил)-7-(4-фторбензил)-N-изопропил-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение стадии 3 (223 мг, выход 98 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 9, из (S)-7-(4-фторбензил)-N-изопропил-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид и 2-хлорацетилхлорида. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 420,2$.

Стадия 4: трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-6-(изопропилкарбамоил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат

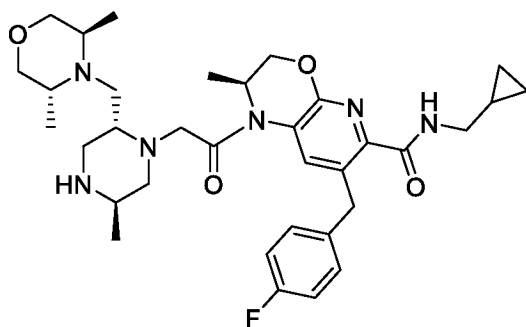


Указанное в заголовке соединение стадии 4 (116 мг, выход 37 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-(1-(2-хлорацетил)-7-(4-фторбензил)-N-изопропил-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамида и трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 711,5.

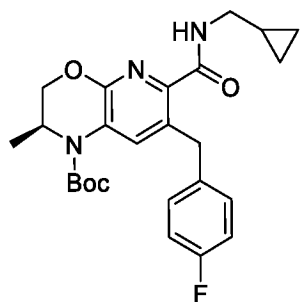
Стадия 5: (S)-1-(2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)ацетил)-7-(4-фторбензил)-N-изопропил-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамида (соединение 69)

Соединение 69 (34 мг, выход 34 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 29, стадии 7, из трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-6-(изопропилкарбамоил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,45 (brs, 1 H), 7,65-7,58 (m, 1 H), 7,30-7,22 (m, 2 H), 7,03-6,95 (m, 2 H), 4,75-4,73 (m, 1 H), 4,57 (s, 2 H), 4,45-4,37 (m, 1 H), 4,34-4,11 (m, 3 H), 3,64-3,56 (m, 2 H), 3,51-3,36 (m, 2 H), 3,32-3,28 (m, 2 H), 3,23-3,19 (m, 2 H), 2,91-2,79 (m, 4 H), 2,77-2,62 (m, 2 H), 2,25-2,16 (m, 1 H), 1,44-1,38 (m, 3 H), 1,34 (d, J = 6,7 Hz, 3 H), 1,30-1,23 (m, 6 H), 1,00-0,94 (m, 6 H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 611,3.

Пример 70: (S)-N-(циклопропилметил)-1-(2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)ацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамида (соединение 70)

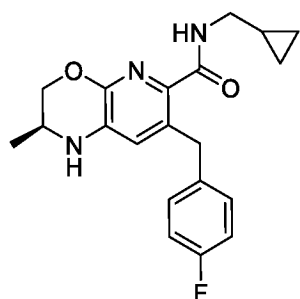


Стадия 1: трет-бутил-(S)-6-((циклопропилметил)карбамоил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



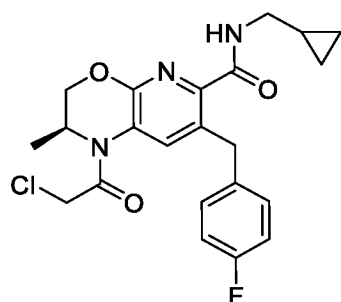
Указанное в заголовке соединение стадии 1 (290 мг, выход 98 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 31, стадии 3, из (S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоновой кислоты и циклопропилметанамина. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 456,2.

Стадия 2: (S)-N-(циклопропилметил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид



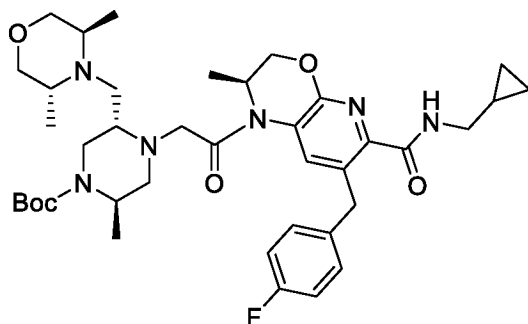
Указанное в заголовке соединение стадии 2 (182 мг, выход 71 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 8, из трет-бутил-(S)-6-((циклопропилметил)карбамоил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 356,2.

Стадия 3: (S)-1-(2-хлорацетил)-N-(циклопропилметил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение стадии 3 (216 мг, выход 96 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 9, из (S)-N-(циклопропилметил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид и 2-хлорацетилхлорида. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 432,2.

Стадия 4: трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-((S)-6-((циклопропилметил)карбамоил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат

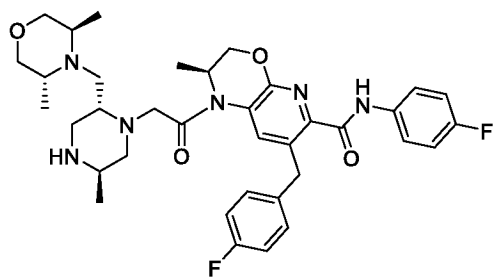


Указанное в заголовке соединение стадии 4 (230 мг, выход 73 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-(1-(2-хлорацетил)-N-(циклопропилметил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамида и трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 723,5.

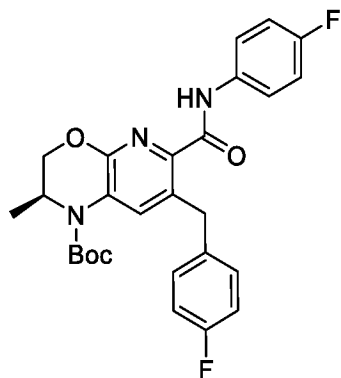
Стадия 5: (S)-N-(циклопропилметил)-1-(2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)ацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид (соединение 70)

Соединение 70 (48 мг, 24 % выход) получали способом, аналогичным описанному в Примере 29, стадии 7, из трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-((S)-6-((циклопропилметил)карбамоил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,40 (brs, 1 H), 7,92-7,85 (m, 1 H), 7,30-7,21 (m, 2 H), 7,03-6,94 (m, 2 H), 4,71 (s, 1 H), 4,57 (s, 2 H), 4,46-4,38 (m, 1 H), 4,34-4,27 (m, 1 H), 4,22 (s, 1 H), 3,64-3,56 (m, 2 H), 3,54-3,37 (m, 2 H), 3,34-3,16 (m, 6 H), 2,94-2,66 (m, 6 H), 2,25-2,18 (m, 1 H), 1,45 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,35 (d, J = 6,7 Hz, 3 H), 1,10-1,01 (m, 1 H), 1,00-0,86 (m, 6 H), 0,60-0,49 (m, 2 H), 0,32-0,24 (m, 2 H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 623,4.

Пример 71: (S)-1-(2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)ацетил)-7-(4-фторбензил)-N-(4-фторфенил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид (соединение 71)

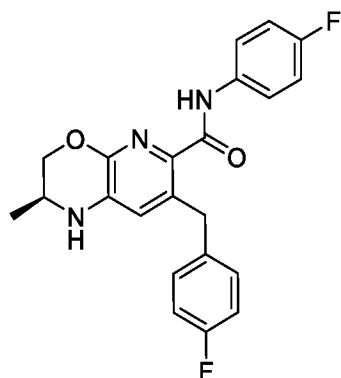


Стадия 1: трет-бутил-(S)-7-(4-фторбензил)-6-((4-фторфенил)карбамоил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



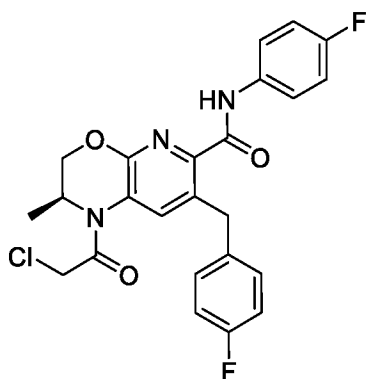
Указанное в заголовке соединение стадии 1 (328 мг, выход 76 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 31, стадии 3, из (S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоновой кислоты и 4-фторанилина. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 496,3$.

Стадия 2: (S)-7-(4-фторбензил)-N-(4-фторфенил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид



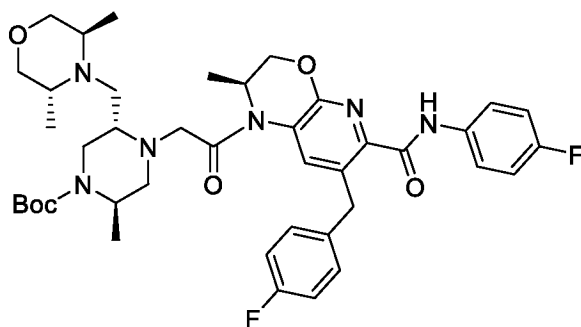
Указанное в заголовке соединение стадии 2 (250 мг, выход 95 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 8, из трет-бутил-(S)-7-(4-фторбензил)-6-((4-фторфенил)карбамоил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 396,2$.

Стадия 3: (S)-1-(2-хлорацетил)-7-(4-фторбензил)-N-(4-фторфенил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение стадии 3 (200 мг, выход 67 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 9, из (S)-7-(4-фторбензил)-N-(4-фторфенил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамида и 2-хлорацетилхлорида. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 472,2.

Стадия 4: трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-6-((4-фторфенил)карбамоил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



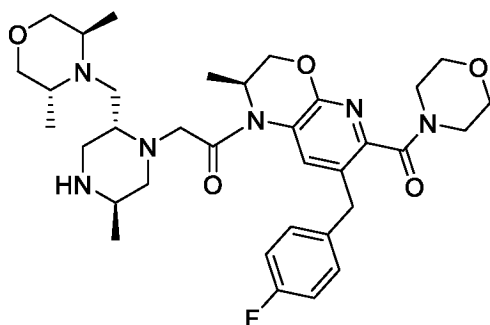
Указанное в заголовке соединение стадии 4 (220 мг, выход 68 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-1-(2-хлорацетил)-7-(4-фторбензил)-N-(4-фторфенил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамида и трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 763,6.

Стадия 5: (S)-1-(2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)ацетил)-7-(4-фторбензил)-N-(4-фторфенил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамида (соединение 71)

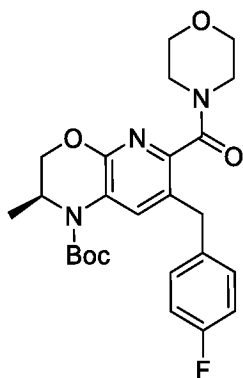
Соединение 71 (66 мг, выход 34 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 29, стадии 7, из трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-6-((4-фторфенил)карбамоил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 9,66 (s, 1 H), 8,35 (brs, 1 H), 7,62-7,49 (m, 2 H), 7,21-7,10 (m, 2 H), 7,02-6,81 (m, 4 H), 4,61-4,55 (m, 1 H), 4,50 (s, 2 H), 4,38-4,27

(m, 1 H), 4,26-4,00 (m, 2 H), 3,53-3,27 (m, 4 H), 3,20-3,14 (m, 4 H), 2,80-2,64 (m, 6 H), 2,15-2,05 (m, 1 H), 1,35 (d, $J = 6,4$ Hz, 3 H), 1,25 (d, $J = 6,7$ Hz, 3 H), 0,90-0,82 (m, 6 H). ЖХ-МС $(M+H)^+ = 663,5$.

Пример 72: 2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)-1-((S)-(7-(4-фторбензил)-2-метил-6-(морфолин-4-карбонил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он (соединение 72)

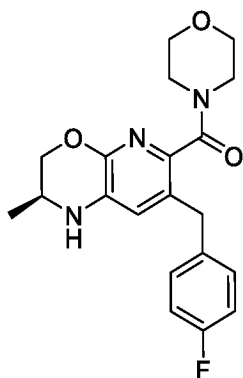


Стадия 1: трет-бутил-(S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-(морфолин-4-карбонил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



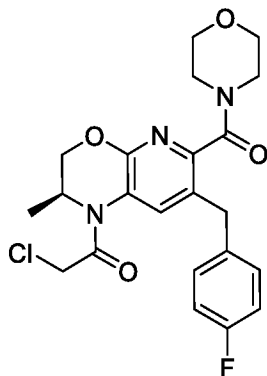
Указанное в заголовке соединение стадии 1 (302 мг, выход 96 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 31, стадии 3, из (S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоновой кислоты и морфолина. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 472,4$.

Стадия 2: (S)-(7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)(морфолино)метанон



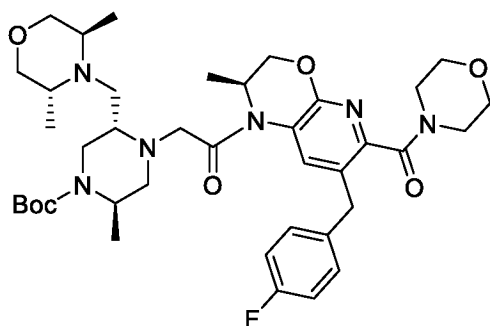
Указанное в заголовке соединение стадии 2 (232 мг, выход 97 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 8, из трет-бутил-(S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-(морфолин-4-карбонил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 372,2.

Стадия 3: (S)-2-хлор-1-(7-(4-фторбензил)-2-метил-6-(морфолин-4-карбонил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он



Указанное в заголовке соединение стадии 3 (210 мг, выход 82 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 9, из (S)-(7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)(морфолино)метанона и 2-хлорацетилхлорида. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 448,1.

Стадия 4: трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-(морфолин-4-карбонил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат

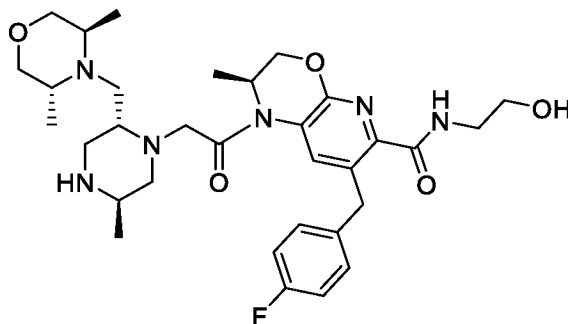


Указанное в заголовке соединение стадии 4 (180 мг, выход 52 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-2-хлор-1-(7-(4-фторбензил)-2-метил-6-(морфолин-4-карбонил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-она и трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 739,4.

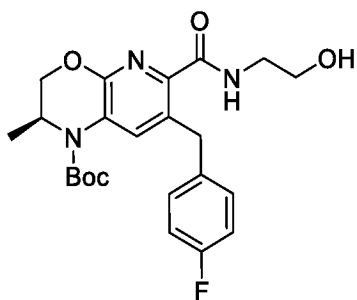
Стадия 5: 2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)-1-((S)-(7-(4-фторбензил)-2-метил-6-(морфолин-4-карбонил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он (соединение 72)

Соединение 72 (74 мг, выход 47 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 29, стадии 7, из трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-(морфолин-4-карбонил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,33 (brs, 1 H), 7,23-7,09 (m, 4 H), 4,81-4,75 (m, 1 H), 4,41-4,33 (m, 1 H), 4,31-4,23 (m, 1 H), 4,02-3,94 (m, 1 H), 3,93-3,80 (m, 2 H), 3,60-3,52 (m, 5 H), 3,52-3,39 (m, 3 H), 3,34-3,19 (m, 2 H), 3,16-3,06 (m, 2 H), 3,04-2,89 (m, 3 H), 2,85-2,75 (m, 1 H), 2,74-2,67 (m, 2 H), 2,65-2,52 (m, 3 H), 2,34-2,24 (m, 1 H), 2,23-2,13 (m, 1 H), 2,03-1,94 (m, 1 H), 1,22 (d, $J = 6,7$ Hz, 3 H), 0,92-0,83 (m, 9 H). ЖХ-МС ($\text{M}+\text{H}$) $^+ = 639,5$.

Пример 73: (S)-1-(2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)ацетил)-7-(4-фторбензил)-N-(2-гидроксиэтил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид (соединение 73)

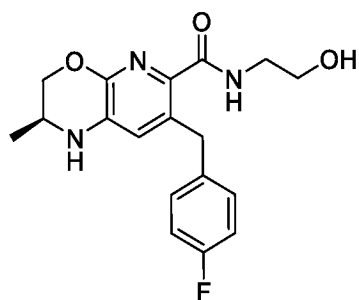


Стадия 1: трет-бутил-(S)-7-(4-фторбензил)-6-((2-гидроксиэтил)карбамоил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



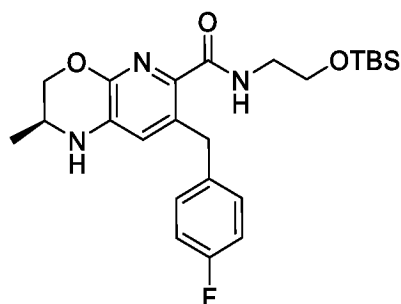
Указанное в заголовке соединение стадии 1 (260 мг, выход 89 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 31, стадии 3, из (S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоновой кислоты и 2-аминоэтан-1-ол. ЖХ-МС ($\text{M}+\text{H}$) $^+ = 446,2$.

Стадия 2: (S)-7-(4-фторбензил)-N-(2-гидроксиэтил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид



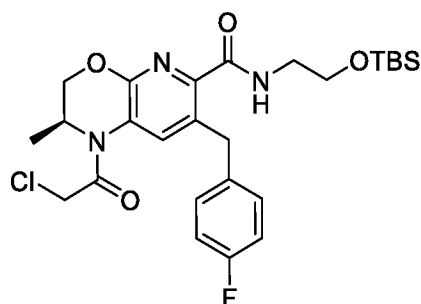
Указанное в заголовке соединение стадии 2 (180 мг, выход 89 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 8, из трет-бутил-(S)-7-(4-фторбензил)-6-((2-гидроксиэтил)карбамоил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 346,2.

Стадия 3: (S)-N-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид



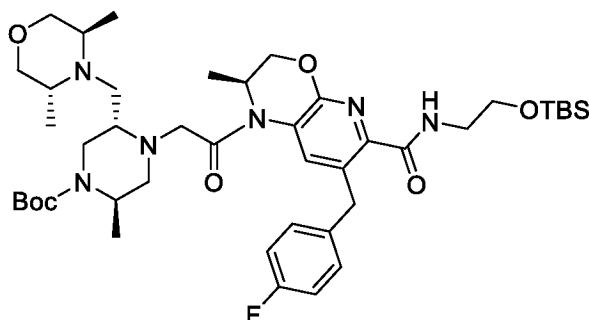
Указанное в заголовке соединение стадии 3 (190 мг, выход 79 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 54, стадии 1, из (S)-7-(4-фторбензил)-N-(2-гидроксиэтил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид и TBSCl. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 460,2.

Стадия 4: (S)-N-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1-(2-хлорацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение стадии 4 (167 мг, выход 75 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 9, из (S)-N-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид и 2-хлорацетилхлорида. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 536,2.

Стадия 5: трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-((S)-6-((2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)карбамоил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат

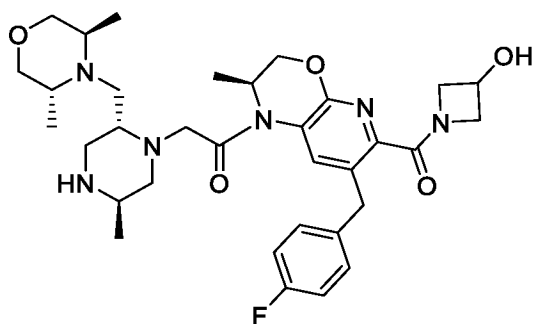


Указанное в заголовке соединение стадии 5 (82 мг, выход 32 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-N-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)(1-(2-хлорацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамида и трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 827,5.

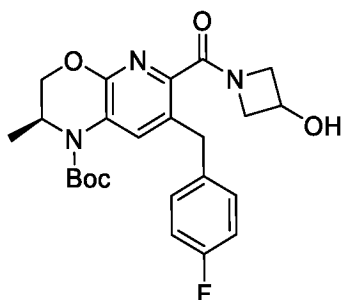
Стадия 6: (S)-1-(2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)ацетил)-7-(4-фторбензил)-N-(2-гидроксиэтил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид (соединение 73)

Соединение 73 (8 мг, 12 % выход) получали способом, аналогичным описанному в Примере 29, стадии 7, из трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-((S)-6-((2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)карбамоил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,41-8,33 (m, 2 H), 7,29-7,19 (m, 2 H), 7,13-7,03 (m, 2 H), 4,82-4,73 (m, 2 H), 4,41-4,25 (m, 4 H), 4,01-3,93 (m, 1 H), 3,56-3,39 (m, 5 H), 3,36-3,33 (m, 1 H), 3,31-3,28 (m, 1 H), 3,14-3,05 (m, 2 H), 2,97-2,89 (m, 1 H), 2,82-2,73 (m, 1 H), 2,73-2,66 (m, 2 H), 2,65-2,53 (m, 3 H), 2,33-2,22 (m, 1 H), 2,21-2,11 (m, 1 H), 2,01-1,92 (m, 1 H), 1,22 (d, J = 6,7 Hz, 3 H), 0,90-0,81 (m, 9 H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 613,4.

Пример 74: 2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)-1-((S)-(7-(4-фторбензил)-6-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он (соединение 74)

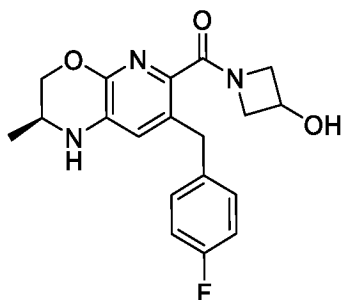


Стадия 1: трет-бутил-(S)-7-(4-фторбензил)-6-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



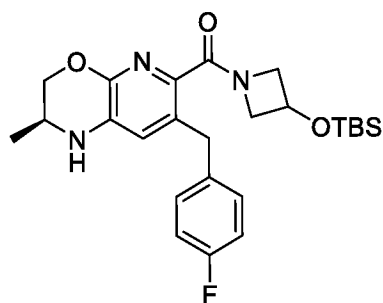
Указанное в заголовке соединение стадии 1 (280 мг, выход 93 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 31, стадии 3, из (S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоновой кислоты и азетидин-3-ола. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 458,2$.

Стадия 2: (S)-(7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)метанон



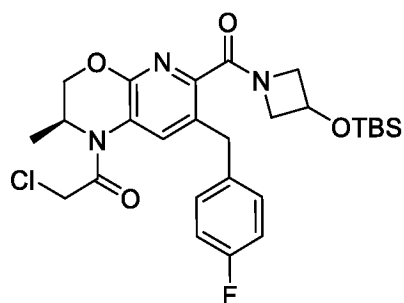
Указанное в заголовке соединение стадии 2 (180 мг, выход 89 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 8, из трет-бутил-(S)-7-(4-фторбензил)-6-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 358,1$.

Стадия 3: (S)-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)азетидин-1-ил)(7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)метанон



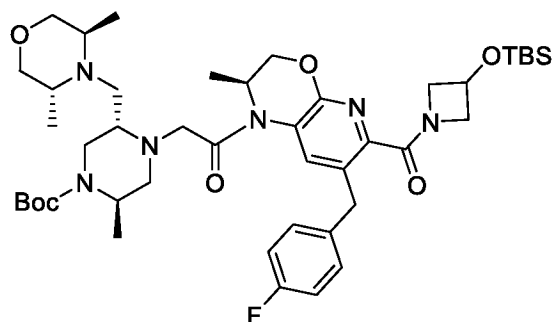
Указанное в заголовке соединение со стадии 3 (180 мг, выход 84 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 54, стадии 1, из (S)-(7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)(3-гидроксиазетидин-1-ил)метанола и TBSCl. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 472,2.

Стадия 4: (S)-1-(6-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)азетидин-1-карбонил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-хлорэтан-1-он



Указанное в заголовке соединение стадии 4 (150 мг, выход 71 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 9, из (S)-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)азетидин-1-ил)(7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)метанола и 2-хлорацетилхлорида. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 548,3.

Стадия 5: трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-((S)-6-((3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)азетидин-1-карбонил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат

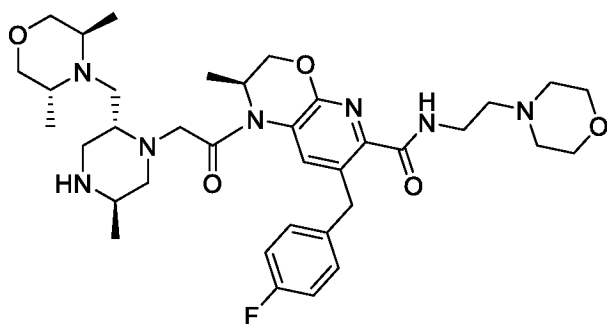


Указанное в заголовке соединение со стадии 5 (130 мг, выход 56 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-1-(6-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)азетидин-1-карбонил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-хлорэтан-1-она и трет-бутил-(2R,5S)-5-((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 839,4.

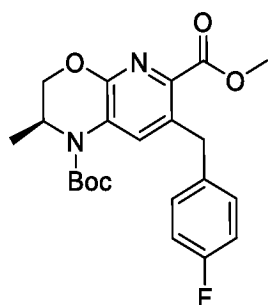
Стадия 6: 2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)-1-((S)-(7-(4-фторбензил)-6-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он (соединение 74)

Соединение 74 (28 мг, 29 % выход) получали способом, аналогичным описанному в Примере 29, стадии 7, из трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-((S)-6-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)азетидин-1-карбонил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,31 (s, 1 H), 7,26-7,18 (m, 2 H), 7,17-7,06 (m, 2 H), 5,75-5,67 (m, 1 H), 4,81-4,75 (m, 1 H), 4,43-4,33 (m, 2 H), 4,31-4,22 (m, 1 H), 4,22-4,09 (m, 2 H), 4,09-3,91 (m, 4 H), 3,85-3,67 (m, 2 H), 3,54-3,40 (m, 3 H), 3,14-3,06 (m, 2 H), 2,97-2,89 (m, 1 H), 2,83-2,74 (m, 1 H), 2,74-2,63 (m, 2 H), 2,62-2,52 (m, 2 H), 2,32-2,22 (m, 1 H), 2,20-2,09 (m, 1 H), 2,06-1,92 (m, 2 H), 1,20 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 0,90-0,81 (m, 9 H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 625,3.

Пример 75: (S)-1-(2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)ацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-N-(2-морфолиноэтил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид (соединение 75)

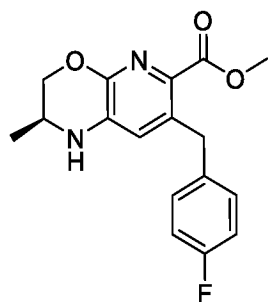


Стадия 1: 1-(трет-бутил) 6-метил (S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1,6-дикарбоксилат



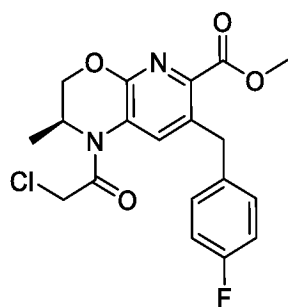
К раствору (S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоновой кислоты (100 мг, 0,16 ммоль) и оксалилдихлорид (157 мг, 1,24 ммоль) в ДХМ (6 мл) по каплям добавляли ДМФА (0,01 мл, 0,13 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. После завершения реакции полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в MeOH (10 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. После завершения реакции полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (63 мг, выход 93 %). ЖХ-МС $(M+H)^+ = 417,2$.

Стадия 2: метил-(S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксилат



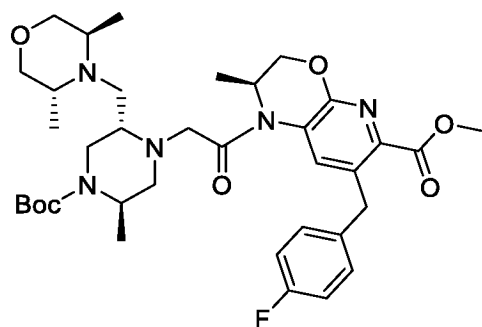
Указанное в заголовке соединение стадии 2 (47 мг, выход 98 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 8, из 1-(трет-бутил)-6-метил-(S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1,6-дикарбоксилата. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 317,1$.

Стадия 3: метил-(S)-1-(2-хлорацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксилат



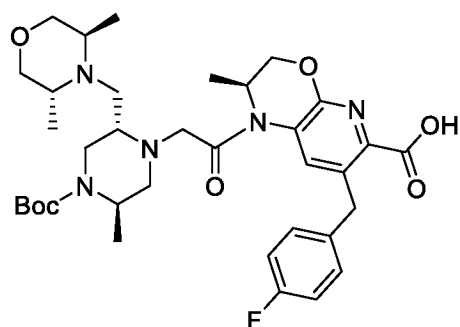
Указанное в заголовке соединение стадии 3 (55 мг, выход 92 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 9, из метил-(S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксилата и 2-хлорацетилхлорида. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 393,1.

Стадия 4: метил-(S)-1-(2-((2S,5R)-4-(трет-бутоксикарбонил)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)ацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение стадии 4 (71 мг, выход 74 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-1-(2-хлорацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксилата и трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 684,4.

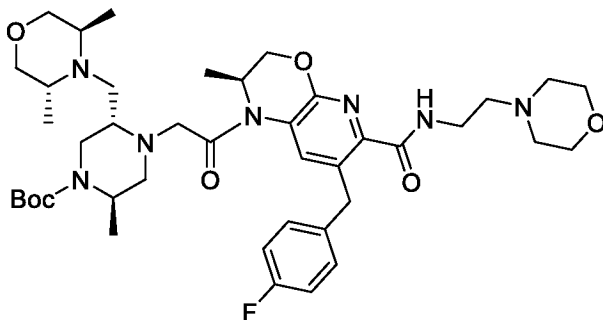
Стадия 5: (S)-1-(2-((2S,5R)-4-(трет-бутоксикарбонил)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)ацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение стадии 5 (22 мг, 30 % выхода) получали способом, аналогичным описанному в Примере 8, стадии 4, из метил-(S)-1-(2-((2S,5R)-4-

(трет-бутоксикарбонил)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)ацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 670,3.

Стадия 6: трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-(2-морфолиноэтил)карбамоил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат

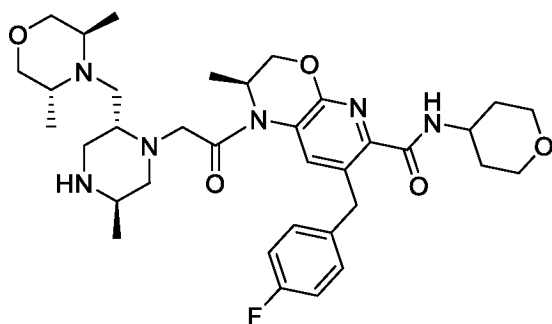


Указанное в заголовке соединение стадии 6 (10 мг, 37 % выхода) получали способом, аналогичным описанному в Примере 31, стадии 3, из (S)-1-(2-((2S,5R)-4-(трет-бутоксикарбонил)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)ацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоновой кислоты и 2-морфолиноэтан-1-амин. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 782,5.

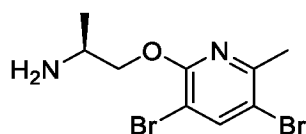
Стадия 7: (S)-1-(2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)ацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-N-(2-морфолиноэтил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид (соединение 75)

Соединение 75 (3 мг, выход 39 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 29, стадии 7, из трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-((2-морфолиноэтил)карбамоил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 8,50 (brs, 1 H), 8,05-7,97 (m, 1 H), 7,33-7,20 (m, 2 H), 7,04-6,91 (m, 2 H), 5,09-5,00 (m, 1 H), 4,63-4,43 (m, 2 H), 4,47-4,37 (m, 2 H), 4,37-4,27 (m, 1 H), 3,80-3,70 (m, 4 H), 3,66-3,47 (m, 4 H), 3,36-3,23 (m, 3 H), 3,13-3,04 (m, 1 H), 2,93-2,77 (m, 4 H), 2,74-2,63 (m, 1 H), 2,63-2,47 (m, 8 H), 2,22-2,09 (m, 2 H), 1,35 (d, J = 6,7 Hz, 3 H), 1,07-0,92 (m, 9 H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 682,5.

Пример 76: (S)-1-(2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)ацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид (соединение 76)

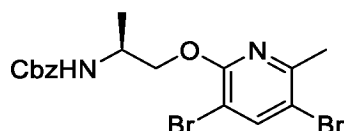


Стадия 1: (S)-1-((3,5-дибром-6-метилпиридин-2-ил)окси)пропан-2-амин



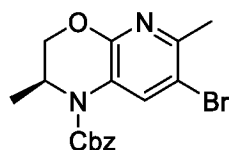
Указанное в заголовке соединение стадии 1 (56,7 г, неочищенное) получали способом, аналогичным описанному в Примере 26, стадии 2, из 3,5-дибром-2-хлор-6-метилпиридина и (S)-2-аминопропан-1-ола. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 322,9$.

Стадия 2: бензил-(S)-1-((3,5-дибром-6-метилпиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)карбамат



K_2CO_3 (53,2 г, 385,9 ммоль) в H_2O (250 мл) добавляли к раствору (S)-1-((3,5-дибром-6-метилпиридин-2-ил)окси)пропан-2-амин (56,7 г, неочищенный) в EtOAc (250 мл), полученный раствор охлаждали до 0 °C с помощью водяной бани со льдом. Добавляли CbzCl (29,9 г, 175,4 ммоль) по каплям при 0 °C, полученный раствор нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. Органическую фазу отделяли и промывали рассолом (100 мл), H_2O (100 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который перемешивали в петролейном эфире (100 мл) в течение 1 часа. Белое твердое вещество собирали фильтрованием и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке продукта (70,8 г, выход 88 % за 2 стадии). ЖХ-МС $(M+H)^+ = 457,0$.

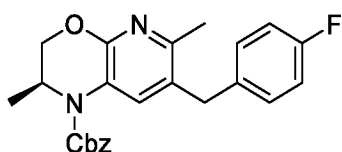
Стадия 3: бензил-(S)-7-бром-2,6-диметил-2,3-дигидро-1H-пиrido[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



К раствору бензил (S)-1-((3,5-дибром-6-метилпиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)карбамата (70,8 г, 155,3 ммоль) в диоксане (300 мл) добавляли XantPhos (8,9 г, 15,4

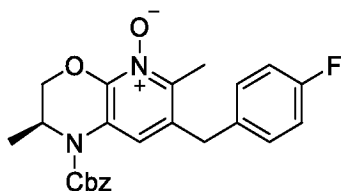
ммоль), Cs_2CO_3 (151,9 г, 465,9 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (7,0 г, 7,7 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 12 ч при 100 °С в атмосфере азота. После завершения реакции реакционную смесь затем гасили добавлением воды (200 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (250 мл $\times$ 2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором и сушили над Na_2SO_4 . Растворитель концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали флэш-хроматографией (PE : EtOAc = 5 : 1) с получением указанного в заголовке соединения (52 мг, выход 90 %). ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 377,0$.

Стадия 4: бензил-(S)-7-(4-фторбензил)-2,6-диметил-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



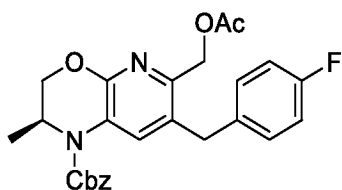
Указанное в заголовке соединение стадии 4 (43,3 г, выход 77 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 7, из бензил-(S)-7-бром-2,6-диметил-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата и (4-фторбензил)хлорида цинка (II). ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 407,2$.

Стадия 5: (S)-1-((бензилокси)карбонил)-7-(4-фторбензил)-2,6-диметил-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин 5-оксид



Указанное в заголовке соединение стадии 5 (34,2 мг, 76 % выхода) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 5, из бензил-(S)-7-(4-фторбензил)-2,6-диметил-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 423,3$.

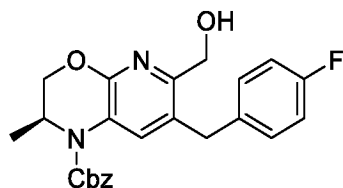
Стадия 6: бензил-(S)-6-(ацетоксиметил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение со стадии 6 (23,1 г, выход 62 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 8, стадии 2, из (S)-1-

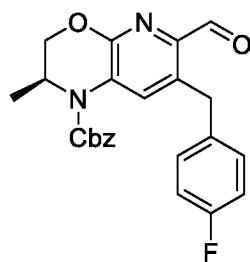
((бензилокси)карбонил)-7-(4-фторбензил)-2,6-диметил-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазина-5-оксида. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 465,2$.

Стадия 7: бензил-(S)-7-(4-фторбензил)-6-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-1-карбоксилат



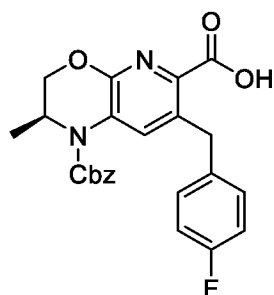
Указанное в заголовке соединение стадии 7 (4 г, выход 88 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 8, стадии 4, из бензил-(S)-6-(ацетоксиметил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 423,2$.

Стадия 8: бензил-(S)-7-(4-фторбензил)-6-формил-2-метил-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-1-карбоксилат



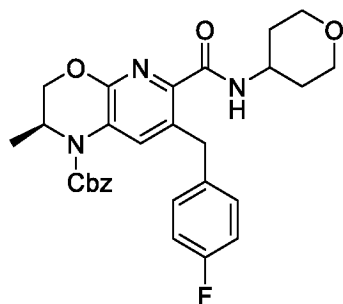
Бензил-(S)-7-(4-фторбензил)-6-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-1-карбоксилат (4 г, 9,5 ммоль) в ДХМ (150 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (6,0 г, 14,2 ммоль), полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. К реакционной смеси добавляли воду (50 мл) и фильтровали через слой диатомовой земли, органический слой отделяли и сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE : EtOAc = 4 : 1) с получением указанного в заголовке продукта (3,7 г, выход 93 %). ЖХ-МС $(M+H)^+ = 421,3$.

Стадия 9: (S)-1-((бензилокси)карбонил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-6-карбоновая кислота



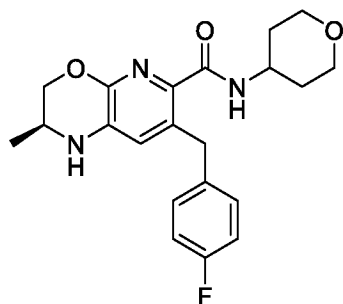
К бензил-(S)-7-(4-фторбензил)-6-формил-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилату (3,7 г, 87,9 ммоль) в 1,4-диоксане (40 мл) и H₂O (15 мл) добавляли NH₃SO₃ (1,1 г, 11,4 ммоль), затем медленно добавляли NaClO₂ (1,03 г, 11,4 ммоль), полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь добавляли H₂O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали водой (50 мл) и насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Остаток перемешивали в 50 мл смеси PE/EtOAc (об./об. 10/1) в течение 2 часов, осаждали твердое вещество и собирали фильтрованием, далее сушили в вакууме с получением указанного в заголовке продукта (3,4 г, выход 89 %). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 437,4.

Стадия 10: бензил-(S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамоил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение со стадии 10 (500 мг, неочищенное) получали способом, аналогичным описанному в Примере 31 со стадии 3, из (S)-1-((бензилокси)карбонил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоновой кислоты и тетрагидро-2H-пиран-4-амина. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 520,4.

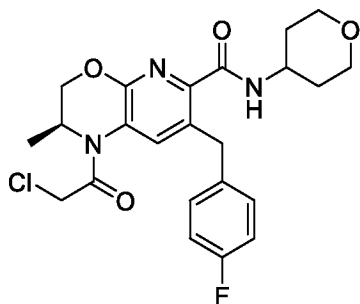
Стадия 11: (S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид



Указанное в заголовке стадии 11 соединение (387 мг, неочищенное) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 17, из бензил-(S)-7-(4-

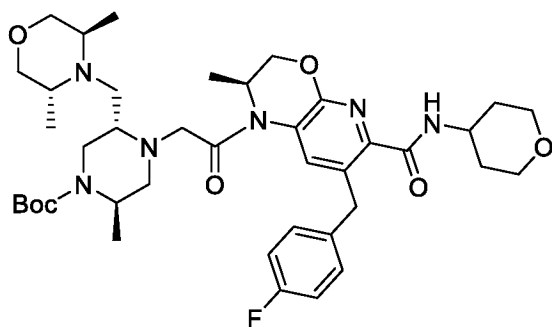
фторбензил)-2-метил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамоил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 386,3$.

Стадия 12: (S)-1-(2-хлорацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение стадии 12 (370 мг) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 9, из (S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамида и 2-хлорацетилхлорида. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 462,3$.

Стадия 13: трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамоил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



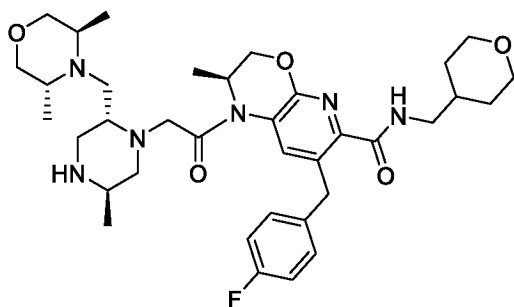
Указанное в заголовке соединение стадии 13 (473 мг, выход 78 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-1-(2-хлорацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамида и трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 753,6$.

Стадия 14: (S)-1-(2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)ацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид (соединение 76)

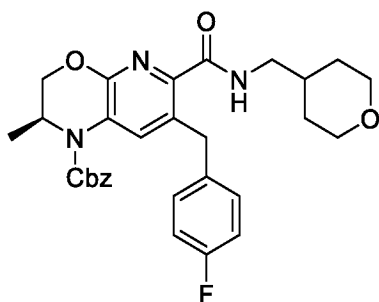
Соединение 76 (190 мг, выход 46 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 29, стадии 7, из трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамоил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-

метилпиперазин-1-карбоксилата. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,41 – 8,22 (m, 2H), 7,29 – 7,17 (m, 2H), 7,14 – 7,01 (m, 2H), 4,76 (s, 1H), 4,43 – 4,33 (m, 1H), 4,31 – 4,19 (m, 3H), 4,00 – 3,90 (m, 2H), 3,89 – 3,79 (m, 2H), 3,58 – 3,47 (m, 1H), 3,47 – 3,36 (m, 5H), 3,08 (s, 2H), 2,98 – 2,86 (m, 1H), 2,82 – 2,73 (m, 1H), 2,67 (s, 2H), 2,62 – 2,53 (m, 3H), 2,26 (t, $J = 10,0$ Hz, 1H), 2,16 (t, $J = 10,0$ Hz, 1H), 2,00 – 1,90 (m, 1H), 1,76 – 1,65 (m, 2H), 1,64 – 1,49 (m, 2H), 1,21 (s, 3H), 0,92 – 0,76 (m, 9H). ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 653,7$.

Пример 77: (S)-1-(2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)ацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-N-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид (соединение 77)

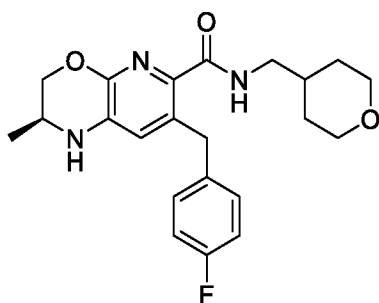


Стадия 1: бензил-(S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)карбамоил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



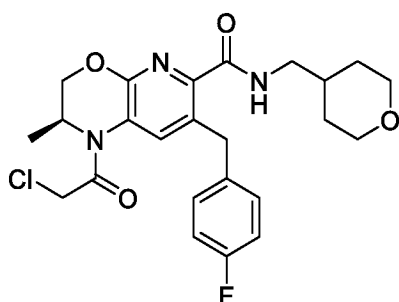
Указанное в заголовке соединение стадии 1 (500 мг, неочищенное) получали способом, аналогичным описанному в Примере 31 со стадии 3, из (S)-1-(((бензилокси)карбонил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоновой кислоты и (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанамина. ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 534,0$.

Стадия 2: (S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид



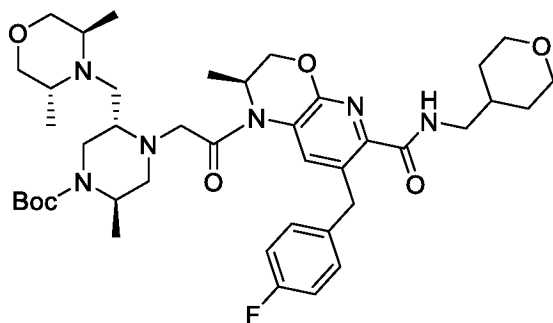
Указанное в заголовке стадии 2 соединение (350 мг, неочищенное) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 17, из бензил-(S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)карбамоил)-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 400,3.

Стадия 3: (S)-1-(2-хлорацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-6-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение стадии 3 (370 мг, неочищенное) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 9, из (S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-N-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-6-карбоксамид и 2-хлорацетилхлорида. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 476,3.

Стадия 4: трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)карбамоил)-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



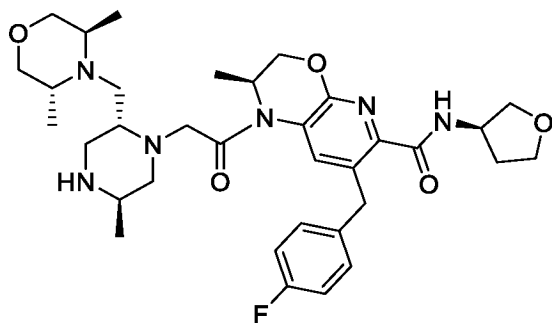
Указанное в заголовке соединение стадии 4 (340 мг, выход 57 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-1-(2-хлорацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-N-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-2,3-дигидро-1Н-

пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-6-карбоксамида и трет-бутил-(2*R*,5*S*)-5-(((3*R*,5*R*)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС ($M+H$)⁺ = 767,5.

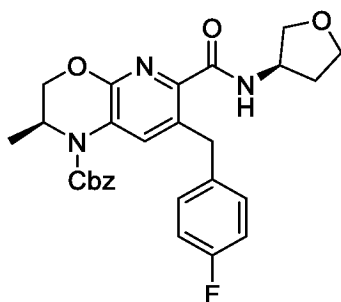
Стадия 5: (S)-1-(2-((2*R*,5*R*)-2-(((3*R*,5*R*)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)ацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-N-((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)-2,3-дигидро-1*H*-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-6-карбоксамид (соединение 77)

Соединение 77 (154 мг, выход 52 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 29, стадии 7, из трет-бутил-(2*R*,5*S*)-5-(((3*R*,5*R*)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-(((S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-(((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)карбамоил)-2,3-дигидро-1*H*-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,44 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,21 (s, 2H), 7,14 – 7,00 (m, 2H), 4,77 (s, 1H), 4,43 – 4,33 (m, 1H), 4,32 – 4,20 (s, 3H), 4,03 – 3,90 (m, 1H), 3,88 – 3,75 (m, 2H), 3,57 – 3,47 (m, 1H), 3,47 – 3,37 (m, 2H), 3,33 – 3,28 (m, 1H), 3,28 – 3,18 (m, 2H), 3,17 – 3,00 (m, 4H), 2,97 – 2,86 (m, 1H), 2,83 – 2,73 (m, 1H), 2,73 – 2,63 (m, 2H), 2,63 – 2,53 (m, 3H), 2,25 (t, *J* = 10,4 Hz, 1H), 2,15 (t, *J* = 9,9 Hz, 1H), 2,01 – 1,91 (m, 1H), 1,73 (s, 1H), 1,56 – 1,44 (m, 2H), 1,21 (s, 3H), 1,18 – 1,05 (m, 2H), 0,93 – 0,75 (m, 9H). ЖХ-МС ($M+H$)⁺ = 667,8.

Пример 78: (S)-1-(2-((2*R*,5*R*)-2-(((3*R*,5*R*)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)ацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-N-((*R*)-тетрагидрофуран-3-ил)-2,3-дигидро-1*H*-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-6-карбоксамид (соединение 78)



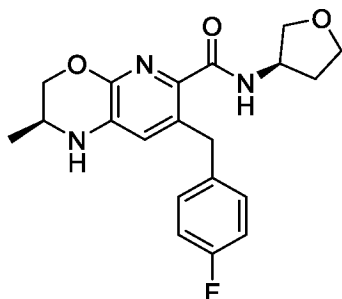
Стадия 1: бензил-(S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-(((*R*)-тетрагидрофуран-3-ил)карбамоил)-2,3-дигидро-1*H*-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-1-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение стадии 1 (500 мг, неочищенное) получали способом, аналогичным описанному в Примере 31, стадии 3, из (S)-1-

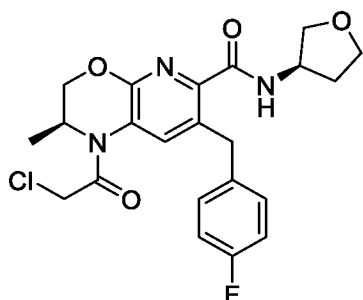
((бензилокси)карбонил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-6-карбоновой кислоты и (R)-тетрагидрофуран-3-амин. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 506,5.

Стадия 2: (S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-N-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-6-карбоксамид



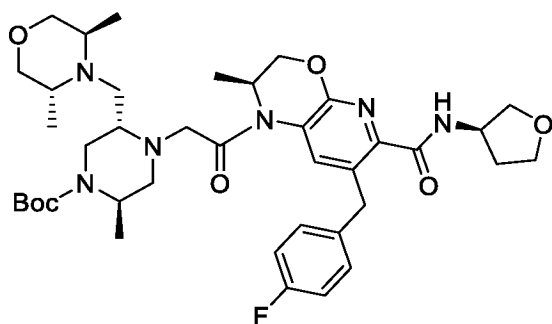
Указанное в заголовке стадии 2 соединение (390 мг, неочищенное) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 17, из бензил-(S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-(((R)-тетрагидрофуран-3-ил)карбамоил)-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 372,3.

Стадия 3: (S)-1-(2-хлорацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-N-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-6-карбоксамид



Указанное в заголовке соединения стадии 3 (347 мг, неочищенное) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 9, из (S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-N-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-6-карбоксамид и 2-хлорацетилхлорида. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 448,3.

Стадия 4: трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-(((R)-тетрагидрофуран-3-ил)карбамоил)-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат

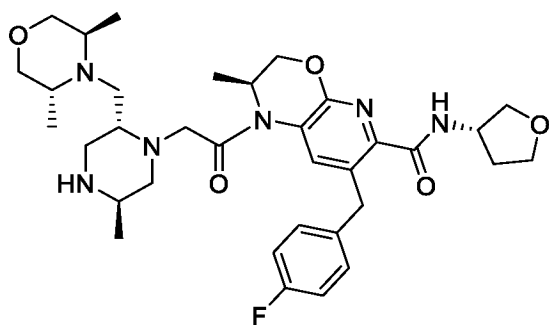


Указанное в заголовке соединение стадии 4 (360 мг, выход 62 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-1-(2-хлорацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-N-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамида и трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 739,5.

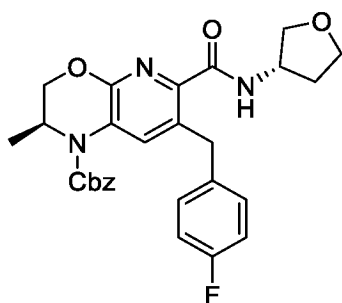
Стадия 5: (S)-1-(2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)ацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-N-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамида (соединение 78)

Соединение 78 (160 мг, выход 51 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 29, стадии 7, из трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-(((R)-тетрагидрофуран-3-ил)карбамоил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,47 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,23 (s, 2H), 7,14 – 7,02 (m, 2H), 4,76 (s, 1H), 4,47 – 4,33 (m, 2H), 4,32 – 4,18 (m, 3H), 4,02 – 3,90 (m, 1H), 3,87 – 3,76 (m, 2H), 3,76 – 3,66 (m, 1H), 3,59 – 3,48 (m, 2H), 3,47 – 3,38 (m, 2H), 3,33 – 3,28 (m, 1H), 3,08 (s, 2H), 2,97 – 2,85 (m, 1H), 2,83 – 2,72 (m, 1H), 2,67 (s, 2H), 2,62 – 2,53 (m, 3H), 2,25 (t, J = 10,3 Hz, 1H), 2,20 – 2,07 (m, 2H), 2,01 – 1,93 (m, 1H), 1,92 – 1,81 (m, 1H), 1,21 (s, 3H), 0,91 – 0,77 (m, 9H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 639,7.

Пример 79: (S)-1-(2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)ацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-N-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамида (соединение 79)

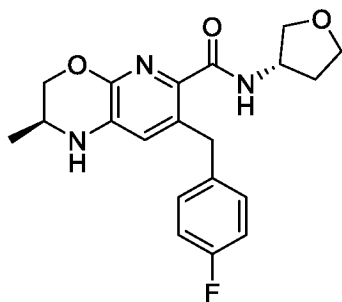


Стадия 1: бензил-(S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-(((S)-тетрагидрофуран-3-ил)карбамоил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



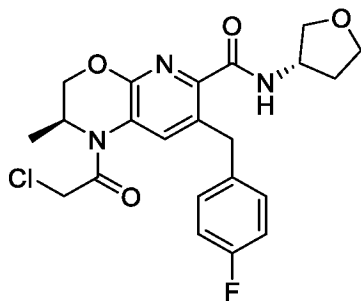
Указанное в заголовке соединения стадии 1 (500 мг, неочищенное) получали способом, аналогичным описанному в Примере 31, стадии 3, из (S)-1-((бензилокси)карбонил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоновой кислоты и (S)-тетрагидрофуран-3-амин. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 506,5.

Стадия 2: (S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-N-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид



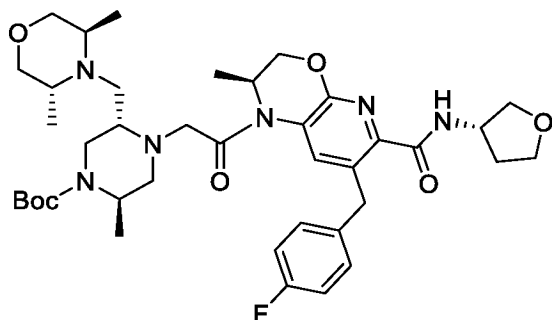
Указанное в заголовке соединения стадии 2 (467 мг, неочищенное) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 17, из бензил-(S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-(((S)-тетрагидрофуран-3-ил)карбамоил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 372,3.

Стадия 3: (S)-1-(2-хлорацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-N-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид



Указанное в заголовке соединения стадии 3 (350 мг, выход 62 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 9, из (S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-N-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид и 2-хлорацетилхлорида. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 448,3.

Стадия 4: трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-(((S)-тетрагидрофуран-3-ил)карбамоил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат

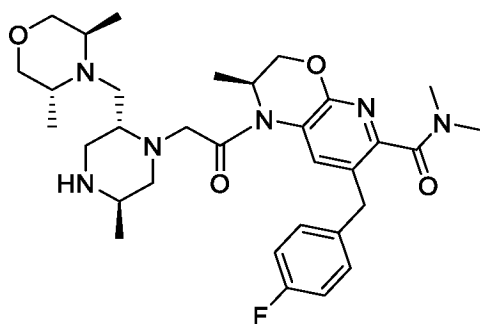


Указанное в заголовке соединение стадии 4 (438 мг, выход 76 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-1-(2-(2-хлорацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-N-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксиамида и трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 739,8.

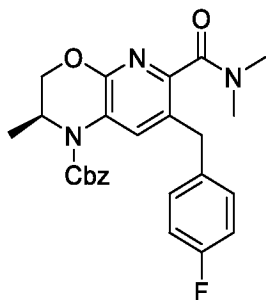
Стадия 5: (S)-1-(2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)ацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-N-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид (соединение 79)

Соединение 79 (170 мг, выход 45 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 29, стадии 7, из трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-(((S)-тетрагидрофуран-3-ил)карбамоил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,47 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,27 – 7,18 (m, 2H), 7,13 – 7,04 (m, 2H), 4,76 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,45 – 4,33 (m, 2H), 4,31 – 4,18 (m, 3H), 4,02 – 3,90 (m, 1H), 3,87 – 3,77 (m, 2H), 3,74 – 3,65 (m, 1H), 3,59 – 3,48 (m, 2H), 3,46 – 3,38 (m, 2H), 3,33 – 3,28 (m, 1H), 3,15 – 3,01 (m, 2H), 2,96 – 2,86 (m, 1H), 2,82 – 2,73 (m, 1H), 2,72 – 2,63 (m, 2H), 2,63 – 2,53 (m, 3H), 2,26 (t, J = 10,9 Hz, 1H), 2,21 – 2,08 (m, 2H), 2,00 – 1,92 (m, 1H), 1,92 – 1,82 (m, 1H), 1,21 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,92 – 0,76 (m, 9H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 639,7.

Пример 80: (S)-1-(2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)ацетил)-7-(4-фторбензил)-N,N,2-триметил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид (соединение 80)

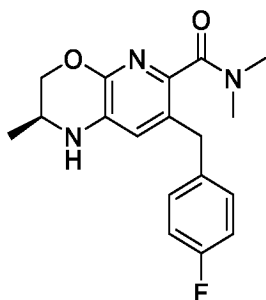


Стадия 1: бензил-(S)-6-(диметилкарбамоил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



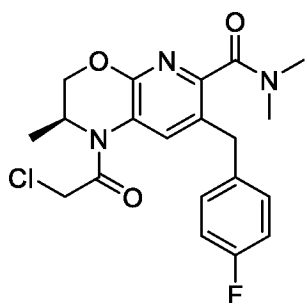
Указанное в заголовке соединения стадии 1 (500 мг, неочищенное) получали способом, аналогичным описанному в Примере 31, стадии 3, из (S)-1-((бензилокси)карбонил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоновой кислоты и диметиламина. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 464,2.

Стадия 2: (S)-7-(4-фторбензил)-N,N,2-триметил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид



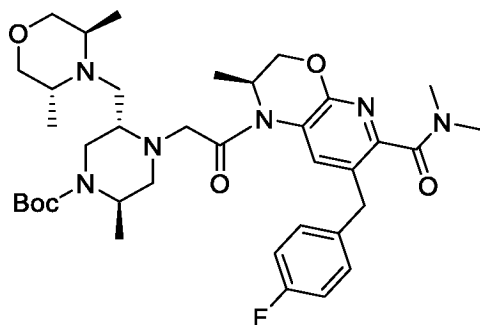
Указанное в заголовке стадии 2 соединение (429 мг, неочищенное) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 17, из бензил-(S)-6-(диметилкарбамоил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 330,1.

Стадия 3: (S)-1-(2-хлорацетил)-7-(4-фторбензил)-N,N,2-триметил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение стадии 3 (348 мг, выход 66 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 9, из (S)-7-(4-фторбензил)-N,N,2-триметил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамида и 2-хлорацетилхлорида. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 406,2.

Стадия 4: трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-((S)-6-(диметилкарбамоил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



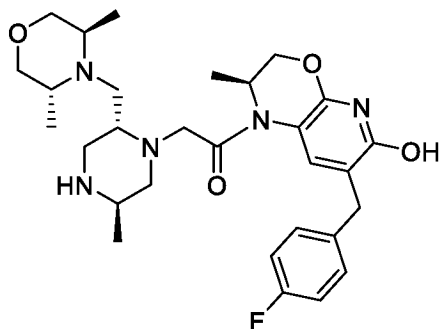
Указанное в заголовке соединение стадии 4 (460 мг, выход 77 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-1-(2-(хлорацетил)-7-(4-фторбензил)-N,N,2-триметил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамида и трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 697,5.

Стадия 5: (S)-1-(2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)ацетил)-7-(4-фторбензил)-N,N,2-триметил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид (соединение 80)

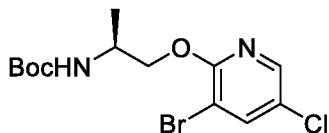
Соединение 80 (120 мг, 30 % выход) получали способом, аналогичным описанному в Примере 29, стадии 7, из трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-((S)-6-(диметилкарбамоил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,31 (s, 1H), 7,23 – 7,15 (m, 2H), 7,15 – 7,05 (m, 2H), 4,77 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,41 – 4,32 (m, 1H), 4,30 – 4,21 (m, 1H), 4,01 – 3,90 (m, 1H), 3,86 – 3,74 (m, 2H), 3,57 – 3,40 (m, 3H), 3,33 – 3,26 (m, 1H), 3,16 – 3,02 (m, 2H), 2,98 – 2,86 (m, 4H), 2,84 – 2,74 (m, 1H), 2,74 – 2,65 (m, 2H), 2,63 – 2,53 (m,

3H), 2,51 (s, 3H), 2,26 (t, $J = 10,9$ Hz, 1H), 2,16 (t, $J = 10,9$ Hz, 1H), 2,02 – 1,92 (m, 1H), 1,20 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 0,93 – 0,76 (m, 9H). ЖХ-МС $(M+H)^+ = 597,5$.

Пример 81: 2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)-1-((S)-(7-(4-фторбензил)-6-гидрокси-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиrido[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он (соединение 81)

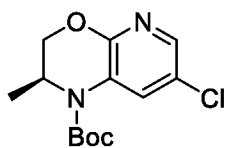


Стадия 1: трет-бутил-(S)-(1-((3-бром-5-хлорпиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)карбамат



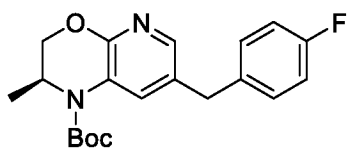
Указанное в заголовке соединение стадии 1 (18,0 г, выход 87 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 29, стадии 1, из трет-бутил-(S)-(1-гидроксипропан-2-ил)карбамата и 3-бром-5-хлор-2-фторпиридина. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 365,0$.

Стадия 2: трет-бутил-(S)-7-хлор-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиrido[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение стадии 2 (13,9 г, выход 94 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 34, стадии 2, из трет-бутил-(S)-(1-((3-бром-5-хлорпиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)карбамата. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 285,1$.

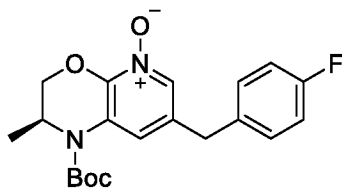
Стадия 3: трет-бутил-(S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиrido[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение стадии 3 (4,6 г, выход 73 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 34, стадии 3, из трет-бутил-(S)-7-хлор-2-

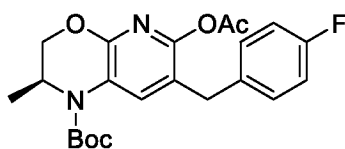
метил-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-1-карбоксилата и (4-фторбензил)хлорида цинка (II). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 359,1.

Стадия 4: 1-(трет-бутоксикарбонил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-5-оксид



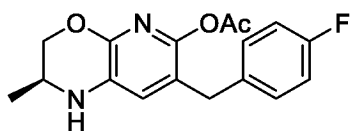
Указанное в заголовке соединение стадии 4 (2,1 г, выход 43 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 5, из трет-бутил-(S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 375,1.

Стадия 5: трет-бутил-(S)-6-ацетокси-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-1-карбоксилат



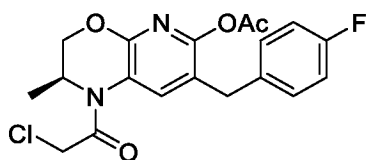
Указанное в заголовке соединение со стадии 5 (1,5 мг, выход 61 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 9, стадии 2, из (S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазина 5-оксида. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 417,1.

Стадия 6: (S)-(7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-6-ил-ацетат



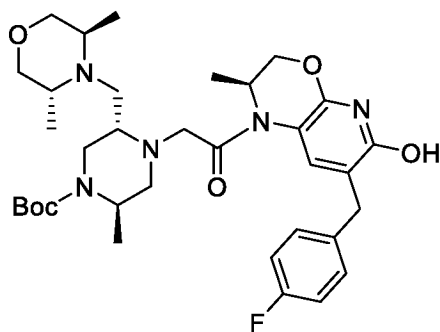
Указанное в заголовке соединение стадии 6 (63 мг, выход 20 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 8, из трет-бутил-(S)-6-ацетокси-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 317,1.

Стадия 7: (S)-1-(2-хлорацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-6-ил-ацетат



Указанное в заголовке соединение стадии 7 (66 мг, выход 85 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 9, из (S)-(7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил-ацетата и 2-хлорацетилхлорида. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 393,1.

Стадия 8: трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-6-гидрокси-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат

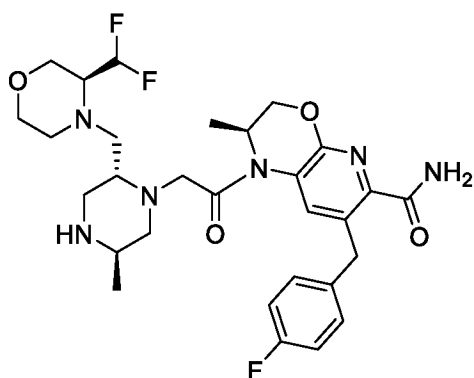


Указанное соединение стадии 8 (80 мг, выход 74 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-(1-(2-хлорацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил-ацетата и трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 642,4.

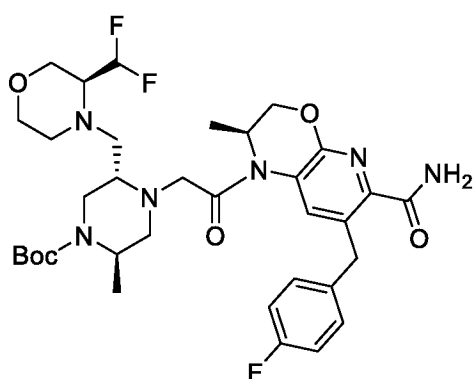
Стадия 9: 2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)-1-((S)-(7-(4-фторбензил)-6-гидрокси-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он (соединение 81)

Соединение 81 (41 мг, выход 60 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 29, стадии 7, из трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-6-гидрокси-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,18 (brs, 1H), 7,29-7,23 (m, 2H), 7,04-6,95 (m, 2H), 4,93 (s, 1H), 4,39-4,23 (m, 3H), 3,95-3,79 (m, 2H), 3,66-3,58 (m, 2H), 3,33-3,29 (m, 2H), 3,26-3,18 (m, 1H), 3,16-3,09 (m, 1H), 2,84-2,80 (m, 4H), 2,75-2,67 (m, 1H), 2,61-2,49 (m, 2H), 2,23-2,09 (m, 2H), 1,33-1,25 (m, 3H), 1,07-1,01 (m, 3H), 0,99-0,93 (m, 6H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 542,3.

Пример 82: (S)-1-(2-((2R,5R)-2-(((S)-3-(диформетил)морфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)ацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид (соединение 82)



Стадия 1: трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-((S)-6-карбамоил-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(((S)-3-(дифторметил)морфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат

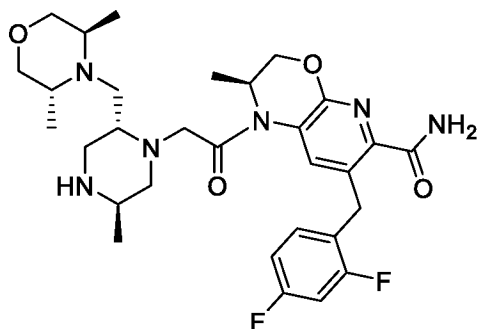


Указанное в заголовке соединение стадии 1 (195 мг, выход 52 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-1-(2-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамида и трет-бутил-(2R,5S)-5-(((S)-3-(дифторметил)морфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 691,4.

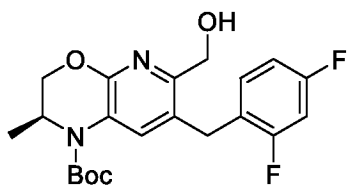
Стадия 2: (S)-1-(2-((2R,5S)-2-(((S)-3-(дифторметил)морфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)ацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид (соединение 82)

Соединение 82 (41 мг, выход 24 %) получали способом, аналогичным способу, описанному в Примере 29, стадии 7, из трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-((S)-6-карбамоил-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(((S)-3-(дифторметил)морфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,37 (brs, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,29-7,19 (m, 2H), 7,14-7,01 (m, 2H), 6,52-6,07 (m, 1H), 4,83-4,72 (m, 1H), 4,44-4,32 (m, 2H), 4,32-4,22 (m, 2H), 4,00-3,89 (m, 1H), 3,66-3,27 (m, 5H), 2,94-2,85 (m, 3H), 2,74-2,56 (m, 4H), 2,46-2,21 (m, 3H), 2,18-1,99 (m, 1H), 1,26-1,16 (m, 3H), 0,92-0,84 (m, 3H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 591,3.

Пример 83: (S)-7-(2,4-дифторбензил)-1-(2-(((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)ацетил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид (соединение 83)

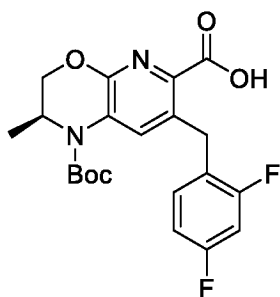


Стадия 1: трет-бутил-(S)-7-(2,4-дифторбензил)-6-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



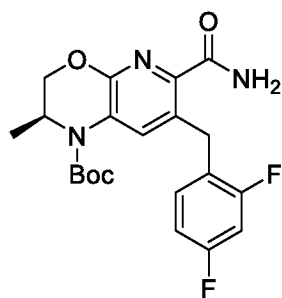
Указанное в заголовке соединение стадии 1 (217 мг, выход 96 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 8, стадии 4, из трет-бутил-(S)-6-(ацетоксиметил)-7-(2,4-дифторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 407,0.

Стадия 2: (S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-7-(2,4-дифторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоновая кислота



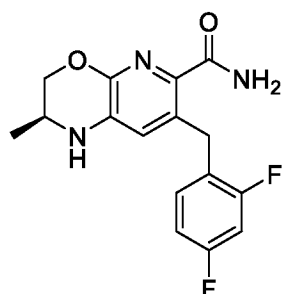
Указанное в заголовке соединение стадии 2 (186 мг, выход 86 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 21, стадии 2, из трет-бутил-(S)-7-(2,4-дифторбензил)-6-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 421,2.

Стадия 3: трет-бутил-(S)-6-карбамоил-7-(2,4-дифторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



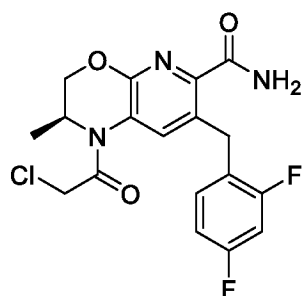
Указанное в заголовке соединение стадии 3 (176 мг, выход 95 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 31, стадии 3, из (S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-7-(2,4-дифторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоновой кислоты и NH_4Cl . ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 420,3$.

Стадия 4: (S)-7-(2,4-дифторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид



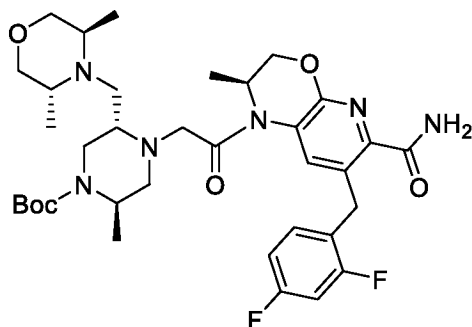
Указанное в заголовке соединение стадии 4 (60 мг, выход 45 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 8, из трет-бутил-(S)-6-карбамоил-7-(2,4-дифторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 320,2$.

Стадия 5: (S)-1-(2-хлорацетил)-7-(2,4-дифторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение стадии 5 (71 мг, выход 95 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 9, из (S)-7-(2,4-дифторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид и 2-хлорацетилхлорида. ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 396,2$.

Стадия 6: трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-((S)-6-карбамоил-7-(2,4-дифторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат

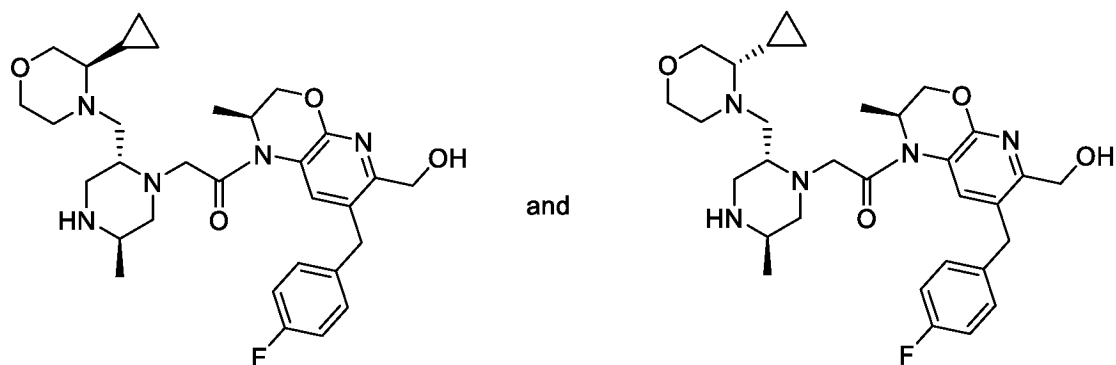


Указанное в заголовке соединение стадии 6 (150 мг, выход 73 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-(1-(2-хлорацетил)-7-(2,4-дифторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид и трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 687,3.

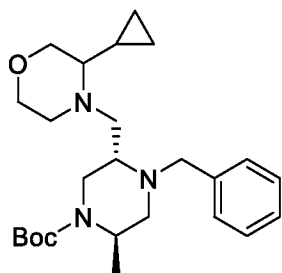
Стадия 7: (S)-7-(2,4-дифторбензил)-1-(2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)ацетил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид (соединение 83)

Соединение 83 (15 мг, 11 % выход) получали способом, аналогичным описанному в Примере 29, стадии 7, из трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-((S)-6-карбамоил-7-(2,4-дифторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,49 (brs, 1H), 7,75-7,58 (m, 1H), 7,33-7,22 (m, 2H), 6,87-6,76 (m, 2H), 5,43 (s, 1H), 5,08-5,02 (m, 1H), 4,63-4,50 (m, 2H), 4,45-4,18 (m, 3H), 3,66-3,58 (m, 2H), 3,43-3,22 (m, 3H), 3,17-3,09 (m, 1H), 2,92-2,79 (m, 4H), 2,74-2,63 (m, 2H), 2,61-2,51 (m, 1H), 2,27-2,11 (m, 2H), 1,38-1,26 (m, 3H), 1,09-1,03 (m, 3H), 1,01-0,94 (m, 6H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 587,3.

Пример 84А и 84В: 2-((2R,5R)-2-(((R)-3-циклопропилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)-1-((S)-7-(4-фторбензил)-6-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он и 2-((2R,5R)-2-(((S)-3-циклопропилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)-1-((S)-7-(4-фторбензил)-6-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он (соединения 84А и 84В)

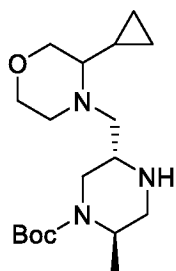


Стадия 1: трет-бутил-(2R,5S)-4-бензил-5-((3-циклопропилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



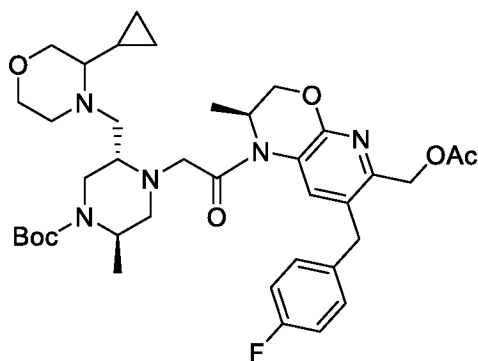
Указанное в заголовке соединение стадии 1 (365 мг, выход 73 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 16, из трет-бутил-(2R,5R)-4-бензил-5-(хлорметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата и 3-циклопропилморфолина.. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 430,4$.

Стадия 2: трет-бутил-(2R,5S)-5-((3-циклопропилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



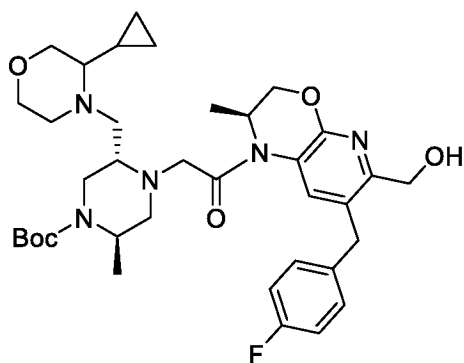
Указанное в заголовке соединение стадии 2 (260 мг, неочищенное) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 17, из трет-бутил-(2R,5S)-4-бензил-5-((3-циклопропилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 340,3$.

Стадия 3: трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-((S)-6-(ацетоксиметил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-((3-циклопропилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение стадии 3 (400 мг, выход 66 % за 2 стадии) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-(1-(2-хлорацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)метилацетата и трет-бутил-(2R,5S)-5-((3-циклопропилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 710,3.

Стадия 4: трет-бутил-(2R,5S)-5-((3-циклопропилморфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-6-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение стадии 4 (300 мг, выход 80 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 8, стадии 4, из трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-((S)-6-(ацетоксиметил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-((3-циклопропилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 668,5.

Стадия 5: 2-((2R,5R)-2-(((R)-3-циклопропилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)-1-((S)-7-(4-фторбензил)-6-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он и 2-((2R,5R)-2-(((S)-3-циклопропилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)-1-((S)-7-(4-фторбензил)-6-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он (соединения 84А и 84В)

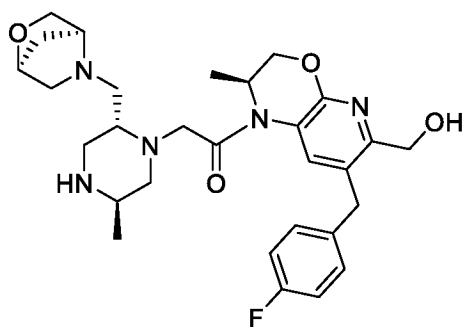
Смесь соединений 84А и 84В получали способом, аналогичным описанному в Примере 29, стадии 7, из трет-бутил-(2R,5S)-5-((3-циклопропилморфолино)метил)-4-(2-

((S)-7-(4-фторбензил)-6-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. Смесь изомеров дополнительно очищали с помощью хиральной ВЭЖХ с получением диастереомерных чистых 84А и 84В. Условия аналитической хиральной ВЭЖХ были следующими: CHIRALPAK ID-3, $0,46 \times 5$ см, 3,0 мкм. Подвижная фаза: (Нех : ДХМ = 3 : 1) (0,5 % 2М NH_3 -MeOH) : IPA, 1 мл/мин за 9 мин.

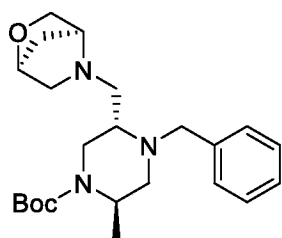
Пример 84А (21 мг, выход 11 %): ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,45 (brs, 1H), 7,16-7,08 (m, 2H), 7,05-6,95 (m, 2H), 5,05 (s, 1H), 4,67-4,46 (m, 3H), 4,43-4,29 (m, 2H), 3,93-3,83 (m, 3H), 3,82-3,69 (m, 2H), 3,57-3,41 (m, 2H), 3,38-3,29 (m, 2H), 3,06-2,99 (m, 1H), 2,95-2,88 (m, 2H), 2,79-2,71 (m, 2H), 2,69-2,58 (m, 1H), 2,29-2,19 (m, 1H), 2,14-2,04 (m, 1H), 1,96-1,88 (m, 1H), 1,33-1,25 (m, 4H), 1,11-1,04 (m, 3H), 0,72-0,68 (m, 1H), 0,51-0,47 (m, 2H), 0,34-0,26 (m, 1H), 0,13-0,08 (m, 1H). ЖХ-МС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 568,3. Хиральная ВЭЖХ: tR = 1,813 мин.

Пример 84В (22 мг, выход 11 %): ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,43 (brs, 1H), 7,17-7,08 (m, 2H), 7,05-6,95 (m, 2H), 5,02 (s, 1H), 4,67-4,51 (m, 2H), 4,45-4,24 (m, 2H), 4,06-3,98 (m, 2H), 3,87-3,83 (m, 2H), 3,82-3,70 (m, 2H), 3,62-3,52 (m, 1H), 3,44-3,35 (m, 2H), 3,13-3,08 (m, 2H), 2,82-2,74 (m, 3H), 2,60-2,52 (m, 2H), 2,37-2,32 (m, 1H), 2,21-2,15 (m, 2H), 1,37-1,32 (m, 4H), 1,10-1,04 (m, 3H), 0,69-0,58 (m, 1H), 0,56-0,35 (m, 2H), 0,17-0,03 (m, 2H). ЖХ-МС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 568,3. Хиральная ВЭЖХ: tR = 2,367 мин.

Пример 85: 2-((2R,5R)-2-(((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2,2,1]гептан-5-ил)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)-1-((S)-7-(4-фторбензил)-6-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он (соединение 85)

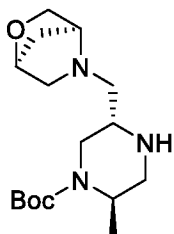


Стадия 1: трет-бутил-(2R,5S)-5-(((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2,2,1]гептан-5-ил)метил)-4-бензил-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



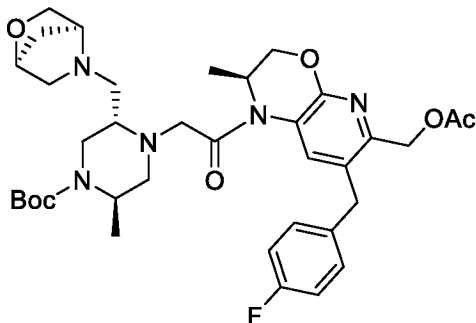
Указанное в заголовке соединение стадии 1 (335 мг, выход 58 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 16, из трет-бутил-(2R,5R)-4-бензил-5-(хлорметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата и (1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2,2.1]гептана гидрохлорида. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 402,2$.

Стадия 2: трет-бутил(2R,5S)-5-(((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2,2.1]гептан-5-ил)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



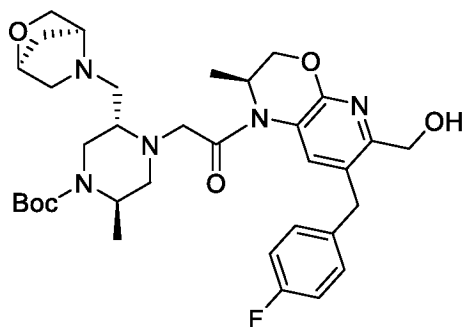
Указанное в заголовке соединение стадии 2 (200 мг, неочищенное) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 17, из трет-бутил(2R,5S)-5-(((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2,2.1]гептан-5-ил)метил)-4-бензил-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 312,2$.

Стадия 3: трет-бутил(2R,5S)-5-(((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2,2.1]гептан-5-ил)метил)-4-(2-((S)-6-(ацетоксиметил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение стадии 3 (270 мг, выход 47 % за 2 стадии) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-(1-(2-хлорацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)метилацетата и трет-бутил-(2R,5S)-5-(((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2,2.1]гептан-5-ил)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 682,4$.

Стадия 4: трет-бутил(2R,5S)-5-(((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2,2.1]гептан-5-ил)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-6-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат

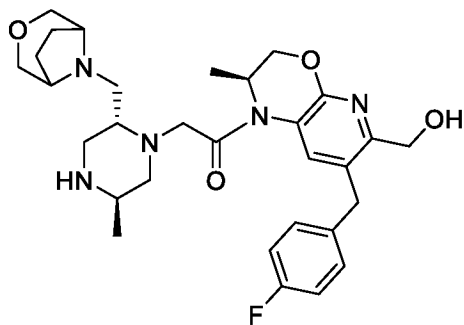


Указанное в заголовке соединение стадии 4 (335 мг, выход 58 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 8, стадии 4, из трет-бутил-(2R,5S)-5-(((1S,4S)-2-окса-5-азаспиро[2,2.1]гептан-5-ил)метил)-4-(2-((S)-6-(ацетоксиметил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 640,4.

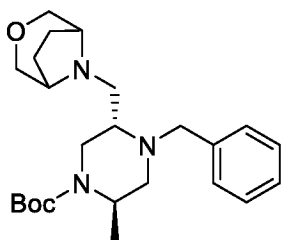
Стадия 5: 2-((2R,5R)-2-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2,2.1]гептан-5-ил)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)-1-((S)-7-(4-фторбензил)-6-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он (соединение 85)

Соединение 85 (38 мг, выход 34 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 29, стадии 7, из трет-бутил-(2R,5S)-5-(((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2,2.1]гептан-5-ил)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-6-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,19 (brs, 1 H), 7,26-7,17 (m, 2 H), 7,17-7,07 (m, 2 H), 5,11-5,04 (m, 1 H), 4,79-4,75 (m, 1 H), 4,50-4,36 (m, 2 H), 4,36-4,28 (m, 1 H), 4,26-4,16 (m, 2 H), 4,00-3,92 (m, 3 H), 3,73 (s, 1 H), 3,43-3,34 (m, 3 H), 2,90-2,82 (m, 1 H), 2,75-2,63 (m, 2 H), 2,62-2,52 (m, 2 H), 2,35-2,15 (m, 5 H), 1,55-1,47 (m, 1 H), 1,40-1,34 (m, 1 H), 1,14 (d, J = 6,7 Hz, 3 H), 0,86 (d, J = 6,2 Hz, 3 H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 540,3.

Пример 86: 2-((2R,5R)-2-((3-окса-8-азаспиро[3,2.1]октан-8-ил)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)-1-((S)-7-(4-фторбензил)-6-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он (соединение 86)

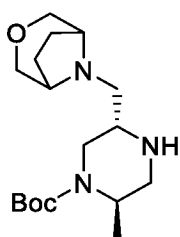


Стадия 1: трет-бутил-(2R,5S)-5-((3-окса-8-азабицикло[3,2.1]октан-8-ил)метил)-4-бензил-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



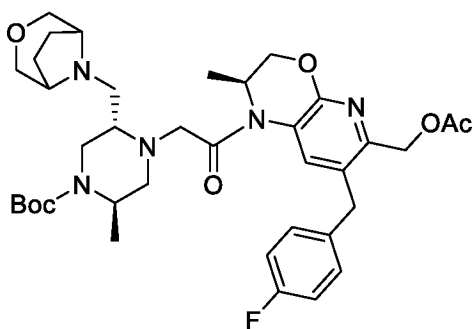
Указанное в заголовке соединение стадии 1 (413 мг, выход 70 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 16, из трет-бутил-(2R,5R)-4-бензил-5-(хлорметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата и 3-окса-8-азабицикло[3,2,1]октана гидрохлорида. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 416,3$.

Стадия 2: трет-бутил-(2R,5S)-5-((3-окса-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



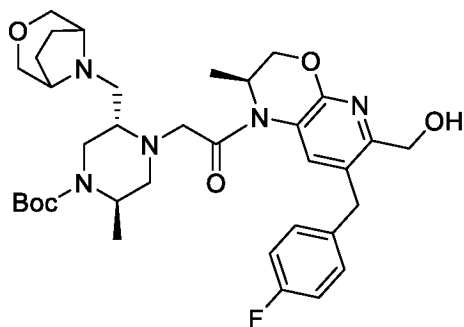
Указанное в заголовке соединение стадии 2 (250 мг, неочищенное) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 17, из трет-бутил-(2R,5S)-5-((3-окса-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил)метил)-4-бензил-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 326,2$.

Стадия 3: трет-бутил-(2R,5S)-5-((3-окса-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил)метил)-4-(2-((S)-6-(ацетоксиметил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение стадии 3 (257 мг, выход 37 % за 2 стадии) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-(1-(2-хлорацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)метилацетата и трет-бутил-(2R,5S)-5-((3-окса-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 696,5$.

Стадия 4: трет-бутил-(2R,5S)-5-((3-окса-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-6-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат

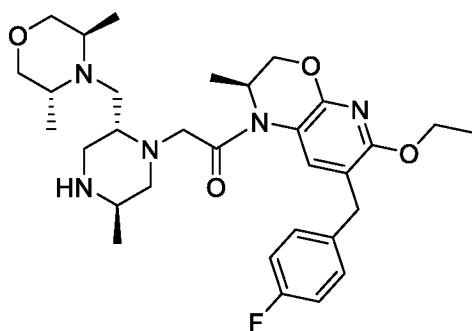


Указанное в заголовке соединение стадии 4 (110 мг, выход 75 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 8, стадии 4, из трет-бутил-(2R,5S)-5-((3-окса-8-азаспиро[3,2,1]октан-8-ил)метил)-4-(2-((S)-6-(ацетоксиметил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 654,4.

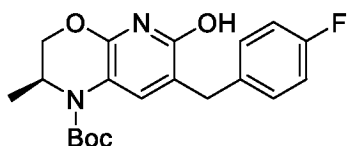
Стадия 5: 2-((2R,5R)-2-((3-окса-8-азаспиро[3,2,1]октан-8-ил)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)-1-((S)-7-(4-фторбензил)-6-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он (соединение 86)

Соединение 50 (50 мг, выход 53 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 29, стадии 7, из трет-бутил-(2R,5S)-5-((3-окса-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-6-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,15 (brs, 1 H), 7,25-7,16 (m, 2 H), 7,16-7,07 (m, 2 H), 5,10-5,06 (m, 1 H), 4,77-4,71 (m, 1 H), 4,48-4,38 (m, 2 H), 4,37-4,30 (m, 1 H), 4,23-4,15 (m, 1 H), 4,03-3,95 (m, 3 H), 3,46-3,35 (m, 3 H), 3,33-3,23 (m, 2 H), 3,06-2,98 (m, 1 H), 2,96-2,84 (m, 2 H), 2,65-2,56 (m, 2 H), 2,43-2,36 (m, 2 H), 2,33-2,23 (m, 1 H), 2,11-2,01 (m, 1 H), 1,98-1,88 (m, 1 H), 1,74-1,58 (m, 4 H), 1,17 (d, J = 6,7 Hz, 3 H), 0,88 (d, J = 6,1 Hz, 3 H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 554,4.

Пример 87: 2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)-1-((S)-6-этокси-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он (соединение 87)

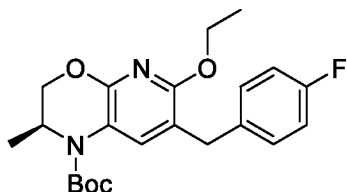


Стадия 1: трет-бутил-(S)-7-(4-фторбензил)-6-гидрокси-2-метил-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-1-карбоксилат



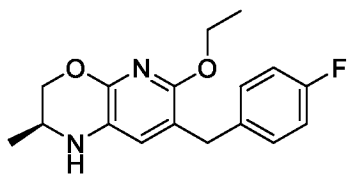
Указанное в заголовке соединение стадии 1 (880 мг, выход 80 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 8, стадии 4, из трет-бутил-(S)-6-ацетокси-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС ($M+H$)⁺ = 375,2.

Стадия 2: трет-бутил-(S)-6-этокси-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-1-карбоксилат



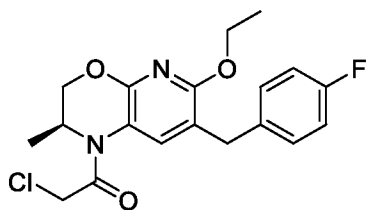
К раствору трет-бутил-(S)-7-(4-фторбензил)-6-гидрокси-2-метил-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-1-карбоксилата (0,5 г, 1,34 ммоль) и этилиодида (1,2 г, 7,63 ммоль) в $CHCl_3$ (10 мл) добавляли Ag_2CO_3 (420 мг, 1,53 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 70 °С в атмосфере азота. После окончания реакции смеси давали остыть до комнатной температуры. Полученную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали CH_2Cl_2 (10 мл × 3). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE : EtOAc = 3 : 1) с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, выход 74 %). ЖХ-МС ($M+H$)⁺ = 403,2.

Стадия 3: (S)-6-этокси-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин



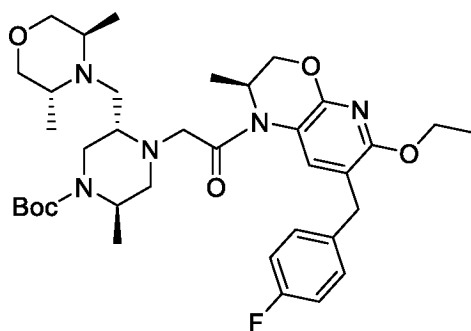
Указанное в заголовке соединение стадии 3 (350 мг, выход 71 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 8, из трет-бутил-(S)-6-этокси-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 303,1.

Стадия 4: (S)-2-хлор-1-(6-этокси-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он



Указанное в заголовке соединение стадии 4 (350 мг, выход 79 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 9, из (S)-6-этокси-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазина и 2-хлорацетилхлорида. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 379,1.

Стадия 5: трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-6-этокси-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат

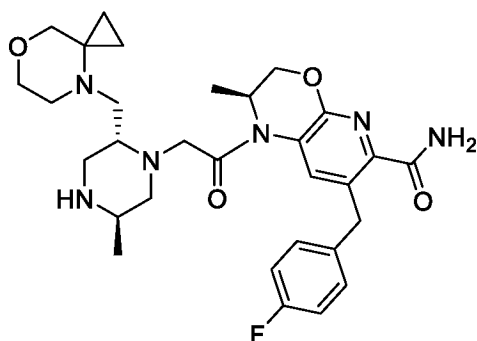


Указанное в заголовке соединение стадии 5 (287 мг, выход 54 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-2-хлор-1-(6-этокси-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-она и трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 670,5.

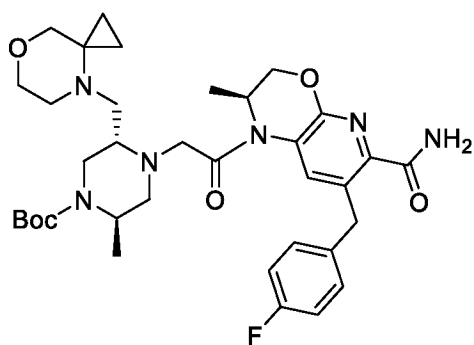
Стадия 6: 2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)-1-((S)-6-этокси-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он (соединение 87)

Соединение 87 (54 мг, выход 22 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 29, стадии 7, из трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-(((S)-6-этокси-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ^1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 8,15 (brs, 1 H), 7,14-7,04 (m, 2 H), 6,91-6,79 (m, 2 H), 4,82 (s, 1 H), 4,30-4,05 (m, 5 H), 3,79-3,62 (m, 2 H), 3,56-3,45 (m, 2 H), 3,22-3,05 (m, 3 H), 3,03-2,94 (m, 1 H), 2,74-2,57 (m, 5 H), 2,44 (s, 2 H), 2,09-1,96 (m, 2 H), 1,28-1,13 (m, 6 H), 0,94-0,77 (m, 9 H). ЖХ-МС (M+H) $^+$ = 570,5.

Пример 88: (S)-1-(2-((2R,5R)-2-((7-окса-4-азаспиро[2,5]октан-4-ил)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)ацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид (соединение 88)



Стадия 1: трет-бутил-(2R,5S)-5-((7-окса-4-азаспиро[2,5]октан-4-ил)метил)-4-(2-(((S)-6-карбамоил-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат

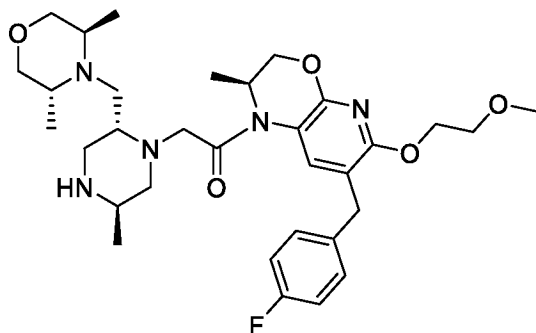


Указанное в заголовке соединение стадии 1 (476 мг, выход 97 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-1-(2-хлорацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамида и трет-бутил-(2R,5S)-5-((7-окса-4-азаспиро[2,5]октан-4-ил)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H) $^+$ = 667,4.

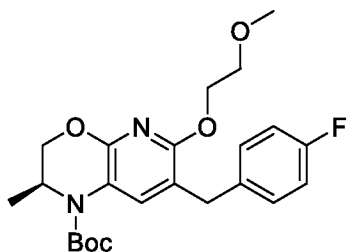
Стадия 2: (S)-1-(2-((2R,5R)-2-((7-окса-4-азаспиро[2,5]октан-4-ил)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)ацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид (соединение 88)

Соединение 88 (52 мг, выход 12 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 29, стадии 7, из трет-бутил-(2R,5S)-5-((7-окса-4-азаспиро[2,5]октан-4-ил)метил)-4-(2-((S)-6-карбамоил-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,47 (brs, 1 H), 7,68-7,62 (m, 1 H), 7,29-7,20 (m, 2 H), 7,02-6,92 (m, 2 H), 5,49-5,44 (m, 1 H), 4,99-4,93 (m, 1 H), 4,54 (s, 2 H), 4,43-4,36 (m, 1 H), 4,34-4,26 (m, 1 H), 4,19-4,11 (m, 1 H), 3,74-3,60 (m, 2 H), 3,45-3,33 (m, 2 H), 3,21-3,13 (m, 1 H), 3,09-3,01 (m, 1 H), 2,94-2,76 (m, 4 H), 2,74-2,66 (m, 1 H), 2,55-2,46 (m, 1 H), 2,46-2,37 (m, 2 H), 2,17-2,07 (m, 1 H), 1,34 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H), 1,02 (d, $J = 6,2$ Hz, 3 H), 0,64-0,56 (m, 2 H), 0,54-0,42 (m, 2 H). ЖХ-МС ($M + H$) $^+$ = 567,3.

Пример 89: 2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)-1-((S)-(7-(4-фторбензил)-6-(2-метоксиэтокси)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он (соединение 89)

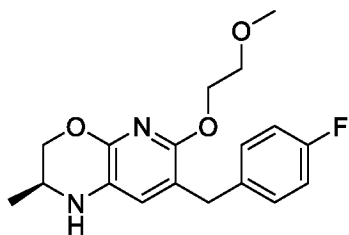


Стадия 1: трет-бутил-(S)-7-(4-фторбензил)-6-(2-метоксиэтокси)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



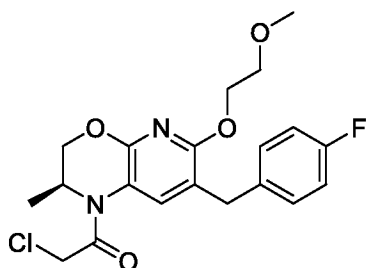
Указанное в заголовке соединение со стадии 1 (190 мг, выход 66 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 87, стадии 2, из трет-бутил-(S)-7-(4-фторбензил)-6-гидрокси-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата и 2-бромэтилметилового эфира. ЖХ-МС ($M + H$) $^+$ = 433,2.

Стадия 2: трет-бутил-(S)-7-(4-фторбензил)-6-(2-метоксиэтокси)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин



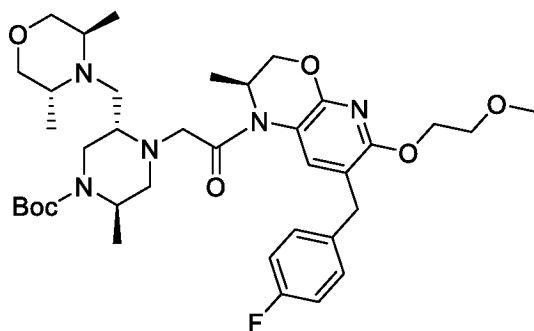
Указанное в заголовке соединение стадии 2 (110 мг, выход 75 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 8, из трет-бутил-(S)-7-(4-фторбензил)-6-(2-метоксиэтокси)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (М + Н) + = 333,1.

Стадия 3: (S)-2-хлор-1-(7-(4-фторбензил)-6-(2-метоксиэтокси)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он



Указанное в заголовке соединение стадии 3 (110 мг, выход 73 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 9, из (S)-7-(4-фторбензил)-6-(2-метоксиэтокси)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазина и 2-хлорацетилхлорида. ЖХ-МС (М + Н) + = 409,1.

Стадия 4: трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-6-(2-метоксиэтокси)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат

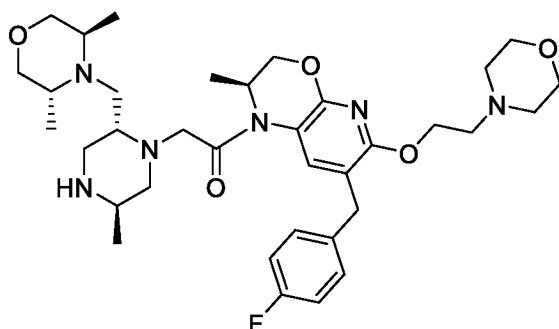


Указанное в заголовке соединение стадии 4 (70 мг, выход 37 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-2-хлор-1-(7-(4-фторбензил)-6-(2-метоксиэтокси)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-она и трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (М + Н) + = 700,4.

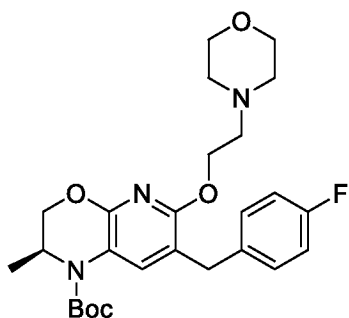
Стадия 5: 2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)-1-((S)-(7-(4-фторбензил)-6-(2-метоксиэтокси)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он (соединение 89)

Соединение 89 (14 мг, выход 23 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 29, стадии 7, из трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-6-(2-метоксиэтокси)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,10 (brs, 1 H), 7,31-7,20 (m, 2 H), 7,16-7,02 (m, 2 H), 4,71 (s, 1 H), 4,36-4,26 (m, 3 H), 4,23-4,13 (m, 1 H), 3,94-3,83 (m, 1 H), 3,77 (s, 2 H), 3,67-3,58 (m, 2 H), 3,53-3,44 (m, 2 H), 3,44-3,35 (m, 1 H), 3,29 (s, 3 H), 3,20-3,09 (m, 2 H), 3,01-2,91 (m, 1 H), 2,83-2,77 (m, 1 H), 2,72-2,66 (m, 2 H), 2,63-2,53 (m, 2 H), 2,48-2,43 (m, 1 H), 2,33-2,20 (m, 1 H), 2,16-2,03 (m, 1 H), 2,03-1,92 (m, 1 H), 1,21-1,13 (m, 3 H), 0,91-0,81 (m, 9 H). ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 600,5$.

Пример 90: 2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)-1-((S)-(7-(4-фторбензил)-2-метил-6-(2-морфолиноэтокси)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он (соединение 90)

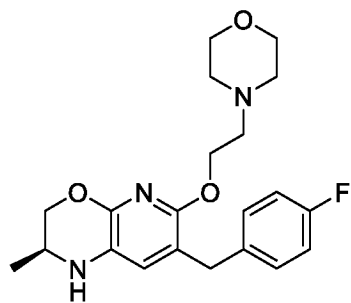


Стадия 1: трет-бутил-(S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-(2-морфолиноэтокси)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



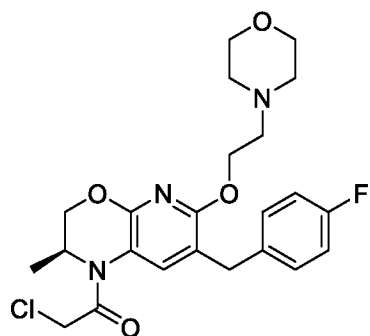
Указанное в заголовке соединение со стадии 1 (410 мг, выход 79 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 87, стадии 2, из трет-бутил-(S)-7-(4-фторбензил)-6-гидрокси-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата и 4-(2-бромэтил)морфолина. ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 488,2$.

Стадия 2: (S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-(2-морфолиноэтокси)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин



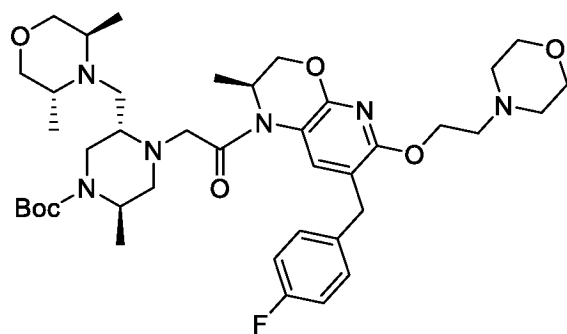
Указанное в заголовке соединение стадии 2 (300 мг, выход 92 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 8, из трет-бутил-(S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-(2-морфолиноэтокси)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 388,1.

Стадия 3: (S)-2-хлор-1-(7-(4-фторбензил)-2-метил-6-(2-морфолиноэтокси)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он



Указанное в заголовке соединение стадии 3 (300 мг, выход 83 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 9, из (S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-(2-морфолиноэтокси)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазина и 2-хлорацетилхлорида. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 464,2.

Стадия 4: трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-(2-морфолиноэтокси)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат

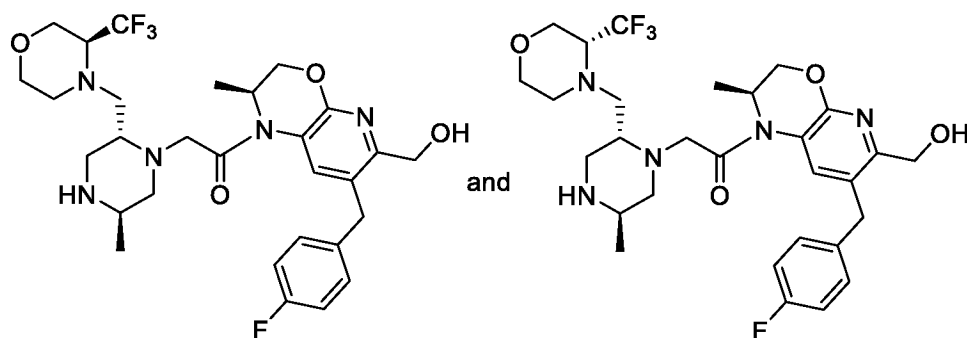


Указанное в заголовке соединение стадии 4 (120 мг, выход 52 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-2-хлор-1-(7-(4-фторбензил)-2-метил-6-(2-морфолиноэтоксид)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-она и трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 755,4.

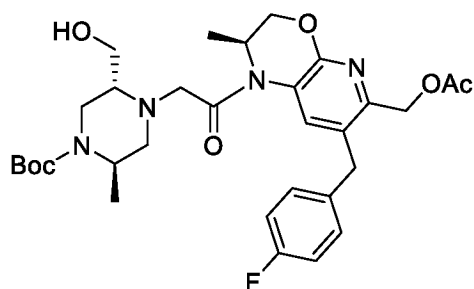
Стадия 5: 2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)-1-((S)-(7-(4-фторбензил)-2-метил-6-(2-морфолиноэтоксид)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он (соединение 90)

Соединение 90 (48 мг, выход 46 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 29, стадии 7, из трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-(2-морфолиноэтоксид)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,11 (brs, 1 H), 7,28-7,17 (m, 2 H), 7,16-7,03 (m, 2 H), 4,74-4,68 (m, 1 H), 4,37-4,24 (m, 3 H), 4,23-4,13 (m, 1 H), 3,95-3,84 (m, 1 H), 3,77 (s, 2 H), 3,57-3,30 (m, 7 H), 3,21-3,10 (m, 2 H), 3,01-2,90 (m, 1 H), 2,85-2,68 (m, 3 H), 2,67-2,60 (m, 3 H), 2,59-2,54 (m, 1 H), 2,49-2,44 (m, 1 H), 2,43-2,35 (m, 4 H), 2,34-2,20 (m, 1 H), 2,16-2,02 (m, 1 H), 2,02-1,91 (m, 1 H), 1,27-1,13 (m, 3 H), 0,91-0,82 (m, 9 H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 655,4.

Пример 91A и B: 1-((S)-7-(4-фторбензил)-6-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-((2R,5R)-5-метил-2-(((S)-3-(трифторметил)морфолино)метил)пиперазин-1-ил)этан-1-он и 1-((S)-7-(4-фторбензил)-6-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-((2R,5R)-5-метил-2-(((R)-3-(трифторметил)морфолино)метил)пиперазин-1-ил)этан-1-он (соединения 91A и 91B)

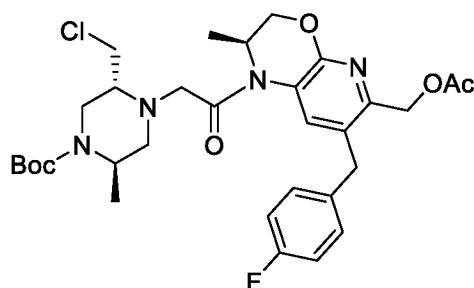


Стадия 1: трет-бутил-(2R,5R)-4-(2-((S)-6-(ацетоксиметил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



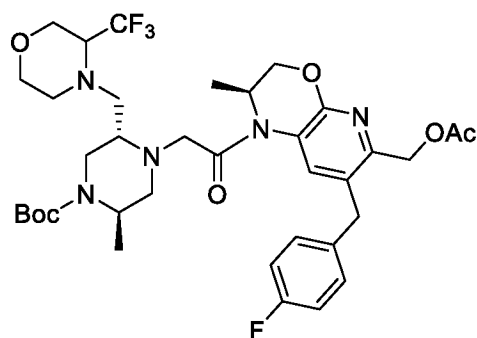
Указанное в заголовке соединение стадии 1 (911 мг, выход 98 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-(1-(2-хлорацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)метилацетата и трет-бутил-(2R,5R)-5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 601,4.

Стадия 2: трет-бутил-(2R,5R)-4-(2-((S)-6-(ацетоксиметил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(хлорметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



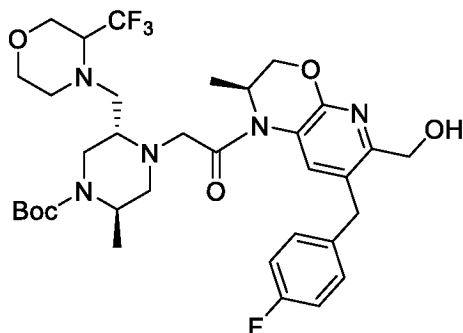
Указанное в заголовке соединение стадии 2 (670 мг, 71 % выход) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 15, из трет-бутил-(2R,5R)-4-(2-((S)-6-(ацетоксиметил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 619,3.

Стадия 3: трет-бутил(2R,5S)-4-(2-((S)-6-(ацетоксиметил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метил-5-((3-(трифторметил)морфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение стадии 3 (23 мг, 6 % выход) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 16, из трет-бутил-(2R,5R)-4-(2-((S)-6-(ацетоксиметил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата и 3-(трифторметил)морфолина гидрохлорида. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 738,4$.

Стадия 4: трет-бутил(2R,5S)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-6-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метил-5-((3-(трифторметил)морфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение стадии 4 (16 мг, выход 75 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 8, стадии 4, из трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-((S)-6-(ацетоксиметил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метил-5-((3-(трифторметил)морфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 696,4$.

Стадия 5: 1-((S)-7-(4-фторбензил)-6-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-((2R,5R)-5-метил-2-(((S)-3-(трифторметил)морфолино)метил)пиперазин-1-ил)этан-1-он и 1-((S)-7-(4-фторбензил)-6-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-((2R,5R)-5-метил-2-(((R)-3-(трифторметил)морфолино)метил)пиперазин-1-ил)этан-1-он (соединения 91A и 91B)

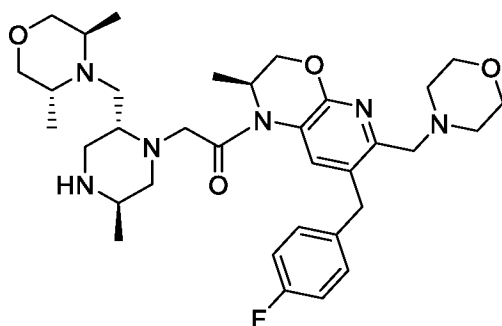
Смесь соединений 91A и 91B получали способом, аналогичным описанному в Примере 29, стадии 7, из трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-6-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метил-5-((3-(трифторметил)морфолино)метил)пиперазин-1-карбоксилата. Смесь изомеров дополнительно очищали с помощью хиральной ВЭЖХ с получением диастереомерных чистых 91A и 91B со следующими условиями: колонка XBridge Prep OBD C18, 19×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3 и 0,1 % $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$) и ACN (от 20 % до 50 % за 8 мин); детектор, УФ 254 нм.

Соединение 91A (6 мг, выход 52 %): ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,47 (brs, 1 H), 7,16-7,08 (m, 2 H), 7,05-6,95 (m, 2 H), 4,91-4,87 (m, 1 H), 4,66-4,52 (m, 2 H),

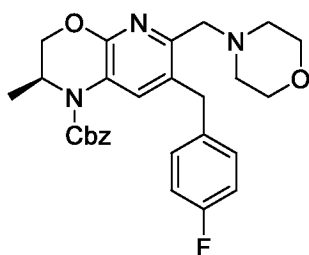
4,44-4,36 (m, 1 H), 4,35-4,27 (m, 1 H), 4,04-3,92 (m, 2 H), 3,84 (s, 2 H), 3,80-3,72 (m, 2 H), 3,66-3,56 (m, 1 H), 3,24-3,17 (m, 2 H), 3,09-3,04 (m, 3 H), 2,87-2,83 (m, 1 H), 2,80-2,72 (m, 1 H), 2,63-2,37 (m, 5 H), 2,23-2,13 (m, 1 H), 1,36-1,30 (m, 3 H), 1,05 (d, $J = 6,3$ Hz, 3 H). ЖХ-МС $(M+H)^+ = 596,3$. Хиральная ВЭЖХ: $tR = 1,060$ мин.

Соединение 91В (2 мг, выход 12 %): ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 8,47 (brs, 1 H), 7,15-7,07 (m, 2 H), 7,05-6,96 (m, 2 H), 4,66-4,51 (m, 2 H), 4,43-4,30 (m, 2 H), 4,08-3,94 (m, 1 H), 3,86 (s, 2 H), 3,81-3,64 (m, 3 H), 3,61-3,50 (m, 3 H), 3,30-3,19 (m, 2 H), 3,18-3,09 (m, 3 H), 3,08-2,72 (m, 5 H), 2,64-2,57 (m, 1 H), 2,50-2,43 (m, 1 H), 1,32 (s, 3 H), 1,07 (d, $J = 6,3$ Hz, 3 H). ЖХ-МС $(M+H)^+ = 596,2$. Хиральная ВЭЖХ: $tR = 1,173$ мин.

Пример 92: 2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)-1-((S)-(7-(4-фторбензил)-2-метил-6-(морфолинометил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он (соединение 92)



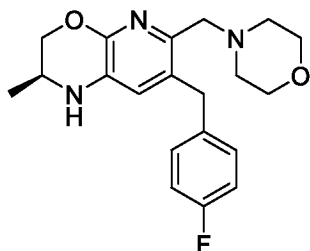
Стадия 1: бензил-(S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-(морфолинометил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



К раствору бензил-(S)-7-(4-фторбензил)-6-формил-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата (550 мг, 1,31 ммоль) и морфолина (227 мг, 2,62 ммоль) в MeOH (22 мл) добавляли порциями $NaBH_3CN$ (411 мг, 6,54 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Когда реакция была завершена, ее гасили добавлением насыщенного $NaHCO_3$ при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали ДХМ (40 мл $\times$ 2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором и сушили над Na_2SO_4 . Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ДХМ : EtOAc =

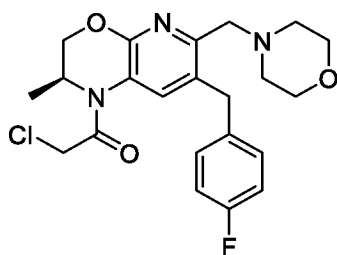
1 : 1) с получением указанного в заголовке соединения (225 мг, выход 35 %). ЖХ-МС $(M+H)^+ = 492,3$.

Стадия 2: (S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-(морфолинометил)-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин



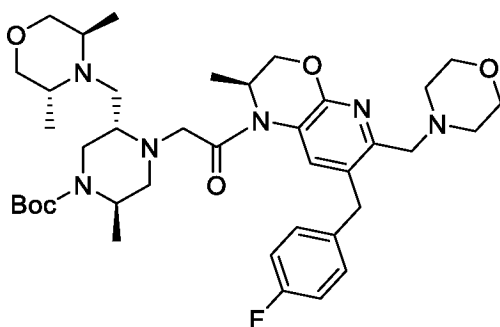
К раствору бензил-(S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-(морфолинометил)-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-1-карбоксилата (225 мг, 0,46 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли BCl_3 в ДХМ (5 мл, 5 ммоль, 1 М) порциями при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Когда реакция была завершена, ее гасили добавлением насыщенного $NaHCO_3$ при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали ДХМ (40 мл $\times$ 2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором и сушили над Na_2SO_4 . Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ДХМ : MeOH = 10 : 1) с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, выход 89 %). ЖХ-МС $(M+H)^+ = 358,3$.

Стадия 3: (S)-2-хлор-1-(7-(4-фторбензил)-2-метил-6-(морфолинометил)-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он



Указанное в заголовке соединение стадии 3 (112 мг, выход 61 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 9, из (S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-(морфолинометил)-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазина и 2-хлорацетилхлорида. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 434,2$.

Стадия 4: трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-(морфолинометил)-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат

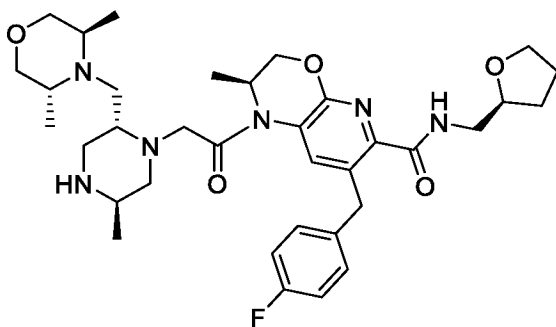


Указанное в заголовке соединение стадии 4 (132 мг, выход 70 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-2-хлор-1-(7-(4-фторбензил)-2-метил-6-(морфолинометил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-она и трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 725,5.

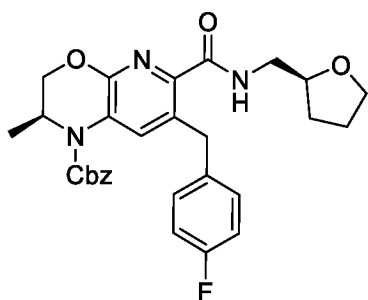
Стадия 5: 2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)-1-((S)-(7-(4-фторбензил)-2-метил-6-(морфолинометил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он (соединение 92)

Соединение 92 (36 мг, выход 31 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 29, стадии 7, из трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-(морфолинометил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,13 (brs, 1 H), 7,25-7,16 (m, 2 H), 7,16-7,06 (m, 2 H), 4,76-4,70 (m, 1 H), 4,35-4,25 (m, 1 H), 4,25-4,17 (m, 1 H), 4,10-3,97 (m, 2 H), 3,95-3,87 (m, 1 H), 3,53-3,41 (m, 8 H), 3,38-3,34 (m, 2 H), 3,14-3,05 (m, 2 H), 2,97-2,89 (m, 1 H), 2,80-2,72 (m, 1 H), 2,71-2,62 (m, 2 H), 2,61-2,49 (m, 2 H), 2,42-2,21 (m, 5 H), 2,18-2,05 (m, 1 H), 2,00-1,91 (m, 1 H), 1,17 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 0,94 – 0,78 (m, 9 H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 625,3.

Пример 93: (S)-1-(2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)ацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-N-(((S)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид (соединение 93)

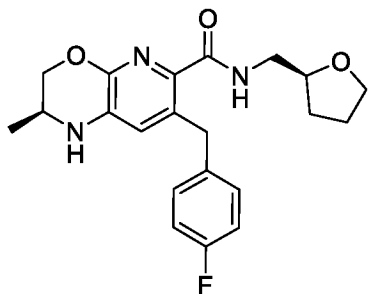


Стадия 1: бензил-(S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-(((S)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)карбамоил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



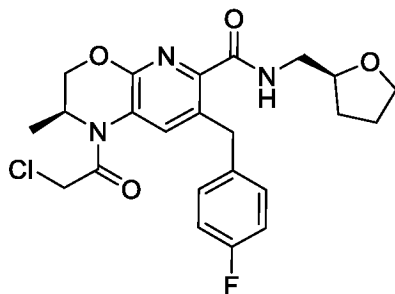
Указанное в заголовке соединения стадии 1 (351 мг, выход 73 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 31, стадии 3, из (S)-1-((бензилокси)карбонил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоновой кислоты и (S)-(тетрагидрофуран-2-ил)метанамина. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 520,2$.

Стадия 2: (S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-N-(((S)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид



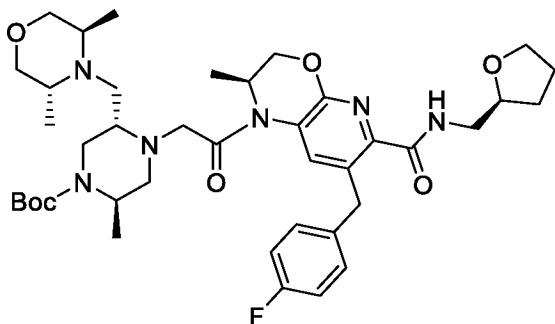
Указанное в заголовке соединения стадии 2 соединение (210 мг, выход 80 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 17, из бензил-(S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-(((S)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)карбамоил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 386,1$.

Стадия 3: (S)-1-(2-хлорацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-N-(((S)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид



Указанное в заголовке соединения стадии 3 (150 мг, выход 83 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 9, из (S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-N-(((S)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид и 2-хлорацетилхлорида. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 462,3$.

Стадия 4: трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-(((S)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)карбамоил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат

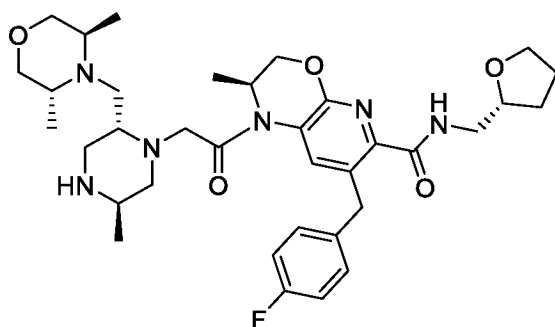


Указанное в заголовке соединение стадии 4 (66 мг, выход 27 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-1-(2-(2-хлорацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-N-(((S)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамида и трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 753,4.

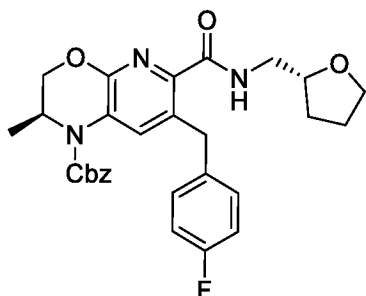
Стадия 5: (S)-1-(2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)ацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-N-(((S)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамида (соединение 93)

Соединение 93 (16 мг, выход 28 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 29, стадии 7, из трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-(((S)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)карбамоил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,38-8,33 (m, 2 H), 7,27-7,19 (m, 2 H), 7,13 -7,03 (m, 2 H), 4,82-4,75 (m, 1 H), 4,43-4,19 (m, 4 H), 4,02-3,89 (m, 2 H), 3,83-3,73 (m, 1 H), 3,68-3,58 (m, 1 H), 3,55-3,47 (m, 1 H), 3,47-3,40 (m, 2 H), 3,32-3,21 (m, 2 H), 3,14-3,05 (m, 2 H), 2,96-2,89 (m, 1 H), 2,82 -2,73 (m, 1 H), 2,71-2,64 (m, 2 H), 2,64-2,53 (m, 3 H), 2,32-2,21 (m, 1 H), 2,20-2,10 (m, 1 H), 2,01-1,92 (m, 1 H), 1,92-1,75 (m, 3 H), 1,60-1,50 (m, 1 H), 1,27-1,14 (m, 3 H), 0,90-0,81 (m, 9 H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 653,5.

Пример 94: (S)-1-(2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)ацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-N-(((R)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамида (соединение 94)

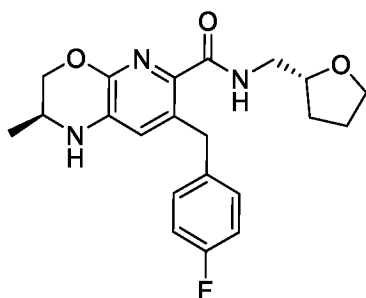


Стадия 1: бензил-(S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-((((R)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)карбамоил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



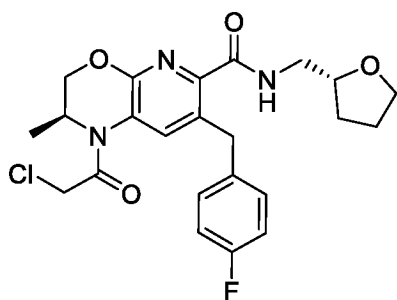
Указанное в заголовке соединения стадии 1 (432 мг, выход 97 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 31, стадии 3, из (S)-1-(((бензилокси)карбонил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоновой кислоты и (R)-((тетрагидрофуран-2-ил)метанамина. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 520,3.

Стадия 2: (S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-N-((((R)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид



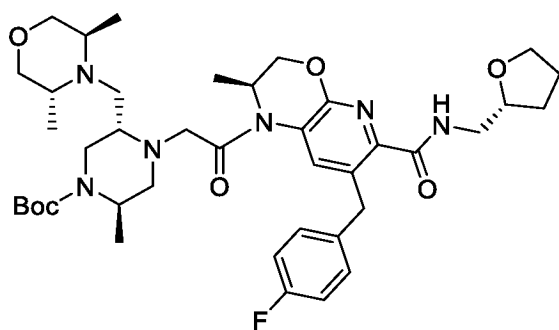
Указанное в заголовке стадии 2 соединение (150 мг, выход 46 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 17, из бензил-(S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-((((R)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)карбамоил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 386,3.

Стадия 3: (S)-1-(2-хлорацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-N-((((R)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение стадии 3 (105 мг, выход 58 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 9, из (S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-N-(((R)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоамида и 2-хлорацетилхлорида. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 462,3$.

Стадия 4: трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-(((R)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)карбамоил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



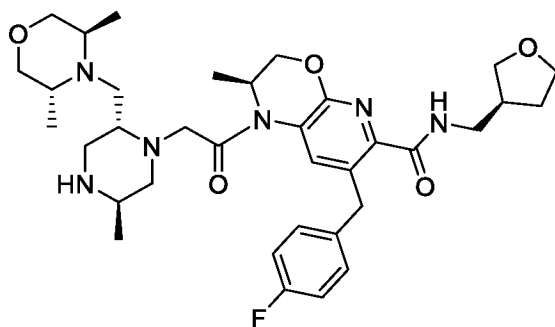
Указанное в заголовке соединение стадии 4 (160 мг, выход 93 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-1-(2-(2-хлорацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-N-(((R)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоамида и трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 753,5$.

Стадия 5: (S)-1-(2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)ацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-N-(((R)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоамид (соединение 94)

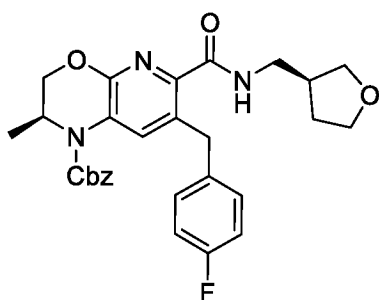
Соединение 94 (68 мг, выход 49 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 29, стадии 7, из трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-(((R)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)карбамоил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,39-8,32 (m, 2 H), 7,27-7,18 (m, 2 H), 7,13-7,03 (m, 2 H), 4,84-4,75 (m, 1 H), 4,46-4,24 (m, 4 H), 4,03-3,89 (m, 2 H), 3,83-3,74 (m, 1 H), 3,68-3,58 (m, 1 H), 3,55-3,47 (m, 1 H), 3,47-3,36 (m, 2

H), 3,30-3,20 (m, 2 H), 3,14-3,05 (m, 2 H), 3,00-2,89 (m, 1 H), 2,82-2,74 (m, 1 H), 2,74-2,65 (m, 2 H), 2,69-2,53 (m, 3 H), 2,32-2,22 (m, 1 H), 2,20-2,10 (m, 1 H), 2,05-2,01 (m, 1 H), 2,01-1,93 (m, 1 H), 1,93-1,73 (m, 3 H), 1,61-1,48 (m, 1 H), 1,22 (d, $J = 6,7$ Hz, 3 H), 0,90-0,81 (m, 9 H). ЖХ-МС ($M+H$) $^+$ = 653,5.

Пример 95: (S)-1-(2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)ацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-N-(((S)-тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид (соединение 95)

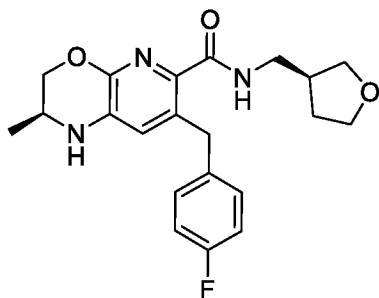


Стадия 1: бензил-(S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-(((S)-тетрагидрофуран-3-ил)метил)карбамоил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



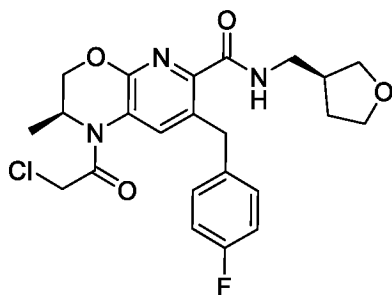
Указанное в заголовке соединение стадии 1 (400 мг, выход 84 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 31, стадии 3, из (S)-1-(((бензилокси)карбонил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоновой кислоты и (S)-(тетрагидрофуран-3-ил)метанамина. ЖХ-МС ($M+H$) $^+$ = 520,1.

Стадия 2: (S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-N-(((S)-тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид



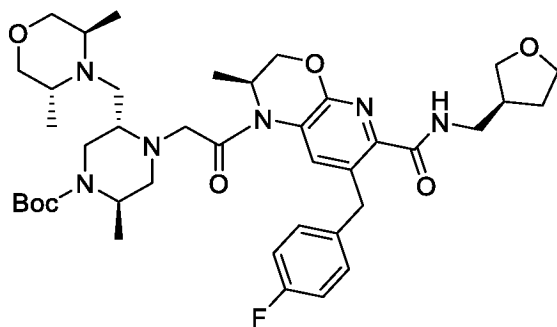
Указанное в заголовке стадии 2 соединение (180 мг, выход 80 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 17, из бензил-(S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-((((S)-тетрагидрофуран-3-ил)метил)карбамоил)-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-б][1,4]оксазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 386,0.

Стадия 3: (S)-1-(2-хлорацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-N-((((S)-тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-б][1,4]оксазин-6-карбоксамид



Указанное в заголовке соединения стадии 3 (135 мг, выход 63 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 9, из (S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-N-((((S)-тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-б][1,4]оксазин-6-карбоксамида и 2-хлорацетилхлорида. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 462,0.

Стадия 4: трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-(((S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-((((S)-тетрагидрофуран-3-ил)метил)карбамоил)-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-б][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат

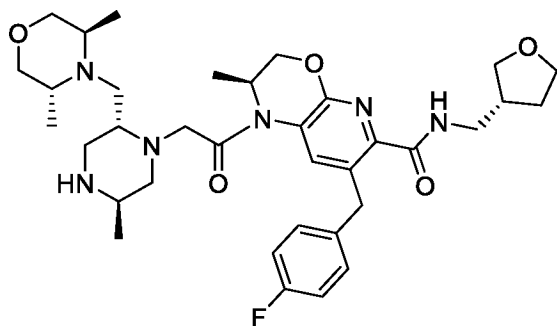


Указанное в заголовке соединения стадии 4 (120 мг, выход 49 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-1-(2-хлорацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-N-((((S)-тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-б][1,4]оксазин-6-карбоксамида и трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 753,2.

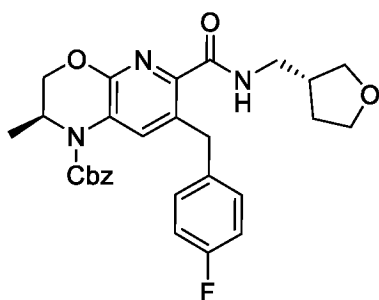
Стадия 5: (S)-1-(2-(((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)ацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-N-((((S)-тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-б][1,4]оксазин-6-карбоксамид (соединение 95)

Соединение 95 (13 мг, выход 12 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 29, стадии 7, из трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-(((S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-(((R)-тетрагидрофуран-3-ил)метил)карбамоил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,55 (t, $J = 6,1$ Hz, 1 H), 8,34 (brs, 1 H), 7,26-7,17 (m, 2 H), 7,12-7,02 (m, 2 H), 4,80-4,74 (m, 1 H), 4,42-4,34 (m, 1 H), 4,31-4,26 (m, 3 H), 4,01-3,93 (m, 1 H), 3,77-3,67 (m, 1 H), 3,67-3,55 (m, 2 H), 3,55-3,47 (m, 1 H), 3,47-3,38 (m, 3 H), 3,26-3,16 (m, 2 H), 3,13-3,04 (m, 2 H), 2,97-2,89 (m, 1 H), 2,82-2,73 (m, 1 H), 2,72-2,65 (m, 2 H), 2,65-2,53 (m, 3 H), 2,49-2,39 (m, 1 H), 2,31-2,22 (m, 1 H), 2,22-2,12 (m, 1 H), 2,01-1,92 (m, 1 H), 1,94-1,81 (m, 1 H), 1,62-1,50 (m, 1 H), 1,22 (d, $J = 6,7$ Hz, 3 H), 0,90-0,81 (m, 9 H). ЖХ-МС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 653,5.

Пример 96: (S)-1-(2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)ацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-N-(((R)-тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид (соединение 96)

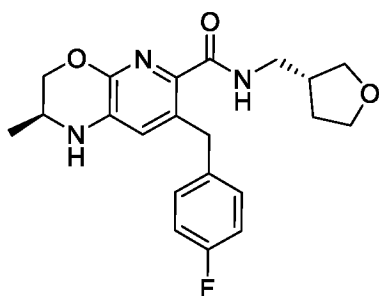


Стадия 1: бензил-(S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-(((R)-тетрагидрофуран-3-ил)метил)карбамоил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



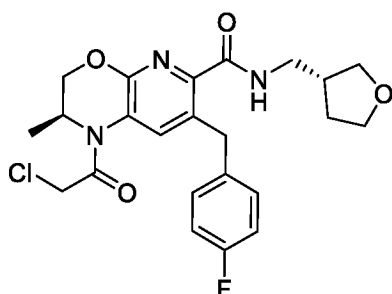
Указанное в заголовке соединение стадии 1 (330 мг, выход 92 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 31, стадии 3, из (S)-1-(((бензилокси)карбонил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоновой кислоты и (R)-((тетрагидрофуран-3-ил)метанамина. ЖХ-МС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 520,1.

Стадия 2: (S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-N-(((R)-тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид



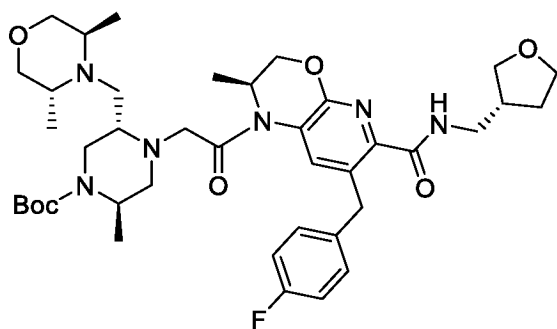
Указанное в заголовке стадии 2 соединение (130 мг, выход 53 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 17, из бензил-(S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-(((R)-тетрагидрофуран-3-ил)метил)карбамоил)-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 386,3.

Стадия 3: (S)-1-(2-хлорацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-N-(((R)-тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-6-карбоксамид



Указанное в заголовке соединения стадии 3 (140 мг, выход 89 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 9, из (S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-N-(((R)-тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-6-карбоксамид и 2-хлорацетилхлорида. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 462,0.

Стадия 4: трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-(((R)-тетрагидрофуран-3-ил)метил)карбамоил)-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



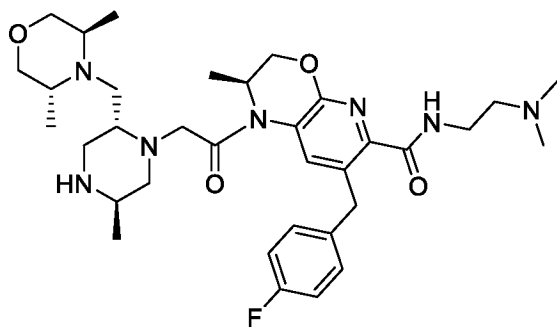
Указанное в заголовке соединения стадии 4 (87 мг, выход 38 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-1-(2-хлорацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-N-(((R)-тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2,3-дигидро-1Н-

пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-6-карбоксамида и трет-бутил-(2*R*,5*S*)-5-(((3*R*,5*R*)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС ($M+H$)⁺ = 753,4.

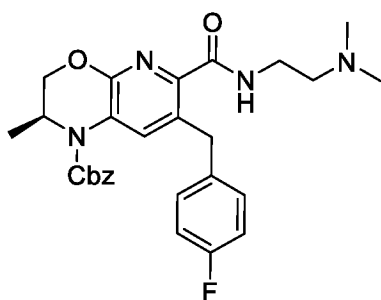
Стадия 5: (S)-1-(2-(((2*R*,5*R*)-2-(((3*R*,5*R*)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)ацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-N-(((*R*)-тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2,3-дигидро-1*H*-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-6-карбоксамида (соединение 96)

Соединение 96 (37 мг, выход 49 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 29, стадии 7, из трет-бутил-(2*R*,5*S*)-5-(((3*R*,5*R*)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-(((*S*)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-(((*R*)-тетрагидрофуран-3-ил)метил)карбамоил)-2,3-дигидро-1*H*-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,56 (t, *J* = 6,1 Hz, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 7,26-7,18 (m, 2 H), 7,13-7,03 (m, 2 H), 4,83-4,73 (m, 1 H), 4,42-4,35 (m, 1 H), 4,31-4,25 (m, 3 H), 4,02-3,93 (m, 1 H), 3,77-3,68 (m, 1 H), 3,68-3,56 (m, 2 H), 3,56-3,48 (m, 1 H), 3,48-3,39 (m, 3 H), 3,30-3,17 (m, 2 H), 3,14-3,05 (m, 2 H), 2,98-2,90 (m, 1 H), 2,83-2,74 (m, 1 H), 2,73-2,64 (m, 2 H), 2,63-2,55 (m, 2 H), 2,50-2,40 (m, 1 H), 2,33-2,23 (m, 1 H), 2,23-2,13 (m, 1 H), 2,02-1,94 (m, 1 H), 1,94-1,82 (m, 1 H), 1,63-1,50 (m, 1 H), 1,22 (d, *J* = 6,7 Hz, 3 H), 0,91-0,81 (m, 9H). ЖХ-МС ($M+H$)⁺ = 653,5.

Пример 97: (S)-N-(2-(диметиламино)этил)-1-(2-(((2*R*,5*R*)-2-(((3*R*,5*R*)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)ацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1*H*-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-6-карбоксамида (соединение 97)



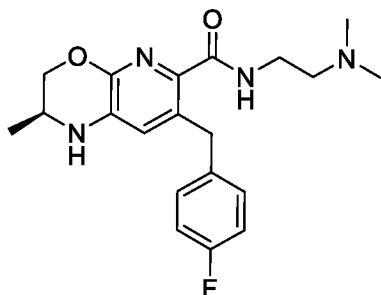
Стадия 1: бензил (S)-6-(((2-(диметиламино)этил)карбамоил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1*H*-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-1-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение стадии 1 (400 мг, выход 86 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 31, стадии 3, из (S)-1-

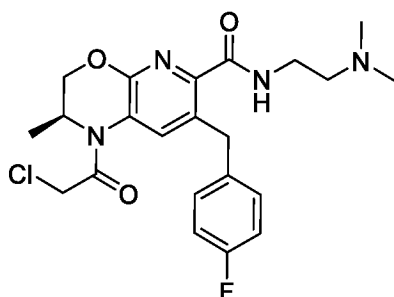
((бензилокси)карбонил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоновой кислоты и N1,N1-диметилэтан-1,2-диамина. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 507,1.

Стадия 2: (S)-N-(2-(диметиламино)этил)-этил-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид



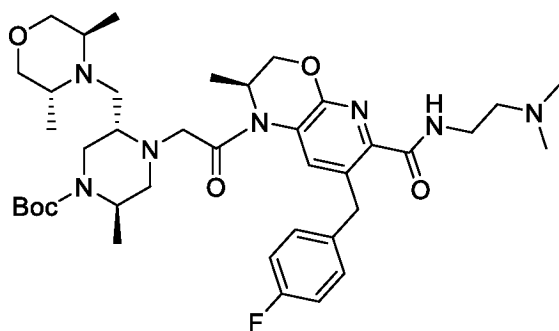
Указанное в заголовке соединение стадии 2 (200 мг, выход 68 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 17, из бензил-(S)-6-((2-(диметиламино)этил)карбамоил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 373,0.

Стадия 3: (S)-1-(2-хлорацетил)-N-(2-(диметиламино)этил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид



Указанное в заголовке стадии 3 соединение (52 мг, выход 21 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 9, из (S)-N-(2-(диметиламино)этил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид и 2-хлорацетилхлорида. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 449,3.

Стадия 4: трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-((S)-6-((2-(диметиламино)этил)карбамоил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат

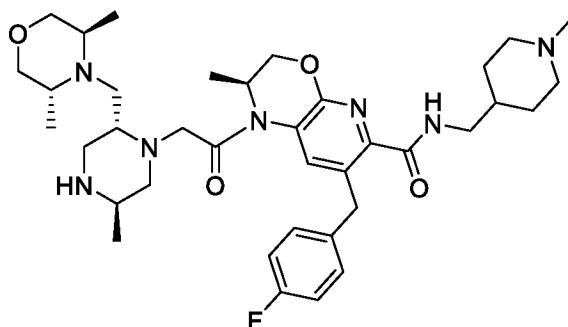


Указанное в заголовке соединение стадии 4 (39 мг, выход 45 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-(1-(2-хлорацетил)-N-(2-(диметиламино)этил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамида и трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 740,2.

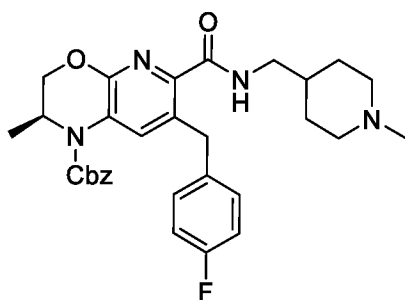
Стадия 5: (S)-N-(2-(диметиламино)этил)-1-(2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)ацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамида (соединение 97)

Соединение 97 (0,5 мг, выход 2 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 29, стадии 7, из трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-((S)-6-((2-(диметиламино)этил)карбамоил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,39-8,27 (m, 2 H), 7,29-7,18 (m, 2 H), 7,15-7,02 (m, 2 H), 4,83-4,74 (m, 1 H), 4,44-4,33 (m, 3 H), 4,33-4,24 (m, 1 H), 4,04-3,92 (m, 1 H), 3,57-3,37 (m, 4 H), 3,20-3,04 (m, 2 H), 2,98-2,89 (m, 1 H), 2,83-2,53 (m, 6 H), 2,43-2,33 (m, 2 H), 2,32-2,07 (m, 9 H), 2,03-1,91 (m, 1 H), 1,24-1,20 (m, 3 H), 0,91-0,80 (m, 9 H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 640,5.

Пример 98: (S)-1-(2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)ацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-N-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамида (соединение 98)

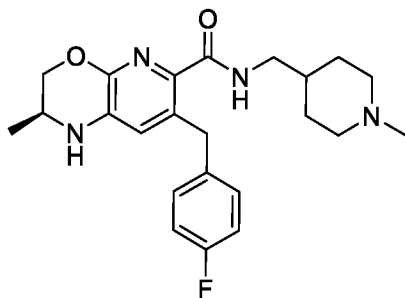


Стадия 1: бензил-(S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)карбамоил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



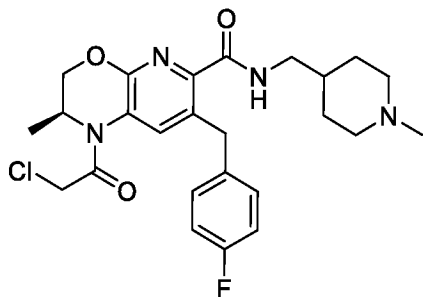
Указанное в заголовке соединения стадии 1 (400 мг, выход 79 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 31, стадии 3, из (S)-1-((бензилокси)карбонил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоновой кислоты и (1-метилпиперидин-4-ил)метанамина. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 547,2.

Стадия 2: (S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-N-(1-метилпиперидин-4-ил)метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид



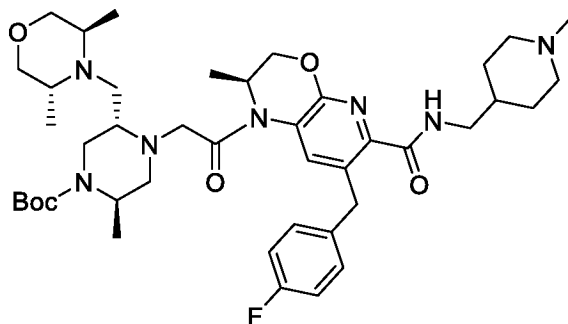
Указанное в заголовке соединения стадии 2 соединение (200 мг, выход 66 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 17, из бензил-(S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)карбамоил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 413,1.

Стадия 3: (S)-1-(2-хлорацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-N-(1-метилпиперидин-4-ил)метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид



Указанное в заголовке соединения стадии 3 (77 мг, выход 32 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 9, из (S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-N-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид и 2-хлорацетилхлорида. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 489,2.

Стадия 4: трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)карбамоил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат

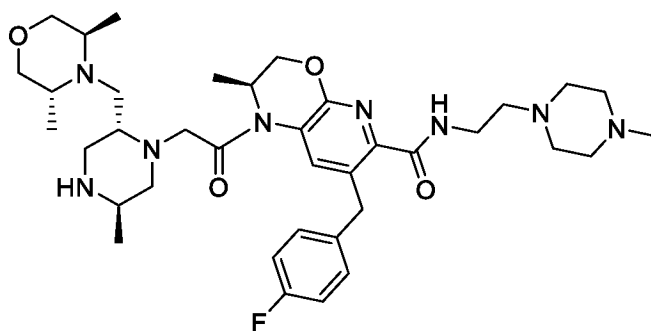


Указанное в заголовке соединение стадии 4 (60 мг, выход 48 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-1-(2-(2-хлорацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-N-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамида и трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 780,3.

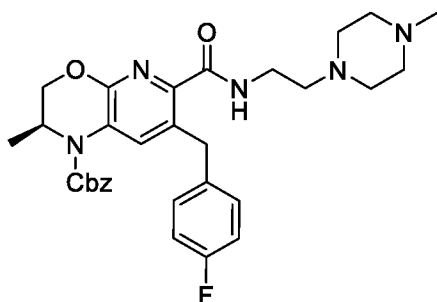
Стадия 5: (S)-1-(2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)ацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-N-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамида (соединение 98)

Соединение 98 (6 мг, выход 10 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 29, стадии 7, из трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)карбамоил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,44-8,32 (m, 2 H), 7,30-7,16 (m, 2 H), 7,14-7,00 (m, 2 H), 4,83-4,74 (m, 1 H), 4,43-4,20 (m, 4 H), 4,04-3,92 (m, 1 H), 3,60-3,39 (m, 3 H), 3,16-3,04 (m, 4 H), 2,99-2,88 (m, 1 H), 2,84-2,65 (m, 5 H), 2,63-2,54 (m, 3 H), 2,36-2,15 (m, 2 H), 2,13 (s, 3 H), 2,04-1,91 (m, 1 H), 1,84-1,70 (m, 2 H), 1,61-1,51 (m, 2 H), 1,51-1,35 (m, 1 H), 1,22 (d, J = 6,7 Hz, 3 H), 1,17-1,07 (m, 2 H), 0,95-0,81 (m, 9 H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 680,4.

Пример 99: (S)-1-(2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)ацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-N-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамида (соединение 99)

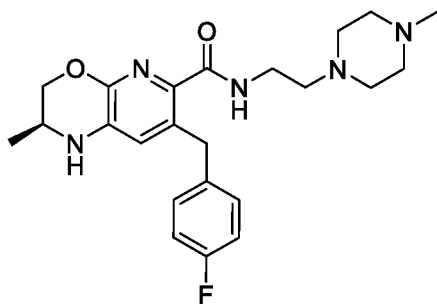


Стадия 1: бензил-(S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-((2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)карбамоил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



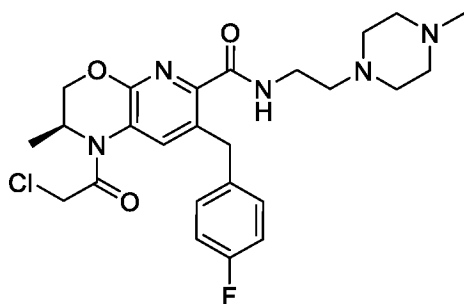
Указанное в заголовке соединения стадии 1 (330 мг, выход 64 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 31, стадии 3, из (S)-1-((бензилокси)карбонил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоновой кислоты и 2-(4-метилпиперазин-1-ил)этан-1-амин. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 562,3.

Стадия 2: (S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-N-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид



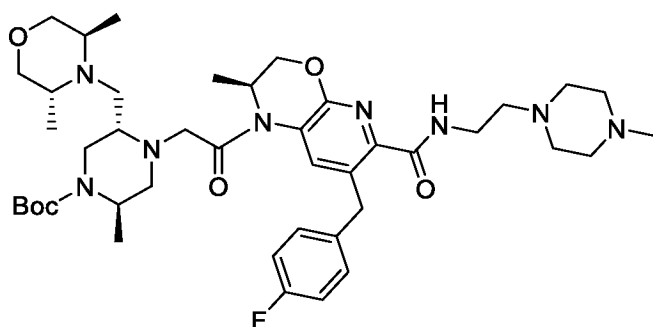
Указанное в заголовке стадии 2 соединение (220 мг, выход 87 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 17, из бензил-(S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-((2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)карбамоил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 428,1.

Стадия 2: (S)-1-(2-хлорацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-N-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение стадии 3 (108 мг, выход 41 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 9, из (S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-N-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамида и 2-хлорацетилхлорида. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 504,2.

Стадия 4: трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-((2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)карбамоил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



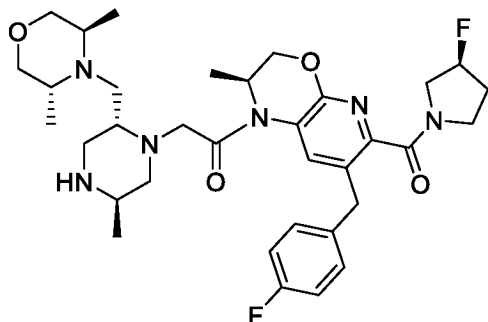
Указанное в заголовке соединение стадии 4 (80 мг, выход 46 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-1-(2-(2-хлорацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-N-((2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамида и трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 795,4.

Стадия 5: (S)-1-(2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)ацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-N-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамида (соединение 99)

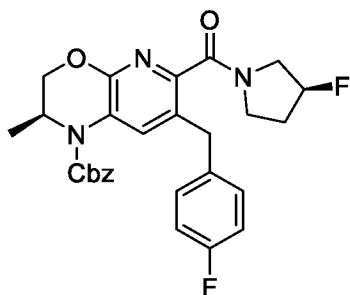
Соединение 99 (4,3 мг, выход 6 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 29, стадии 7, из трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-((2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)карбамоил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,38-8,32 (m, 2 H), 7,29-7,17 (m, 2 H), 7,15-7,02 (m, 2 H), 4,81-4,76 (m, 1 H), 4,44-4,24 (m, 4 H), 4,03-3,92 (m, 1 H), 3,58-3,48 (m, 1 H), 3,48-3,35 (m, 2 H), 3,39-3,30 (m, 3 H), 3,15-3,03 (m, 2 H), 3,00-2,90 (m, 1

H), 2,80-2,65 (m, 4 H), 2,63-2,54 (m, 2 H), 2,48-2,37 (m, 5 H), 2,35-2,16 (m, 6 H), 2,13 (s, 3 H), 2,04-1,91 (m, 1 H), 1,22 (d, $J = 6,7$ Hz, 3 H), 0,92-0,80 (m, 9 H). ЖХ-МС $(M+H)^+ = 695,4$.

Пример 100: 2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)-1-((S)-(7-(4-фторбензил)-6-((S)-3-фторпирролидин-1-карбонил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он (соединение 100)

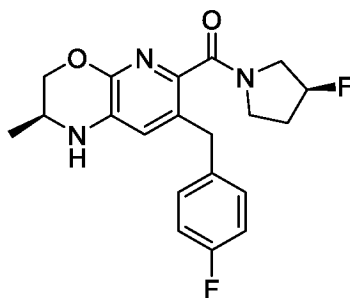


Стадия 1: бензил-(S)-7-(4-фторбензил)-6-((S)-3-фторпирролидин-1-карбонил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение стадии 1 (304 мг, выход 76 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 31, стадии 3, из (S)-1-((бензилокси)карбонил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоновой кислоты и (S)-3-фторпирролидин. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 508,2$.

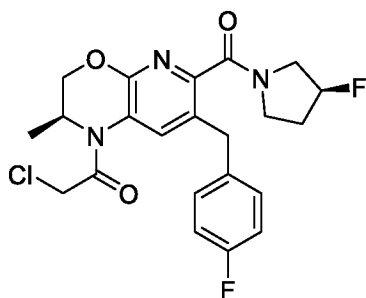
Стадия 2: ((S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)((S)-3-фторпирролидин-1-ил)метанон



Указанное в заголовке соединение стадии 2 (200 мг, выход 89 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 17, из бензил-(S)-7-(4-

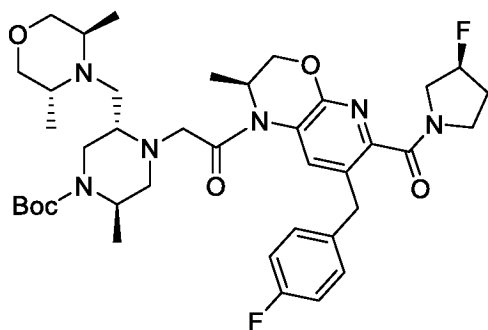
фторбензил)-6-((S)-3-фторпирролидин-1-карбонил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 374,0.

Стадия 3: 2-хлор-1-((S)-7-(4-фторбензил)-6-((S)-3-фторпирролидин-1-карбонил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он



Указанное в заголовке соединение стадии 3 (210 мг, выход 87 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 9, из (S)-(7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)((S)-3-фторпирролидин-1-ил)метанона и 2-хлорацетилхлорида. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 450,0.

Стадия 4: трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-6-((S)-3-фторпирролидин-1-карбонил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



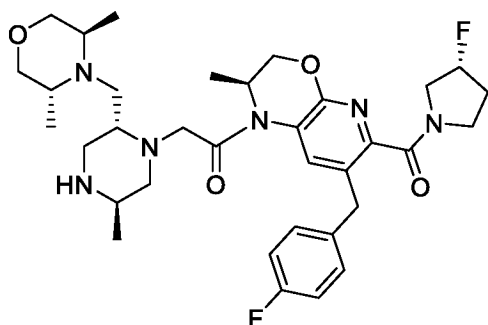
Указанное в заголовке соединение стадии 4 (80 мг, выход 16 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из 2-хлор-1-((S)-7-(4-фторбензил)-6-((S)-3-фторпирролидин-1-карбонил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-она и трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 741,5.

Стадия 5: 2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)-1-((S)-7-(4-фторбензил)-6-((S)-3-фторпирролидин-1-карбонил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он (соединение 100)

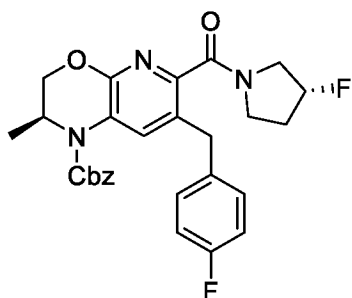
Соединение 100 (14 мг, выход 29 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 29, стадии 7, из трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-6-((S)-3-фторпирролидин-1-карбонил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-

метилпиперазин-1-карбоксилата. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,34 (s, 1 H), 7,23-7,14 (m, 2 H), 7,13-7,03 (m, 2 H), 5,44-5,11 (m, 1 H), 4,81-4,77 (m, 1 H), 4,40-4,33 (m, 1 H), 4,31-4,23 (m, 1 H), 4,02-3,94 (m, 1 H), 3,94-3,82 (m, 2 H), 3,78-3,58 (m, 2 H), 3,53-3,36 (m, 4 H), 3,22-3,06 (m, 4 H), 2,98-2,90 (m, 1 H), 2,84-2,75 (m, 1 H), 2,74-2,67 (m, 2 H), 2,65-2,52 (m, 2 H), 2,32-2,22 (m, 1 H), 2,19-2,01 (m, 2 H), 2,00-1,89 (m, 2 H), 1,21 (d, $J = 6,7$ Hz, 3 H), 0,90-0,82 (m, 9 H). ЖХ-МС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 641,5.

Пример 101: 2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)-1-((S)-(7-(4-фторбензил)-6-((R)-3-фторпирролидин-1-карбонил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он (соединение 101)

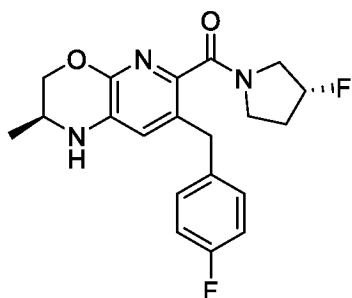


Стадия 1: бензил-(S)-7-(4-фторбензил)-6-((R)-3-фторпирролидин-1-карбонил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



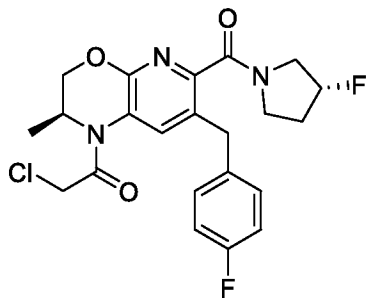
Указанное в заголовке соединение стадии 1 (427 мг, выход 98 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 31, стадии 3, из (S)-1-((бензилокси)карбонил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоновой кислоты и (R)-3-фторпирролидин. ЖХ-МС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 508,2.

Стадия 2: ((S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)((R)-3-фторпирролидин-1-ил)метанон



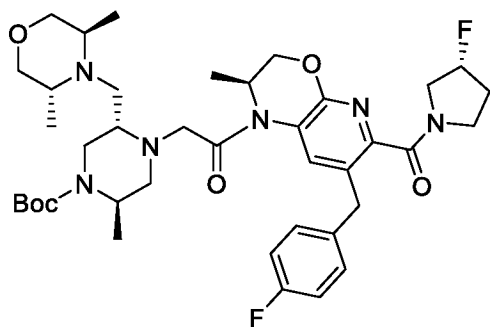
Указанное в заголовке соединение стадии 2 (171 мг, выход 54 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 17, из бензил-(S)-7-(4-фторбензил)-6-((R)-3-фторпирролидин-1-карбонил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 374,2.

Стадия 3: 2-хлор-1-((S)-7-(4-фторбензил)-6-((R)-3-фторпирролидин-1-карбонил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он



Указанное в заголовке соединение стадии 3 (179 мг, выход 87 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 9, из (S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил((R)-3-фторпирролидин-1-ил)метанона и 2-хлорацетилхлорида. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 450,3.

Стадия 4: трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-6-((R)-3-фторпирролидин-1-карбонил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



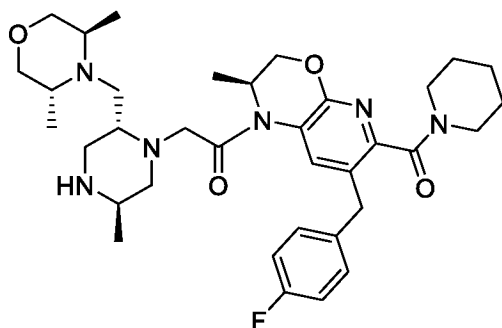
Указанное в заголовке соединение стадии 4 (126 мг, выход 42 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из 2-хлор-1-((S)-7-(4-фторбензил)-6-((R)-3-фторпирролидин-1-карбонил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-она и трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 741,3.

Стадия 5: 2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)-1-((S)-7-(4-фторбензил)-6-((R)-3-фторпирролидин-1-карбонил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он (соединение 101)

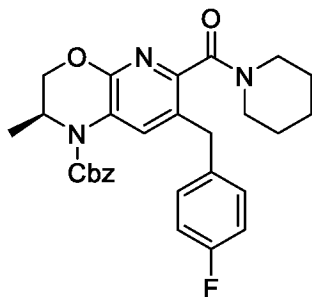
Соединение 101 (49 мг, выход 45 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 29, стадии 7, из трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-

диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-6-((R)-3-фторпирролидин-1-карбонил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,39-8,33 (m, 1 H), 7,24-7,15 (m, 2 H), 7,15-7,03 (m, 2 H), 5,43-5,10 (m, 1 H), 4,85-4,75 (m, 1 H), 4,41-4,33 (m, 1 H), 4,32-4,23 (m, 1 H), 4,07-3,85 (m, 3 H), 3,72-3,59 (m, 1 H), 3,56-3,38 (m, 4 H), 3,27-3,15 (m, 1 H), 3,18-2,99 (m, 3 H), 2,98-2,90 (m, 1 H), 2,85-2,75 (m, 1 H), 2,75-2,67 (m, 2 H), 2,66-2,53 (m, 3 H), 2,33-2,23 (m, 1 H), 2,21-2,11 (m, 1 H), 2,09-1,94 (m, 3 H), 1,22 (d, $J = 6,7$ Hz, 3 H), 0,91-0,83 (m, 9 H). ЖХ-МС ($M+H$) $^+ = 641,5$.

Пример 102: 2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)-1-((S)-(7-(4-фторбензил)-2-метил-6-(пиперидин-1-карбонил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он (соединение 102)

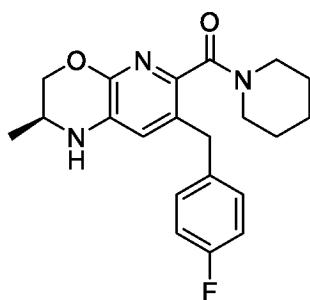


Стадия 1: бензил-(S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-(пиперидин-1-карбонил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



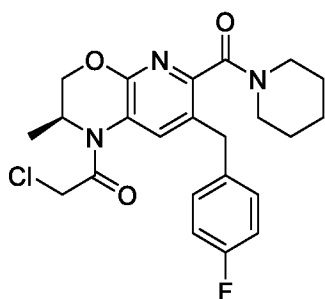
Указанное в заголовке соединение стадии 1 (220 мг, выход 95 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 31, стадии 3, из (S)-1-((бензилокси)карбонил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоновой кислоты и пиперидина. ЖХ-МС ($M+H$) $^+ = 504,2$.

Стадия 2: (S)-(7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)(пиперидин-1-карбонил)метанон



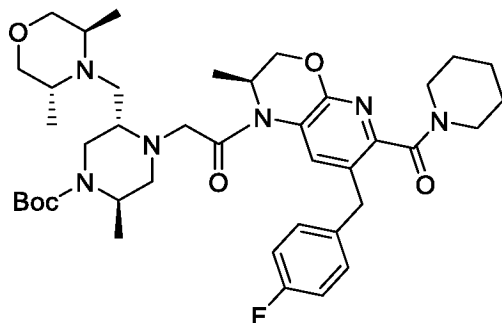
Указанное в заголовке соединение стадии 2 (120 мг, выход 74 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 17, из бензил-(S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-(пиперидин-1-карбонил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 370,0.

Стадия 3: (S)-2-хлор-1-(7-(4-фторбензил)-2-метил-6-(пиперидин-1-карбонил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он



Указанное в заголовке соединение стадии 3 (100 мг, выход 69 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 9, из (S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил(пиперидин-1-ил)метанона и 2-хлорацетилхлорида. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 446,1.

Стадия 4: трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-(пиперидин-1-карбонил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



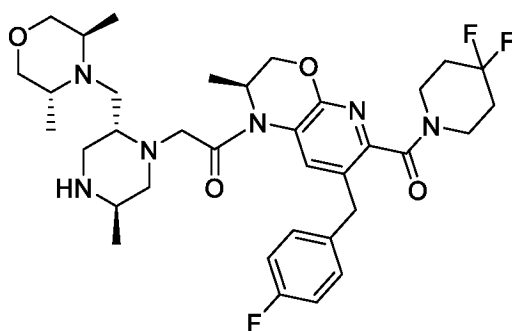
Указанное в заголовке соединение стадии 4 (70 мг, выход 42 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-2-хлор-1-(7-(4-фторбензил)-2-метил-6-(пиперидин-1-карбонил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-

b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-она и трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 737,4.

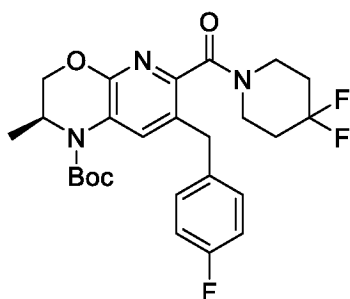
Стадия 5: 2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)-1-((S)-(7-(4-фторбензил)-2-метил-6-(пиперидин-1-карбонил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он (соединение 102)

Соединение 102 (16 мг, выход 27 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 29, стадии 7, из трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-(пиперидин-1-карбонил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,29 (s, 1 H), 7,25-7,14 (m, 2 H), 7,19-7,06 (m, 2 H), 4,80-4,78 (m, 1 H), 4,41-4,22 (m, 2 H), 3,97 (d, J = 15,3 Hz, 1 H), 3,83 (s, 2 H), 3,60-3,37 (m, 6 H), 3,16-3,05 (m, 2 H), 2,99-2,88 (m, 3 H), 2,85-2,53 (m, 5 H), 2,35-2,21 (m, 1 H), 2,21-2,09 (m, 1 H), 2,04-1,91 (m, 1 H), 1,54-1,48 (m, 4 H), 1,35-1,17 (m, 5 H), 0,92-0,81 (m, 9 H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 637,4.

Пример 103: 1-((S)-6-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)этан-1-он (соединение 103)

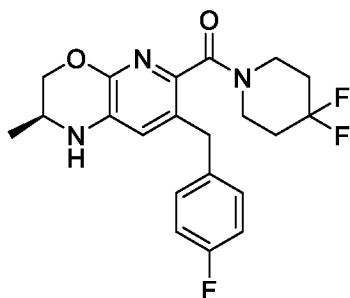


Стадия 1: трет-бутил-(S)-6-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



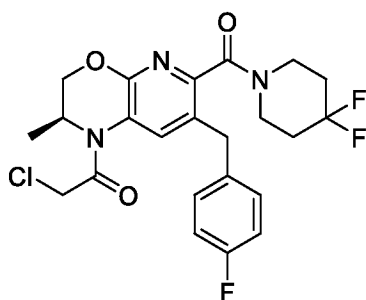
Указанное в заголовке соединение стадии 1 (500 мг, неочищенное) получали способом, аналогичным описанному в Примере 31, стадии 3, из (S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоновой кислоты и 4,4-дифторпиперидина. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 506,4.

Стадия 2: (S)-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)(7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)метанон



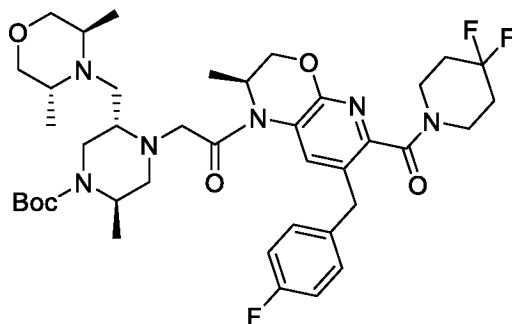
Указанное в заголовке соединение стадии 2 (338 мг, выход 77 % за 2 стадии) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 8, из трет-бутил-(S)-6-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 406,4.

Стадия 3: (S)-2-хлор-1-(6-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он



Указанное в заголовке соединение стадии 3 (350 мг, выход 87 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 9, из (S)-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)(7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)метанона и 2-хлорацетилхлорида. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 482,3.

Стадия 4: трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-((S)-6-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



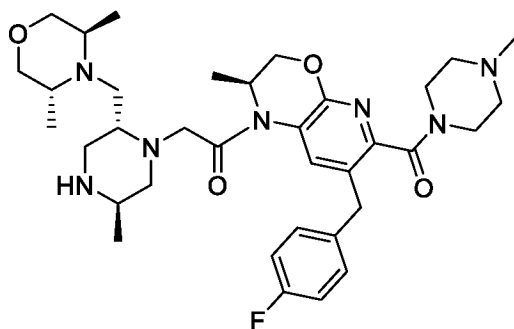
Указанное в заголовке соединение стадии 4 (530 мг, выход 94 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-2-хлор-1-(6-(4,4-

дифторпиперидин-1-карбонил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-(морфолинометил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-она и трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 773,9.

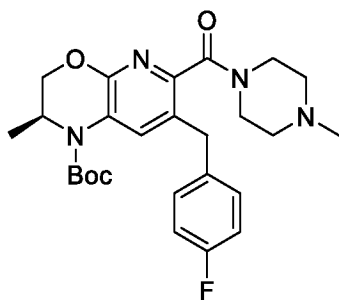
Стадия 5: 1-((S)-6-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)этан-1-он (соединение 103)

Соединение 103 (16 мг, 27 % выход) получали способом, аналогичным описанному в Примере 29, стадии 7, из трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-((S)-6-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,29 (s, 1 H), 7,25-7,14 (m, 2 H), 7,19-7,06 (m, 2 H), 4,80-4,78 (m, 1 H), 4,41-4,22 (m, 2 H), 3,97 (d, J = 15,3 Hz, 1 H), 3,83 (s, 2 H), 3,60-3,37 (m, 6 H), 3,16-3,05 (m, 2 H), 2,99-2,88 (m, 3 H), 2,85-2,53 (m, 5 H), 2,35-2,21 (m, 1 H), 2,21-2,09 (m, 1 H), 2,04-1,91 (m, 1 H), 1,54-1,48 (m, 4 H), 1,35-1,17 (m, 5 H), 0,92-0,81 (m, 9 H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 673,4.

Пример 104: 2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)-1-((S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-(4-метилпиперазин-1-карбонил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он (соединение 104)



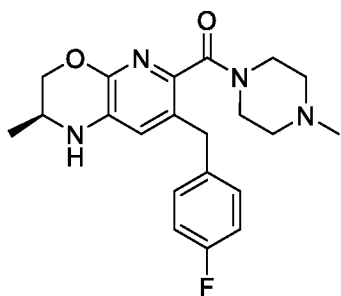
Стадия 1: трет-бутил-(S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-(4-метилпиперазин-1-карбонил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение стадии 1 (121 мг, выход 77 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 31, стадии 3, из (S)-1-(трет-

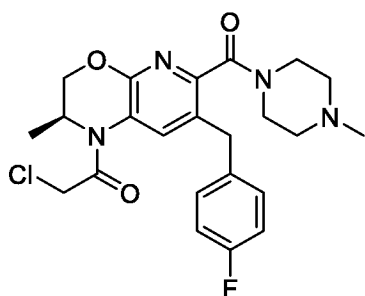
бутоксикарбонил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоновой кислоты и 1-метилпиперазина. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 485,3.

Стадия 2: (S)-(7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)(4-метилпиперазин-1-ил)метанон



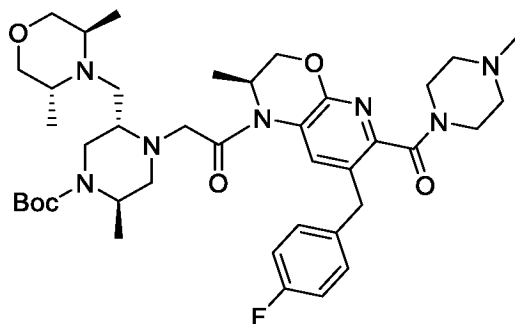
Указанное в заголовке соединение стадии 2 (78 мг, выход 81 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 8, из трет-бутил-(S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-(4-метилпиперазин-1-карбонил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 385,2.

Стадия 3: (S)-2-хлор-1-(7-(4-фторбензил)-2-метил-6-(4-метилпиперазин-1-карбонил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он



Указанное в заголовке соединение стадии 3 (90 мг, выход 96 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 9, из (S)-(7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)(4-метилпиперазин-1-ил)метанона и 2-хлорацетилхлорида. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 461,2.

Стадия 4: трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-(4-метилпиперазин-1-карбонил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат

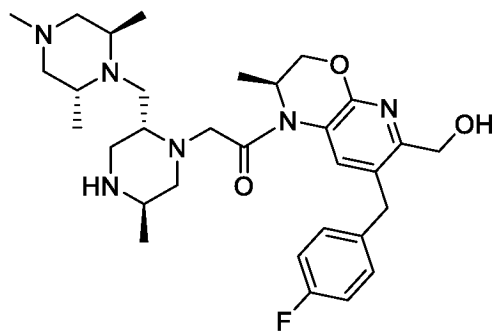


Указанное в заголовке соединение стадии 4 (67 мг, выход 46 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-2-хлор-1-(7-(4-фторбензил)-2-метил-6-(4-метилпиперазин-1-карбонил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-она и трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 752,5.

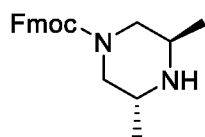
Стадия 5: 2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)-1-((S)-(7-(4-фторбензил)-2-метил-6-(4-метилпиперазин-1-карбонил)-2,3-дигидро-1H-пиrido[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он (соединение 104)

Соединение 104 (19 мг, выход 32 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 29, стадии 7, из трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-(4-метилпиперазин-1-карбонил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,32 (s, 1 H), 7,22-7,15 (m, 2 H), 7,15-7,08 (m, 2 H), 4,85-4,75 (m, 1 H), 4,40-4,33 (m, 1 H), 4,31-4,23 (m, 1 H), 3,98 (d, J = 15,2 Hz, 1 H), 3,91-3,78 (m, 2 H), 3,62-3,41 (m, 5 H), 3,20-3,07 (m, 2 H), 3,02-2,88 (m, 3 H), 2,85-2,75 (m, 1 H), 2,74-2,66 (m, 2 H), 2,63-2,53 (m, 2 H), 2,34-2,20 (m, 3 H), 2,20-2,14 (m, 1 H), 2,12 (s, 3 H), 2,05-1,84 (m, 4 H), 1,22 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,91-0,83 (m, 9H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 652,3.

Пример 105: 1-((S)-7-(4-фторбензил)-6-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиrido[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-((2R,5R)-5-метил-2-(((2R,6R)-2,4,6-триметилпиперазин-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)этан-1-он (соединение 105)



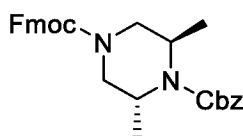
Стадия 1: (9Н-флуорен-9-ил)метил-(3R,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат



К раствору (2R,6R)-2,6-диметилпиперазина дигидрохлорида (2,0 г, 10,7 ммоль) и ДИЭА (1,7 г, 12,8 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли 9-фторенилметилоксикарбонилхлорид (2,8 г, 10,7 ммоль) порциями при 0 °С в атмосфере

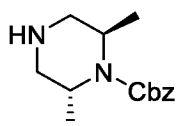
азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. После завершения реакции полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя MeOH в ДХМ (градиент от 0 % до 40 %) с получением указанного в заголовке соединения (2,5 г, выход 69 %). ЖХ-МС $(M+H)^+ = 337,2$.

Стадия 2: 4-((9H-флуорен-9-ил)метил)-1-бензил-(2R,6R)-2,6-диметилпиперазин-1,4-дикарбоксилат



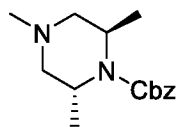
К раствору (9H-флуорен-9-ил)метил-(3R,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (450 мг, 1,34 ммоль) и ДИЭА (260 мг, 2,02 ммоль) в ДХМ (20 мл) по каплям добавляли Cbz-Cl (275 мг, 1,62 ммоль) при 0 °C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Когда реакция была завершена, ее гасили добавлением насыщенного NaHCO_3 при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали ДХМ (30 мл $\times$ 2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором и сушили над Na_2SO_4 . Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя EtOAc в PE (градиент от 0 % до 70 %) с получением указанного в заголовке соединения (275 мг, выход 43 %). ЖХ-МС $(M+H)^+ = 471,2$.

Стадия 3: бензил-(2R,6R)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат



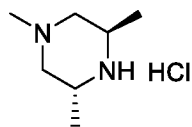
К раствору 4-((9H-флуорен-9-ил)метил)-1-бензил-(2R,6R)-2,6-диметилпиперазин-1,4-дикарбоксилата (275 мг, 0,58 ммоль) в ДХМ (3 мл) по каплям добавляли пиперидин (10 % в ДХМ, 3 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Когда реакция была завершена, ее гасили добавлением насыщенного NaHCO_3 при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали ДХМ (15 мл $\times$ 2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором и сушили над Na_2SO_4 . Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя MeOH в ДХМ (градиент от 0 % до 20 %) с получением указанного в заголовке соединения (68 мг, выход 47 %). ЖХ-МС $(M+H)^+ = 249,1$.

Стадия 4: бензил-(2R,6R)-2,4,6-триметилпиперазин-1-карбоксилат



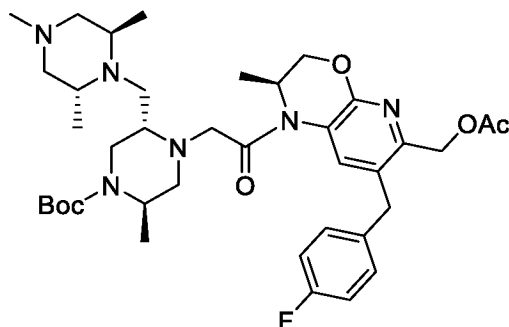
Указанное в заголовке соединение со стадии 4 (67 мг, выход 95 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 92, стадии 1, из бензил-(2R,6R)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата и формальдегидного водного раствора. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 263,0.

Стадия 5: (3R,5R)-1,3,5-триметилпиперазина гидрохлорид



Указанное в заголовке соединение стадии 5 (40 мг, неочищенное) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 17, из бензил-(2R,6R)-2,4,6-триметилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 129,2.

Стадия 1: трет-бутил(2R,5S)-4-(2-((S)-6-(ацетоксиметил)-(7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метил-5-(((2R,6R)-2,4,6-триметилпиперазин-1-карбоксилат)метил)пиперазин-1-карбоксилат



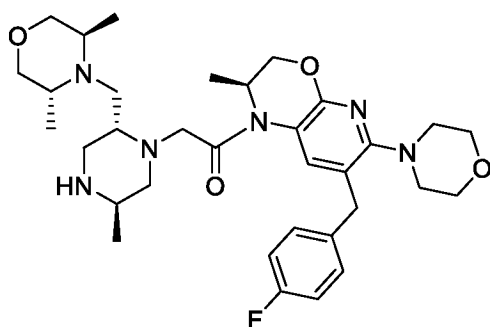
Указанное в заголовке соединение стадии 6 (80 мг, 46 % за 2 стадии) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (3R,5R)-1,3,5-триметилпиперазина гидрохлорида и трет-бутил-(2R,5R)-4-(2-((S)-6-(ацетоксиметил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(хлорметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 711,3.

Стадия 7: 1-((S)-7-(4-фторбензил)-6-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-((2R,5R)-5-метил-2-(((2R,6R)-2,4,6-триметилпиперазин-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)этан-1-он (соединение 105)

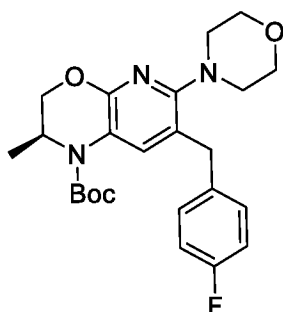
К раствору трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-((S)-6-(ацетоксиметил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метил-5-((2R,6R)-2,4,6-триметилпиперазин-1-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилата (80 мг, 0,11 ммоль) в MeOH (2 мл) по каплям добавляли HCl в MeOH (0,5 мл, 2 ммоль, 4 М раствор) при 0 °C.

Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 60 °С. После завершения реакции полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученную смесь разбавляли насыщенным NaHCO_3 (10 мл). Полученную смесь экстрагировали ДХМ (2 × 15 мл). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором и сушили над Na_2SO_4 . Растворитель концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали способом, аналогичным описанному в Примере 29, стадии 7, с получением соединения 105 (23 мг, выход 35 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,12 (s, 1 H), 7,24-7,15 (m, 2 H), 7,15-7,05 (m, 2 H), 5,08 (t, $J = 5,6$ Hz, 1 H), 4,70 (s, 1 H), 4,48-4,36 (m, 2 H), 4,36-4,29 (m, 1 H), 4,25-4,17 (m, 1 H), 4,05-3,95 (m, 2 H), 3,95-3,84 (m, 1 H), 3,49 (d, $J = 15,3$ Hz, 1 H), 2,99-2,91 (m, 1 H), 2,76-2,72 (m, 3 H), 2,67-2,54 (m, 3 H), 2,31-2,11 (m, 4 H), 1,99 (s, 3 H), 1,96-1,79 (m, 3 H), 1,18 (d, $J = 6,7$ Hz, 3 H), 0,91-0,85 (m, 9 H). ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 569,3$.

Пример 106: 2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)-1-((S)-(7-(4-фторбензил)-2-метил-6-морфолино-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он (соединение 106)



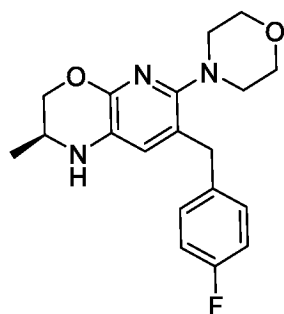
Стадия 1: трет-бутил-(S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-морфолино-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



К раствору морфолина (57 мг, 0,63 ммоль) и ДИЭА (263 мг, 1,93 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли (S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-5-оксид (189 мг, 0,48 ммоль) и PyBrOP (331 мг, 0,68 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Когда реакция была завершена, реакцию гасили добавлением воды при комнатной

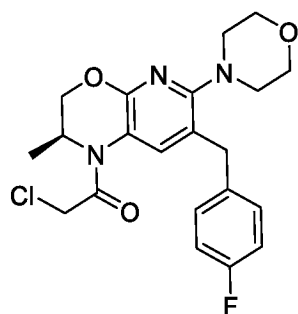
температуре. Полученную смесь экстрагировали ДХМ (30 мл × 2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором и сушили над Na₂SO₄. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя EtOAc в PE (градиент от 0 % до 50 %) с получением указанного в заголовке соединения (117 мг, выход 52 %). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 444,2.

Стадия 2: (S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-морфолино-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин



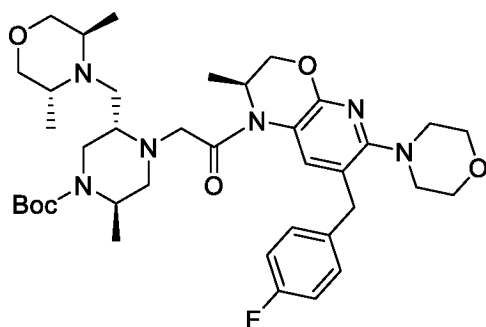
Указанное в заголовке соединение стадии 2 (62 мг, выход 75 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 8, из трет-бутил-(S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-морфолино-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 344,3.

Стадия 3: (S)-2-хлор-1-(7-(4-фторбензил)-2-метил-6-морфолино-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он



Указанное в заголовке соединение стадии 3 (60 мг, выход 76 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 9, из (S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-морфолино-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазина и 2-хлорацетилхлорида. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 420,1.

Стадия 4: трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-морфолино-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат

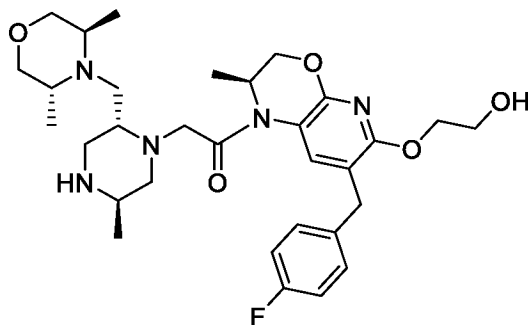


Указанное в заголовке соединение стадии 4 (54 мг, выход 53 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-2-хлор-1-(7-(4-фторбензил)-2-метил-6-морфолино-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-она и трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 711,4.

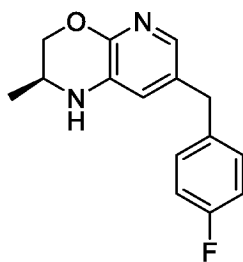
Стадия 5: 2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)-1-((S)-(7-(4-фторбензил)-2-метил-6-морфолино-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он (соединение 106)

Соединение 106 (2,0 мг, выход 4,3 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 29, стадии 7, из трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-морфолино-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,01 (s, 1 H), 7,27-7,16 (m, 2 H), 7,19-7,06 (m, 2 H), 4,81-4,69 (m, 1 H), 4,36-4,26 (m, 1 H), 4,24-4,14 (m, 1 H), 4,00-3,82 (m, 3 H), 3,76-3,61 (m, 4 H), 3,52-3,39 (m, 3 H), 3,17-3,06 (m, 2 H), 3,04-2,83 (m, 6 H), 2,75 (s, 1 H), 2,70-2,51 (m, 4 H), 2,33-2,20 (m, 1 H), 2,16-2,03 (m, 1 H), 2,02-1,90 (m, 1 H), 1,17 (d, J = 6,5 Hz, 3 H), 0,91-0,80 (m, 9 H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 611,5.

Пример 107: 2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)-1-((S)-(7-(4-фторбензил)-6-(2-гидроксиэтокси)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он (соединение 107)

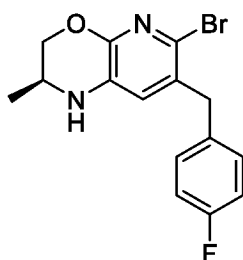


Стадия 1: (S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин



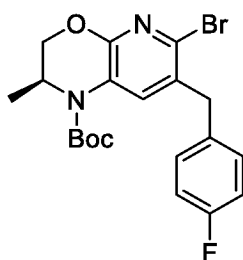
Указанное в заголовке соединение стадии 1 (5,8 г, выход 89 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 8, из трет-бутил-(S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 259,2.

Стадия 2: (S)-6-бром-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин



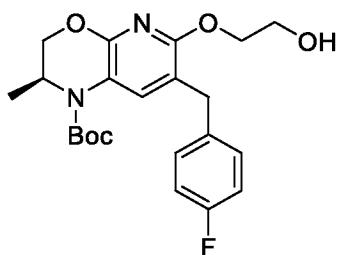
Указанное в заголовке соединение стадии 2 (6,8 мг, выход 90 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 4, стадии 1, из (S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазина. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 337,1.

Стадия 3: трет-бутил-(S)-6-бром-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



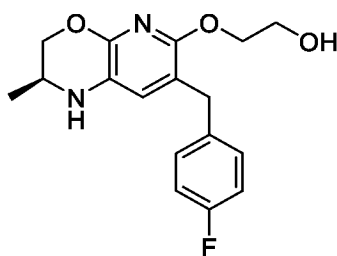
Указанное в заголовке соединение стадии 3 (7,0 г, выход 80 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 4, стадии 2, из (S)-6-бром-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазина. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 437,1.

Стадия 4: трет-бутил-(S)-7-(4-фторбензил)-6-(2-гидроксиэтокси)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



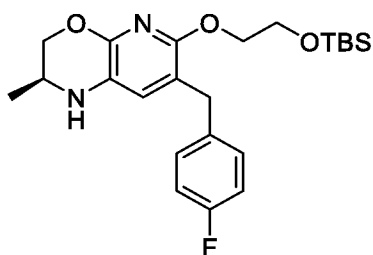
К раствору трет-бутил-(S)-6-бром-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата (400 мг, 0,92 ммоль) и этан-1,2-диола (114 мг, 1,83 ммоль) в диоксане (30 мл) добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (84 мг, 0,09 ммоль), ксантафос (106 мг, 0,18 ммоль) и Cs_2CO_3 (631 мг, 1,83 ммоль). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 16 часов в атмосфере азота. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc (30 мл), промывали солевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент с PE : EtOAc = 1 : 1) с получением указанного в заголовке соединения (280 мг, 73 %) в виде твердого вещества. ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 418,9$.

Стадия 5: (S)-2-((7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)окси)этан-1-ол



Указанное в заголовке соединение стадии 2 (50 мг, выход 20 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 8, из трет-бутил-(S)-7-(4-фторбензил)-6-(2-гидроксиэтокси)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 318,9$.

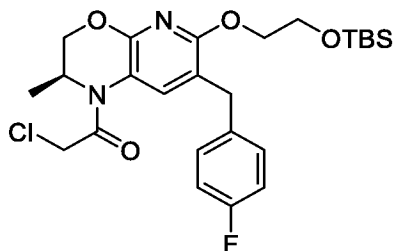
Стадия 6: (S)-6-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин



Указанное в заголовке соединение стадии 3 (60 мг, выход 88 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 54, стадии 1, из (S)-2-((7-(4-фторбензил)-

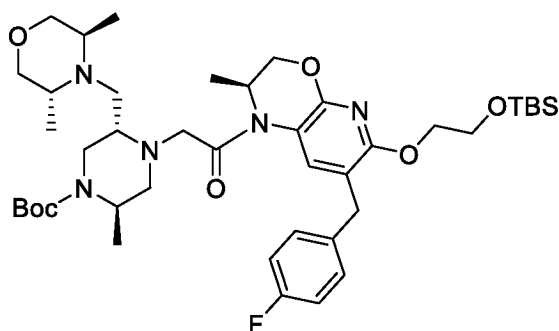
2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)окси)этан-1-ола и TBSCl. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 433,3$.

Стадия 7: (S)-1-(6-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-хлорэтан-1-он



Указанное в заголовке соединение стадии 4 (60 мг, выход 86 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 9, из (S)-6-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазина и 2-хлорацетилхлорида. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 509,3$.

Стадия 8: трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-((S)-6-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



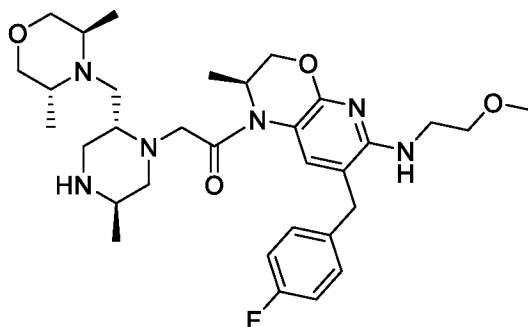
Указанное в заголовке соединение со стадии 5 (90 мг, выход 96 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-1-(6-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-хлорэтан-1-она и трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 800,9$.

Стадия 9: 2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)-1-((S)-(7-(4-фторбензил)-6-(2-гидроксиэтокси)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он (соединение 107)

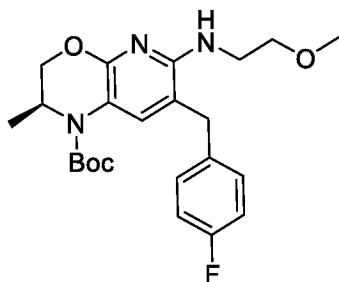
Соединение 107 (40 мг, 62 % выход) получали способом, аналогичным описанному в Примере 29, стадии 7, из трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-((S)-6-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-

метилпиперазин-1-карбоксилата. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 8,06 (s, 1H), 7,26 (brs, 2H), 7,09 (brs, 2H), 4,81 (s, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,31-4,28 (m, 1H), 4,18 (s, 3H), 3,88 – 3,84 (m, 1H), 3,79 (brs, 2H), 3,68 (brs, 2H), 3,45 – 3,41 (m, 4H), 3,13 (brs, 2H), 2,98 – 2,96 (m, 1H), 2,79 (brs, 1H), 2,67 (brs, 3H), 2,60 – 2,57 (m, 2H), 2,31–2,28 (m, 1H), 2,13 (brs, 1H), 1,95 (brs, 1H), 1,16 (s, 3H), 0,97 – 0,72 (m, 9H). ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 586,5$.

Пример 108: 2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)-1-((S)-(7-(4-фторбензил)-6-((2-метоксиэтил)амино)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он (соединение 108)

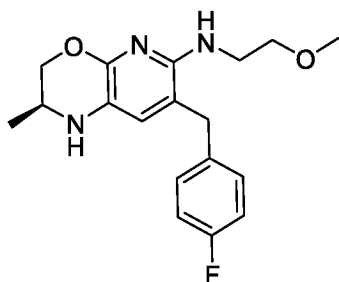


Стадия 1: трет-бутил-(S)-7-(4-фторбензил)-6-((2-метоксиэтил)амино)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение стадии 1 (287 мг, выход 28 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 106, стадии 1, из (S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-5-оксида и 2-метоксиэтан-1-амин. ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 432,3$.

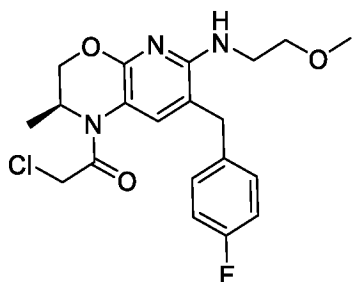
Стадия 2: (S)-7-(4-фторбензил)-N-(2-метоксиэтил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-амин



Указанное в заголовке соединение стадии 2 (115 мг, выход 52 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 8, из трет-бутил-(S)-7-(4-

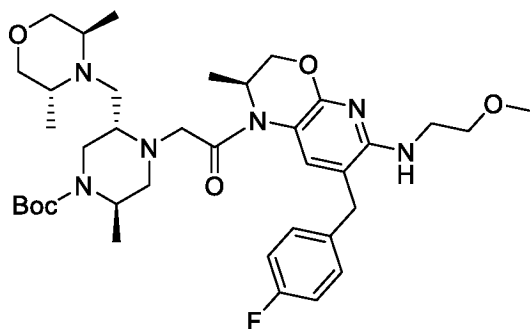
фторбензил)-6-((2-метоксиэтил)амино)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 332,1.

Стадия 3: (S)-2-хлор-1-(7-(4-фторбензил)-6-((2-метоксиэтил)амино)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он



Указанное в заголовке стадии 3 соединение (60 мг, выход 76 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 9, из (S)-7-(4-фторбензил)-N-(2-метоксиэтил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-амин и 2-хлорацетилхлорида. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 408,2.

Стадия 4: трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-6-((2-метоксиэтил)амино)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



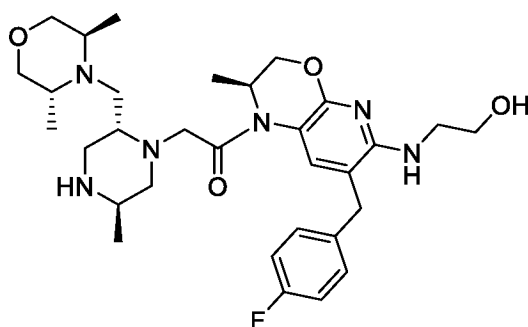
Указанное в заголовке соединения стадии 4 (100 мг, выход 53 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-2-хлор-1-(7-(4-фторбензил)-6-((2-метоксиэтил)амино)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-она и трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 699,4.

Стадия 5: 2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)-1-((S)-7-(4-фторбензил)-6-((2-метоксиэтил)амино)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он (соединение 108)

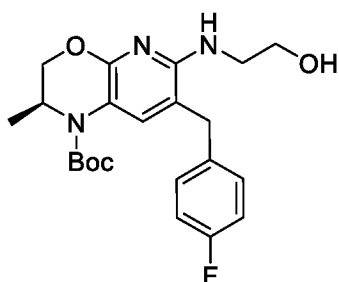
Соединение 108 (44 мг, выход 50 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 29, стадии 7, из трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-6-((2-метоксиэтил)амино)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-

карбоксилата. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,74 (brs, 1 H), 7,26-7,17 (m, 2 H), 7,17-7,06 (m, 2 H), 5,87 (t, $J = 5,0, 3,9$ Hz, 1 H), 4,66-4,58 (m, 1 H), 4,27-4,20 (m, 1 H), 4,15-4,07 (m, 1 H), 3,86-3,78 (m, 1 H), 3,69 (s, 2 H), 3,52-3,42 (m, 2 H), 3,44-3,36 (m, 3 H), 3,33-3,28 (m, 2 H), 3,22 (s, 3 H), 3,19-3,10 (m, 2 H), 3,00-2,91 (m, 1 H), 2,84-2,75 (m, 1 H), 2,69-2,51 (m, 1 H), 2,45-2,38 (m, 4 H), 2,31-2,21 (m, 1 H), 2,07-2,01 (m, 2 H), 2,00-1,90 (m, 1 H), 1,20-1,13 (m, 3 H), 0,90-0,82 (m, 9 H). ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 599,3$.

Пример 109: 2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)-1-((S)-(7-(4-фторбензил)-6-((2-гидроксиэтил)амино)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он

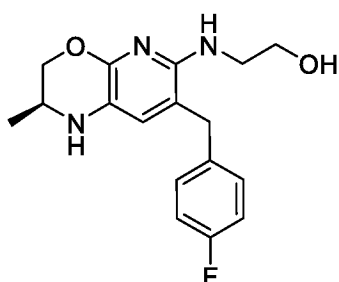


Стадия 1: трет-бутил-(S)-7-(4-фторбензил)-6-((2-гидроксиэтил)амино)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



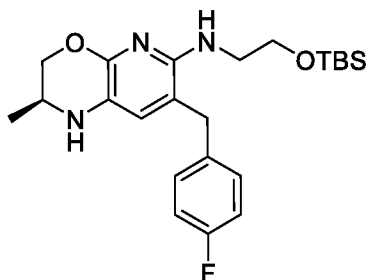
Указанное в заголовке соединение стадии 1 (201 мг, выход 20 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 106, стадии 1, из (S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-5-оксида и 2-аминоэтан-1-ола. ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 418,2$.

Стадия 2: (S)-2-((7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)амино)этан-1-ол



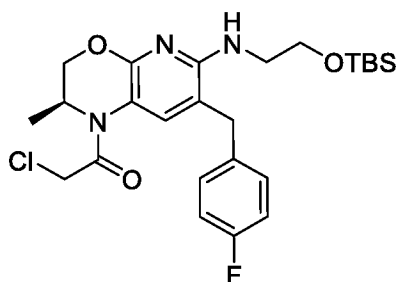
Указанное в заголовке соединение стадии 2 (70 мг, выход 45 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 8, из трет-бутил-(S)-7-(4-фторбензил)-6-((2-гидроксиэтил)амино)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 318,1.

Стадия 3: (S)-N-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-амин



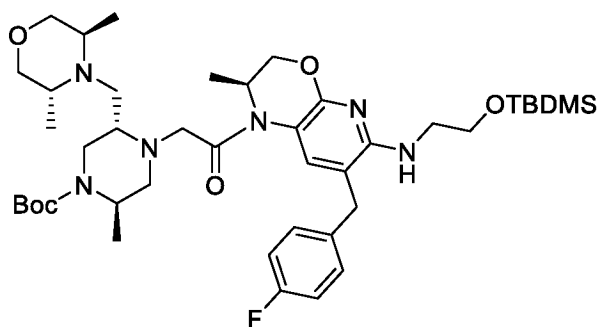
Указанное в заголовке соединение стадии 3 (65 мг, выход 68 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 54, стадии 1, из (S)-2-((7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)амино)этан-1-ола и TBSCl. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 432,3.

Стадия 4: (S)-1-(6-((2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)амино)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-хлорэтан-1-он



Указанное в заголовке соединение стадии 4 (71 мг, выход 93 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 9, из (S)-N-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-амина и 2-хлорацетилхлорида. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 508,3.

Стадия 5: трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-((S)-6-((2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)амино)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат

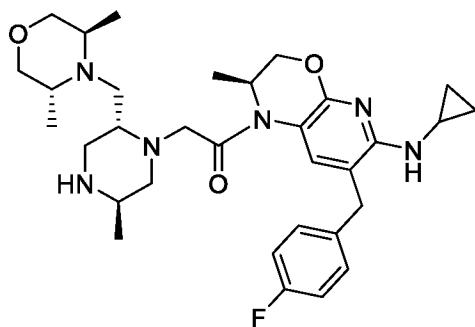


Указанное в заголовке соединение со стадии 5 (60 мг, выход 53 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-1-(6-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)амино)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-хлорэтан-1-она и трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 799,5.

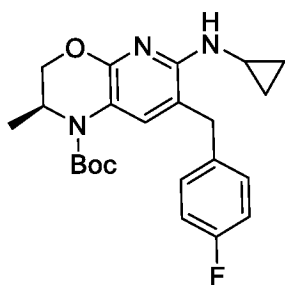
Стадия 6: 2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)-1-((S)-7-(4-фторбензил)-6-((2-гидроксиэтил)амино)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он (соединение 109)

Соединение 109 (20 мг, 46 % выход) получали способом, аналогичным описанному в Примере 29, стадии 7, из трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-((S)-6-((2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)амино)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,70 (s, 1H), 7,26-7,18 (m, 2H), 7,17-7,06 (m, 2H), 5,86 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,69-4,64 (m, 1H), 4,27-4,20 (m, 1H), 4,15-4,07 (m, 1H), 3,81 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,52-3,44 (m, 4H), 3,40-3,32 (m, 3H), 3,18-3,10 (m, 2H), 3,00-2,92 (m, 1H), 2,83-2,75 (m, 1H), 2,69-2,52 (m, 4H), 2,45-2,37 (m, 1H), 2,31-2,21 (m, 1H), 2,09-2,02 (m, 1H), 2,00-1,90 (m, 1H), 1,19-1,13 (m, 3H), 0,90-0,81 (m, 9H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 585,3.

Пример 110: 1-((S)-6-(циклопропиламино)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)этан-1-он (соединение 110)

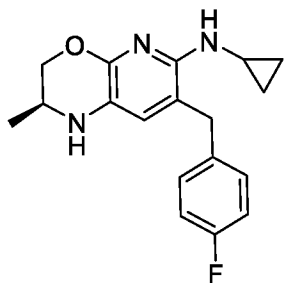


Стадия 1: трет-бутил-(S)-6-(циклопропиламино)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



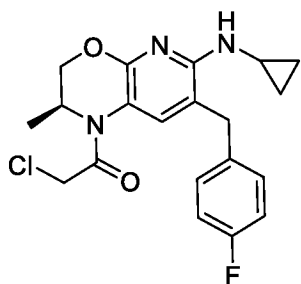
Указанное в заголовке соединение стадии 1 (164 мг, выход 18 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 106, стадии 1, из (S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-5-оксида и циклопропиламина. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 414,1.

Стадия 2: (S)-N-циклопропил-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-амин



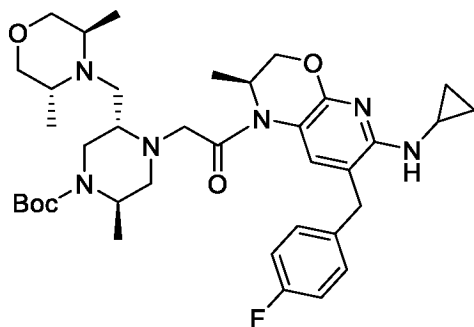
Указанное в заголовке соединение стадии 2 (80 мг, выход 63 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 8, из трет-бутил-(S)-6-(циклопропиламино)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 314,3.

Стадия 3: (S)-2-хлор-1-(6-(циклопропиламино)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он



Указанное в заголовке стадии 3 соединение (77 мг, выход 78 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 9, из (S)-N-циклопропил-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-амина и 2-хлорацетилхлорида. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 390,1.

Стадия 4: трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-((S)-6-(циклопропиламино)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат

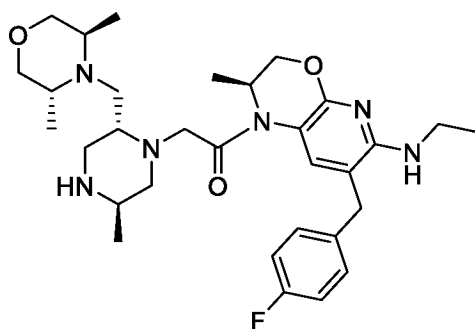


Указанное в заголовке соединение стадии 4 (101 мг, выход 74 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-2-хлор-1-(6-(циклопропиламино)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-она и трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 681,4.

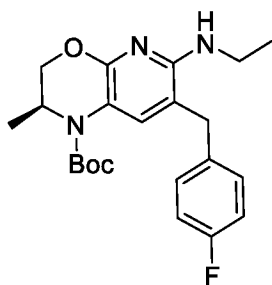
Стадия 5: 1-((S)-6-(циклопропиламино)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)этан-1-он (соединение 110)

Соединение 110 (26 мг, 30 % выход) получали способом, аналогичным описанному в Примере 29, стадии 7, из трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-((S)-6-(циклопропиламино)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,67 (s, 1 H), 7,22-7,11 (m, 2 H), 7,17-7,01 (m, 2 H), 6,07 (s, 1 H), 4,68-4,52 (m, 1 H), 4,26-4,17 (m, 1 H), 4,14-4,04 (m, 1 H), 3,85-3,74 (m, 1 H), 3,64 (s, 2 H), 3,50-3,40 (m, 2 H), 3,38-3,29 (m, 1 H), 3,17-3,05 (m, 2 H), 2,99-2,90 (m, 1 H), 2,83-2,67 (m, 1 H), 2,66-2,50 (m, 5 H), 2,47-2,37 (m, 1 H), 2,31-2,18 (m, 1 H), 2,08-2,02 (m, 1 H), 1,99-1,86 (m, 1 H), 1,17-1,11 (m, 3 H), 0,90-0,77 (m, 9 H), 0,67-0,52 (m, 2 H), 0,40-0,30 (m, 2 H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 581,5.

Пример 111: 2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)-1-((S)-6-(этиламино)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он (соединение 111)

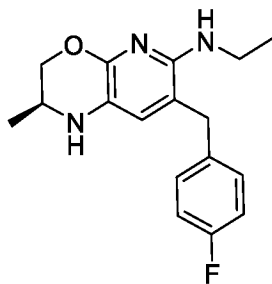


Стадия 1: трет-бутил-(S)-6-(этиламино)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



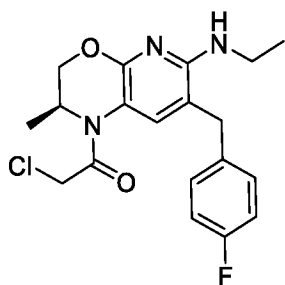
Указанное в заголовке соединение стадии 1 (104 мг, выход 19 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 106, стадии 1, из (S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-5-оксида и этиламина гидрохлорида. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 402,2.

Стадия 2: (S)-N-этил-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-амин



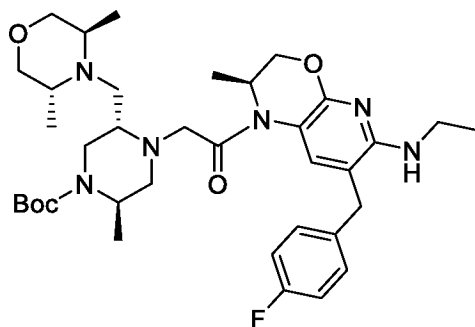
Указанное в заголовке соединение стадии 2 (45 мг, выход 57 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 8, из трет-бутил-(S)-6-(этиламино)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 302,2.

Стадия 3: (S)-2-хлор-1-(6-(этиламино)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он



Указанное в заголовке стадии 3 соединение (50 мг, выход 88 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 9, из (S)-N-этил-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-амин и 2-хлорацетилхлорида. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 378,1.

Стадия 4: трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-6-(этиламино)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



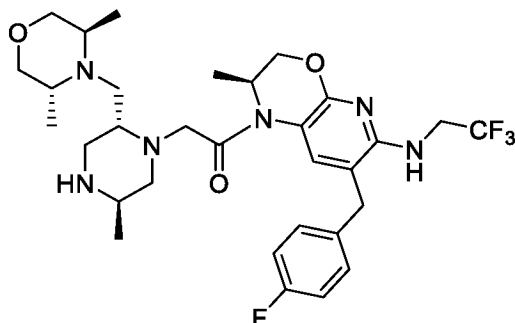
Указанное в заголовке соединения стадии 4 (50 мг, выход 57 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-2-хлор-1-(6-(этиламино)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-она и трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 669,1.

Стадия 5: 2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)-1-((S)-6-(этиламино)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он (соединение 111)

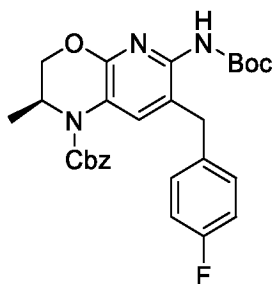
Соединение 111 (24 мг, выход 56 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 29, стадии 7, из трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-6-(этиламино)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,67 (brs, 1 H), 7,25-7,15 (m, 2 H), 7,15-7,03 (m, 2 H), 5,87 (t, J = 5,5 Hz, 1 H), 4,62-4,56 (m, 1 H), 4,25-4,16 (m, 1 H), 4,13-4,03 (m, 1 H), 3,84-3,73 (m, 1 H), 3,66 (s, 2 H), 3,51-3,40 (m, 2 H), 3,35-3,16 (m, 3 H), 3,16-3,06 (m, 2 H),

2,98-2,89 (m, 1 H), 2,83-2,68 (m, 1 H), 2,672.53 (m, 4 H), 2,42-2,36 (m, 1 H), 2,30-2,17 (m, 1 H), 2,12-1,81 (m, 2 H), 1,16-1,01 (m, 6 H), 0,89-0,75 (m, 9 H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 569,4.

Пример 112: 2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)-1-((S)-(7-(4-фторбензил)-2-метил-6-((2,2,2-трифторэтил)амино)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он (соединение 112)

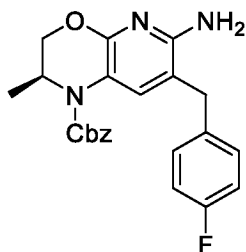


Стадия 1: бензил-(S)-6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



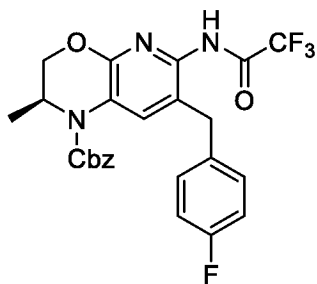
К раствору (S)-1-((бензилокси)карбонил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоновой кислоты (923 мг, 2,13 ммоль) и ТЕА (335 мг, 3,26 ммоль) в трет-БуОН (10 мл) добавляли DPPA (720 мг, 2,61 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 100 °С в атмосфере азота. После окончания реакции смеси давали остыть до комнатной температуры. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя EtOAc в ДХМ (градиент от 0 % до 10 %) с получением указанного в заголовке соединения (537 мг, выход 50 %). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 508,2.

Стадия 2: бензил-(S)-6-амино-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



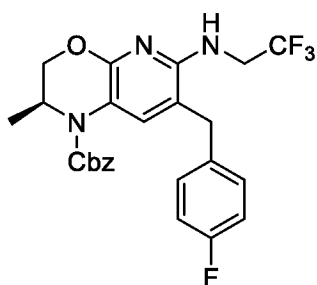
Указанное в заголовке соединение стадии 2 (310 мг, выход 71 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 8, из бензил-(S)-6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 408,3.

Стадия 3: бензил-(S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-(2,2,2-трифторацетиламино)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



При 0 °С к раствору бензил-(S)-6-амино-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата (250 мг, 0,61 ммоль) и пиридина (195 мг, 1,21 ммоль) в ДХМ (5 мл) по каплям добавляли TFAA (130 мг, 0,61 ммоль) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 100 °С в атмосфере азота. После окончания реакции смеси давали остыть до комнатной температуры. Затем реакционную смесь гасили добавлением ледяной воды (15 мл). Полученный раствор экстрагировали ДХМ (20 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором и сушили над Na₂SO₄. Остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя EtOAc в ДХМ (градиент от 0 % до 10 %) с получением указанного в заголовке соединения (128 мг, выход 64 %). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 504,2.

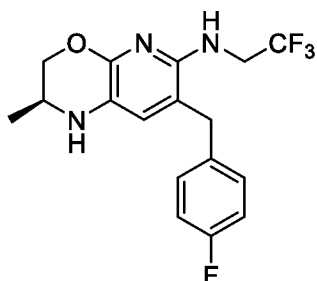
Стадия 4: бензил-(S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-((2,2,2-трифторэтил)амино)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



При 0 °С к раствору бензил-(S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-(2,2,2-трифторацетиламино)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата (100 мг, 0,20 ммоль) в ТГФ (2 мл) по каплям добавляли ВН₃-ТГФ (0,55 мл, 0,55 ммоль, 1 М) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 5 ч при 50 °С в атмосфере азота. После окончания реакции смеси давали остыть до комнатной температуры. Реакцию затем гасили добавлением MeOH (5 мл). Реакционную смесь концентрировали

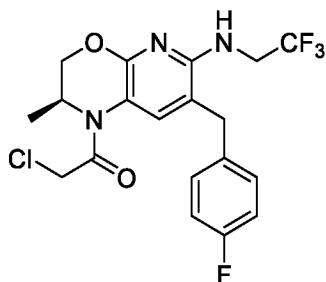
при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя EtOAc в PE (градиент от 0 % до 25 %) с получением указанного в заголовке соединения (95 мг, выход 97 %). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 490,3.

Стадия 5: (S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-N-(2,2,2-трифторэтил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-амин



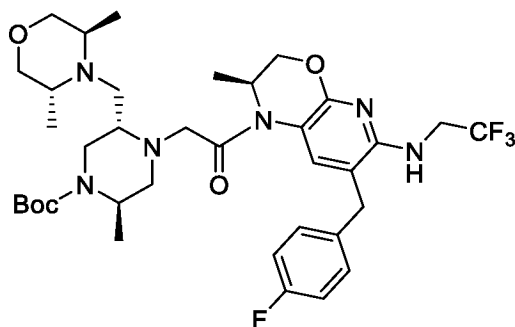
Указанное в заголовке соединение стадии 5 (58 мг, выход 84 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 17, из бензил-(S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-((2,2,2-трифторэтил)амино)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 356,2.

Стадия 6: (S)-2-хлор-1-(7-(4-фторбензил)-2-метил-6-((2,2,2-трифторэтил)амино)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он



Указанное в заголовке соединение стадии 6 (66 мг, выход 93 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 9, из (S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-N-(2,2,2-трифторэтил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-амина и 2-хлорацетилхлорида. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 432,2.

Стадия 7: трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-(2,2,2-трифторэтил)амино)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат

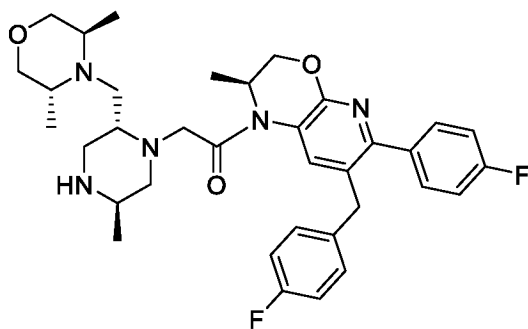


Указанное в заголовке соединение стадии 7 (104 мг, выход 93 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-2-хлор-1-(7-(4-фторбензил)-2-метил-6-(((2,2,2-трифторэтил)амино)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-она и трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 723,3.

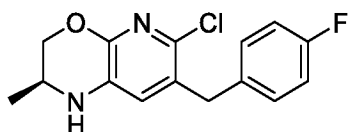
Стадия 8: 2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)-1-((S)-(7-(4-фторбензил)-2-метил-6-(((2,2,2-трифторэтил)амино)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он (соединение 112)

Соединение 112 (51 мг, выход 57 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 29, стадии 7, из трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-(((2,2,2-трифторэтил)амино)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,78 (brs, 1 H), 7,26-7,15 (m, 2 H), 7,20-7,03 (m, 2 H), 6,56 (t, J = 6,4 Hz, 1 H), 4,67-4,61 (m, 1 H), 4,28-3,91 (m, 4 H), 3,87-3,76 (m, 1 H), 3,73 (s, 2 H), 3,50-3,40 (m, 2 H), 3,37-3,26 (m, 1 H), 3,17-3,05 (m, 2 H), 2,98-2,87 (m, 1 H), 2,80-2,74 (m, 1 H), 2,67-2,49 (m, 3 H), 2,45-2,36 (m, 1 H), 2,30-2,16 (m, 1 H), 2,08-2,00 (m, 2 H), 2,00-1,86 (m, 1 H), 1,16-1,10 (m, 3 H), 0,88-0,78 (m, 9 H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 623,5.

Пример 113: 2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)-1-((S)-(7-(4-фторбензил)-6-(4-фторфенил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он (соединение 113)



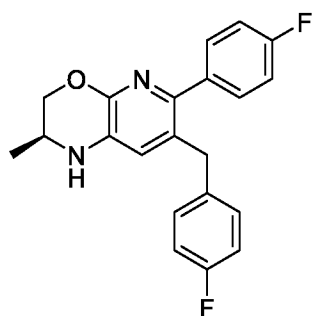
Стадия 1: (S)-6-хлор-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин



К раствору (S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-5-оксида (1 г, 2,54 ммоль) и ТЕА (85 мг, 0,80 ммоль) в толуоле (0,8 мл) добавляли POCl₃ (5 мл) порциями при 0 °С в атмосфере азота.

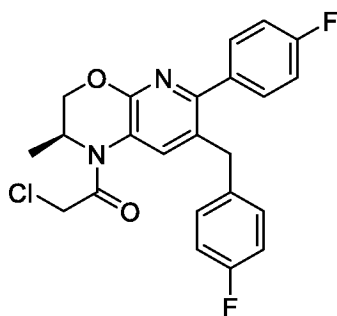
Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 65 °С в атмосфере азота. После завершения реакции полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в этилацетате (40 мл). Органическую фазу промывали насыщенным NaHCO_3 , соевым раствором и сушили над Na_2SO_4 . Растворитель концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя MeOH в ДХМ (градиент от 0 % до 5 %) с получением указанного в заголовке соединения (53 мг, выход 2 %). ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 293,1$.

Стадия 2: (S)-7-(4-фторбензил)-6-(4-фторфенил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин



К раствору (S)-6-хлор-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазина (53 мг, 0,18 ммоль) и 4-фторфенилбороновой кислоты (29 мг, 0,19 ммоль) в диоксане (1 мл) и H_2O (0,1 мл) добавляли K_2CO_3 (47 мг, 0,32 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PCy}_3)_2\text{Cl}_2$ (63 мг, 0,081 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при 100 °С в атмосфере азота. После окончания реакции смеси давали остыть до комнатной температуры. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя EtOAc в ДХМ (градиент от 0 % до 20 %) с получением указанного в заголовке соединения (44 мг, выход 70 %). ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 353,0$.

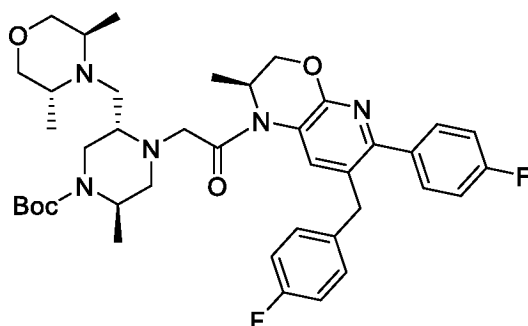
Стадия 3: (S)-2-хлор-1-(7-(4-фторбензил)-6-(4-фторфенил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он



Указанное в заголовке соединение стадии 3 (53 мг, выход 98 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 9, из (S)-7-(4-фторбензил)-6-(4-

фторфенил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазина и 2-хлорацетилхлорида. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 429,1.

Стадия 4: трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-6-((4-фторфенил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат

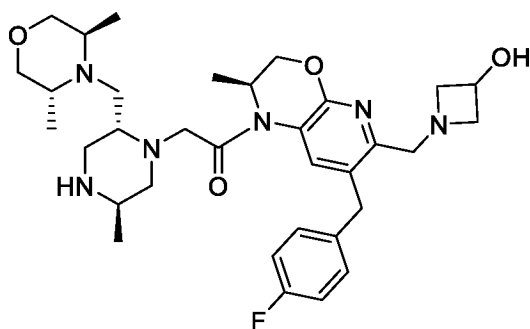


Указанное в заголовке соединение стадии 4 (72 мг, выход 84 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-2-хлор-1-(7-(4-фторбензил)-6-(4-фторфенил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-она и трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 720,4.

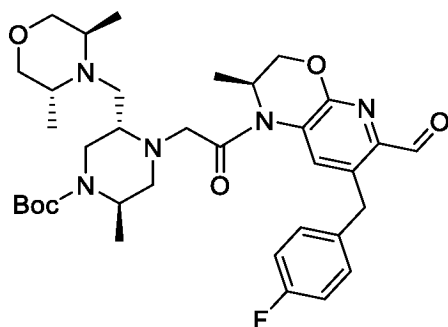
Стадия 5: 2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)-1-((S)-7-(4-фторбензил)-6-(4-фторфенил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он (соединение 113)

Соединение 113 (6 мг, выход 8 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 29, стадии 7, из трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-6-(4-фторфенил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 8,46 (brs, 1 H), 7,45-7,35 (m, 2 H), 7,12-7,03 (m, 2 H), 7,02-6,88 (m, 4 H), 5,01-4,95 (m, 1 H), 4,44-4,27 (m, 3 H), 3,94 (s, 2 H), 3,66-3,55 (m, 2 H), 3,35-3,24 (m, 3 H), 3,17-3,07 (m, 1 H), 2,92-2,69 (m, 6 H), 2,62-2,49 (m, 1 H), 2,29-2,09 (m, 2 H), 1,37 (d, J = 6,7 Hz, 3 H), 1,06 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 0,99-0,91 (m, 6 H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 620,5.

Пример 114: 2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)-1-((S)-7-(4-фторбензил)-6-((3-гидроксиазетидин-1-ил)метил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он (соединение 114)

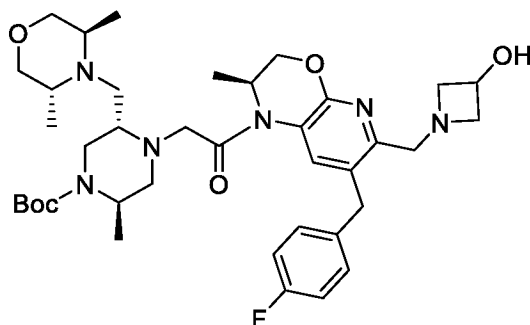


Стадия 1: трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-6-формил-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение стадии 1 (100 мг, выход 88 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 76, стадии 8, из трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-6-(гидроксиметил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 654,2.

Стадия 2: трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-6-((3-гидроксиазетидин-1-ил)метил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат

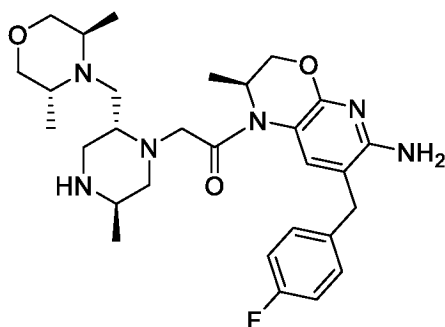


Указанное в заголовке соединение стадии 2 (33 мг, выход 30 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 92, стадии 1, из трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-6-формил-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата и азетидин-2-ола. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 711,3.

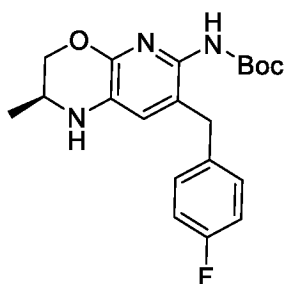
Стадия 3: 2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)-1-((S)-(7-(4-фторбензил)-6-((3-гидроксиазетидин-1-ил)метил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)этан-1-он (соединение 114)

Соединение 114 (9 мг, выход 32 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 29, стадии 7, из трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-6-((3-гидроксиазетидин-1-ил)метил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,07 (brs, 1 H), 7,22-7,05 (m, 4 H), 5,24 (d, $J = 6,7$ Hz, 1 H), 4,75-4,70 (m, 1 H), 4,35-4,28 (m, 1 H), 4,24-4,08 (m, 2 H), 3,97 (s, 2 H), 3,94-3,86 (m, 1 H), 3,59-3,52 (m, 1 H), 3,51-3,40 (m, 6 H), 3,15-3,06 (m, 2 H), 2,97-2,89 (m, 1 H), 2,86-2,76 (m, 3 H), 2,71-2,62 (m, 2 H), 2,62-2,49 (m, 3 H), 2,30-2,21 (m, 1 H), 2,16-2,06 (m, 1 H), 2,00-1,91 (m, 1 H), 1,17 (d, $J = 6,7$ Hz, 3 H), 0,89-0,80 (m, 9 H). ЖХ-МС (M+H) $^+$ = 611,5.

Пример 115: 1-((S)-6-амино-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-((2R,5R)-2-((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)этан-1-он (соединение 115)

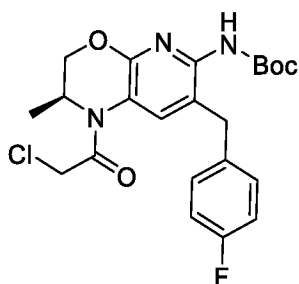


Стадия 1: трет-бутил-(S)-(7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)карбамат



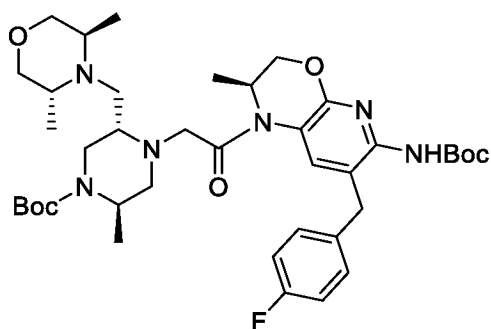
Указанное в заголовке соединение стадии 1 (146 мг, выход 75 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 17, из бензил-(S)-6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H) $^+$ = 374,1.

Стадия 2: трет-бутил-(S)-(1-(2-хлорацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)карбамат



Указанное в заголовке соединение стадии 2 (116 мг, выход 66 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 9, из трет-бутил-(S)-(7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)карбамата и 2-хлорацетилхлорида. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 450,1.

Стадия 3: трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-((S)-6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



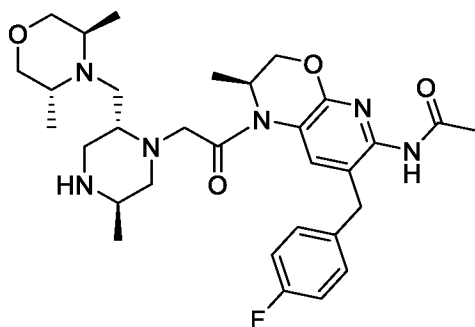
Указанное в заголовке соединение стадии 3 (116 мг, выход 66 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из трет-бутил-(S)-(1-(2-хлорацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)карбамата и трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 741,5.

Стадия 4: 1-((S)-6-амино-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)этан-1-он (соединение 115)

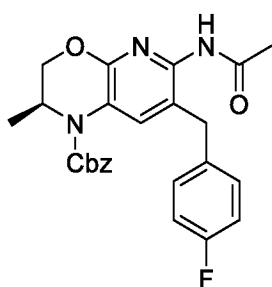
Соединение 115 (32 мг, 24 % выход) получали способом, аналогичным описанному в Примере 29, стадии 7, из трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-((S)-6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,77 (s, 1 H), 7,27-7,19 (m, 2 H), 7,16-7,06 (m, 2 H), 5,68 (s, 2 H), 4,65-4,61 (m, 1 H), 4,27-4,20 (m, 1 H), 4,14-4,06

(m, 1 H), 3,86-3,78 (m, 1 H), 3,68 (s, 2 H), 3,52-3,44 (m, 2 H), 3,37-3,28 (m, 1 H), 3,19-3,10 (m, 2 H), 3,00-2,92 (m, 1 H), 2,83-2,75 (m, 1 H), 2,71-2,62 (m, 2 H), 2,60-2,52 (m, 2 H), 2,45-2,38 (m, 1 H), 2,30-2,20 (m, 1 H), 2,12-1,85 (m, 2 H), 1,17 (d, $J = 6,6$ Hz, 3 H), 0,90-0,82 (m, 9 H). ЖХ-МС ($M+H$) $^+$ = 541,5.

Пример 116: (S)-1-(2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)ацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)ацетамид (соединение 116)

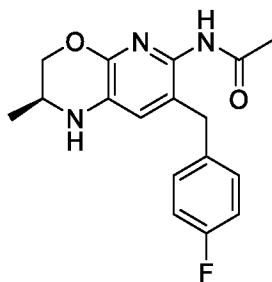


Стадия 1: бензил-(S)-6-ацетамидо-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение стадии 1 (117 мг, выход 36 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 9, из бензил-(S)-6-амино-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата и ацетилхлорида. ЖХ-МС ($M+H$) $^+$ = 450,1.

Стадия 2: (S)-N-(7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)ацетамид

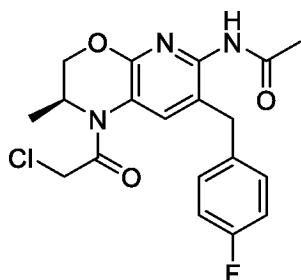


Указанное в заголовке соединение стадии 2 (69 мг, выход 84 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 17, из бензил-(S)-6-ацетамидо-

7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата.

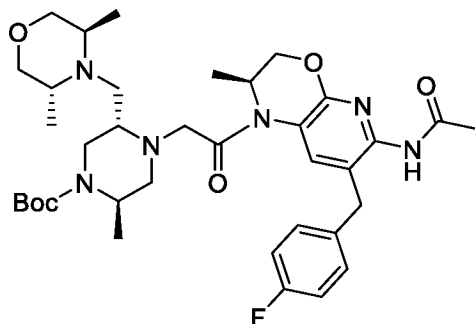
ЖХ-МС $(M+H)^+ = 316,2$.

Стадия 3: (S)-N-(1-(2-хлорацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)ацетамид



Указанное в заголовке стадии 3 соединение (70 мг, выход 81 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 9, из (S)-N-циклопропил-(7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазина-6-ил)ацетамида и 2-хлорацетилхлорида. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 392,1$.

Стадия 4: трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-((S)-6-ацетамидо-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



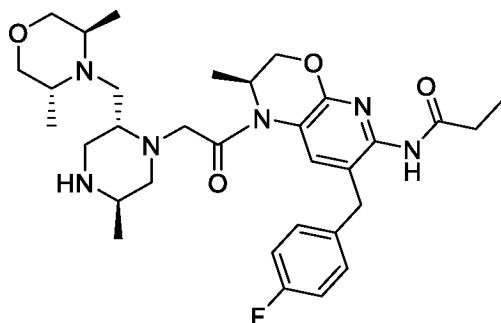
Указанное соединение стадии 4 (80 мг, выход 65 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-N-(1-(2-хлорацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)ацетамида и трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 683,5$.

Стадия 5: (S)-1-(2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)ацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)ацетамид (соединение 116)

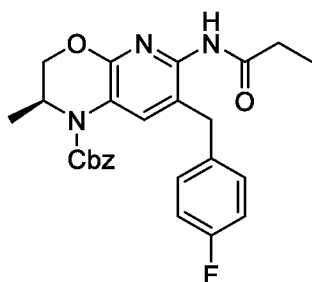
Соединение 116 (14 мг, 20 % выход) получали способом, аналогичным описанному в Примере 29, стадии 7, из трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-((S)-6-ацетамидо-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ^1H ЯМР

(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,82 (s, 1 H), 8,13 (brs, 1 H), 7,19-7,04 (m, 4 H), 4,78-4,71 (m, 1 H), 4,38-4,30 (m, 1 H), 4,25-4,17 (m, 1 H), 3,95-3,87 (m, 1 H), 3,79 (s, 2 H), 3,49-3,40 (m, 3 H), 3,15-3,06 (m, 2 H), 2,97-2,89 (m, 1 H), 2,82-2,72 (m, 1 H), 2,72-2,56 (m, 2 H), 2,49-2,46 (m, 2 H), 2,30-2,20 (m, 1 H), 2,15-2,05 (m, 1 H), 1,99-1,91 (m, 5 H), 1,19 (d, $J = 6,7$ Hz, 3 H), 0,89-0,81 (m, 9 H). ЖХ-МС ($M+H$) $^+ = 583,3$.

Пример 117: (S)-1-(2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)ацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)пропионамид (соединение 117)

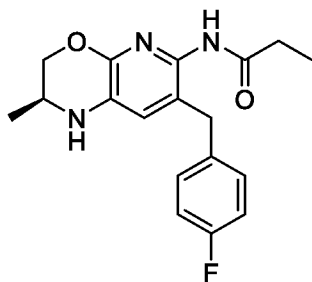


Стадия 1: бензил-(S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-пропионамидо-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение стадии 1 (320 мг, выход 88 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 9, из бензил-(S)-6-амино-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата и пропионилхлорида. ЖХ-МС ($M+H$) $^+ = 464,0$.

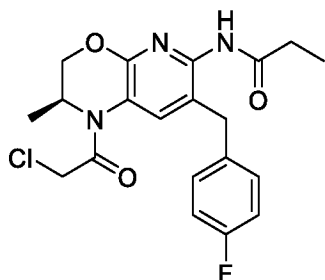
Стадия 2: (S)-N-(7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)пропионамид



Указанное в заголовке соединение стадии 2 (200 мг, выход 87 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 17, из бензил-(S)-7-(4-

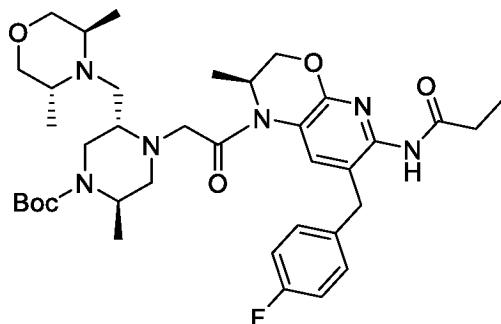
фторбензил)-2-метил-6-пропионамидо-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 329,9.

Стадия 3: (S)-N-(1-(2-хлорацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)пропионамид



Указанное в заголовке стадии 3 соединение (200 мг, выход 81 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 9, из (S)-N-циклопропил-(7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазина-6-ил)пропионамида и 2-хлорацетилхлорида. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 405,9.

Стадия 4: трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-пропионамидо-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



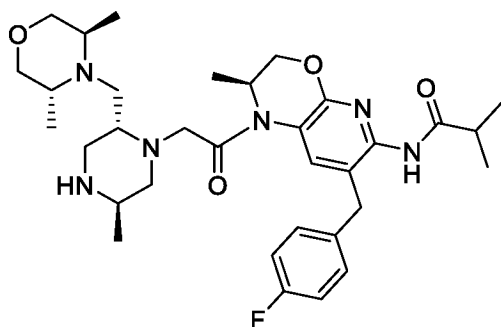
Указанное соединение стадии 4 (247 мг, выход 72 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-N-(1-(2-хлорацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)пропионамида и трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 697,3.

Стадия 5: (S)-1-(2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)ацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)пропионамид (соединение 117)

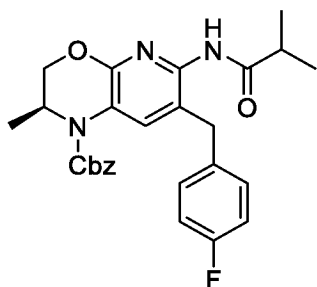
Соединение 117 (26 мг, выход 18 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 29, стадии 7, из трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-2-метил-6-пропионамидо-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-

карбоксилата. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,76 (s, 1 H), 8,14 (brs, 1 H), 7,18-7,04 (m, 4 H), 4,78-4,71 (m, 1 H), 4,38-4,30 (m, 1 H), 4,25-4,17 (m, 1 H), 3,95-3,87 (m, 1 H), 3,78 (s, 2 H), 3,49-3,41 (m, 3 H), 3,15-3,06 (m, 2 H), 2,98-2,90 (m, 1 H), 2,82-2,73 (m, 1 H), 2,73-2,62 (m, 2 H), 2,62-2,52 (m, 2 H), 2,31-2,21 (m, 3 H), 2,16-2,07 (m, 1 H), 2,07-2,03 (m, 1 H), 2,00-1,91 (m, 1 H), 1,19 (d, $J = 6,6$ Hz, 3 H), 1,03 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H), 0,90-0,81 (m, 9 H). ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 597,5$.

Пример 118: (S)-1-(2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)ацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)изобутирамид (соединение 118)

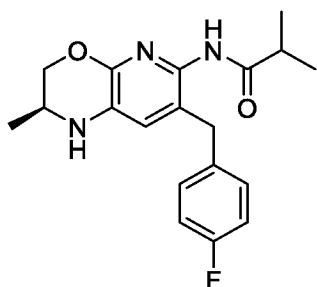


Стадия 1: бензил-(S)-7-(4-фторбензил)-6-изобутирамидо-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



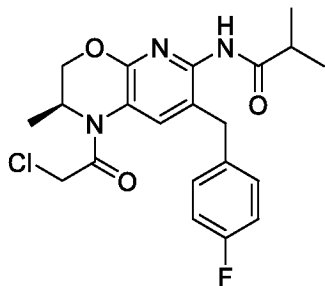
Указанное в заголовке соединение стадии 1 (242 мг, выход 65 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 9, из бензил-(S)-6-амино-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата и изобутирилхлорида. ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 478,0$.

Стадия 2: (S)-N-(7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)изобутирамид



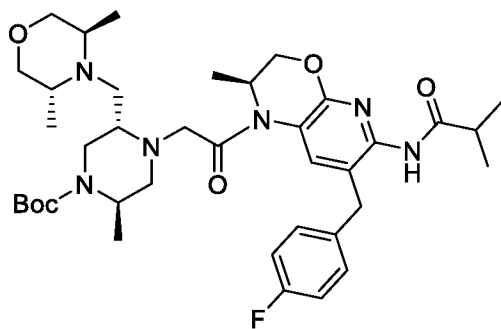
Указанное в заголовке соединение стадии 2 (143 мг, выход 87 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 17, из бензил-(S)-7-(4-фторбензил)-6-изобутирамидо-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 344,1.

Стадия 3: (S)-N-(1-(2-хлорацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)изобутирамид



Указанное в заголовке стадии 3 соединение (150 мг, выход 85 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 9, из (S)-N-циклопропил-(7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазина-6-ил)изобутирамида и 2-хлорацетилхлорида. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 420,0.

Стадия 4: трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-6-изобутирамидо-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



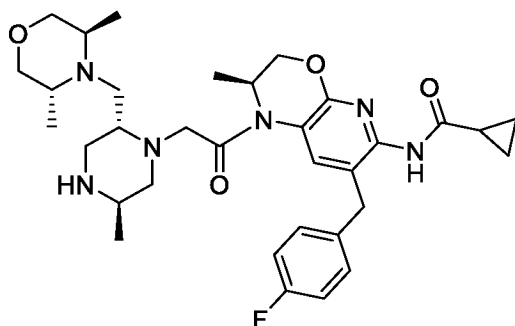
Указанное соединение стадии 4 (150 мг, выход 85 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-N-(1-(2-хлорацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)изобутирамида и трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 711,3.

Стадия 5: (S)-1-(2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)ацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)изобутирамид (соединение 118)

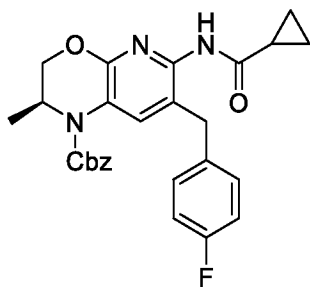
Соединение 118 (31мг, выход 24 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 29, стадии 7, из трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-

диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-6-изобутирамидо-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,76 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,18-7,10 (m, 2H), 7,14-7,05 (m, 2H), 4,77-4,69 (m, 1H), 4,38-4,29 (m, 1H), 4,25-4,17 (m, 1H), 3,94-3,86 (m, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,49-3,41 (m, 3H), 3,14-3,06 (m, 2H), 2,97-2,89 (m, 1H), 2,81-2,72 (m, 1H), 2,72-2,62 (m, 2H), 2,62-2,53 (m, 3H), 2,31-2,21 (m, 1H), 2,16-2,06 (m, 1H), 2,04-2,00 (m, 1H), 2,00-1,91 (m, 1H), 1,19 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,05 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H), 0,89-0,80 (m, 9H). ЖХ-МС ($\text{M}+\text{H}$) $^+ = 611,5$.

Пример 119: (S)-1-(2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)ацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)циклопропанкарбоксамид (соединение 119)

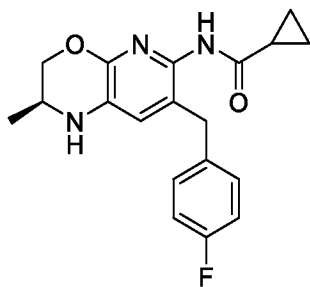


Стадия 1: бензил-(S)-6-(циклопропанкарбоксамидо)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



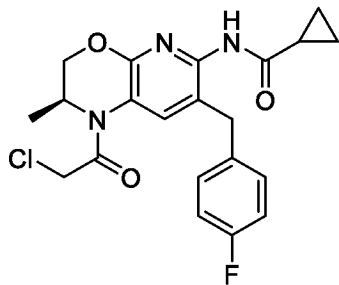
Указанное в заголовке соединение стадии 1 (220 мг, выход 69 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 9, из бензил-(S)-6-амино-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата и циклопропанкарбонилхлорида. ЖХ-МС ($\text{M}+\text{H}$) $^+ = 476,2$.

Стадия 2: (S)-N-(7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)циклопропанкарбоксамид



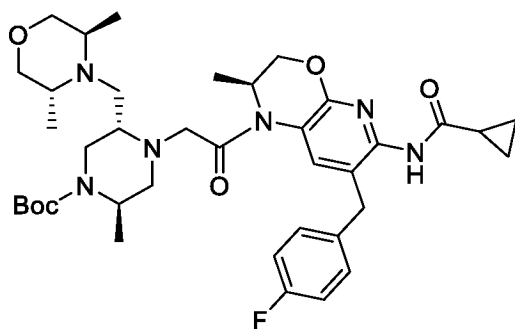
Указанное в заголовке соединения стадии 2 (109 мг, выход 69 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 17, из бензил-(S)-6-(циклопропанкарбоксамидо)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 342,2.

Стадия 3: (S)-N-(1-(2-хлорацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)циклопропанкарбоксамид



Указанное в заголовке соединения стадии 3 соединение (133 мг, выход 99 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 9, из (S)-N-циклопропил-(7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазина-6-ил)циклопропанкарбоксамид и 2-хлорацетилхлорида. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 418,2.

Стадия 4: трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-((S)-6-(циклопропанкарбоксамидо)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат

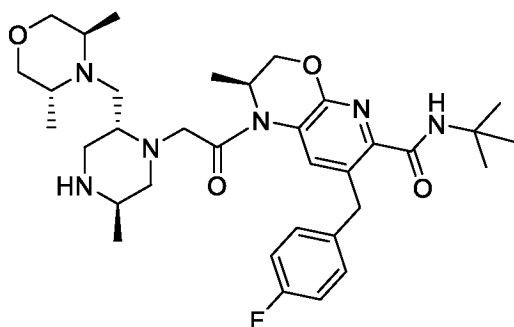


Указанное соединение стадии 4 (178 мг, выход 79 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-N-(1-(2-хлорацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)циклопропанкарбоксамид и трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 709,3.

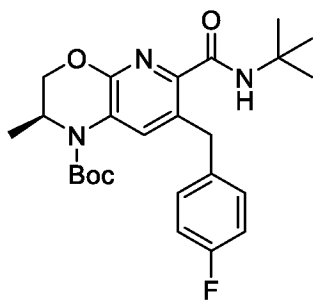
Стадия 5: (S)-1-(2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)ацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)циклопропанкарбоксамид (соединение 119)

Соединение 119 (48 мг, 31 % выход) получали способом, аналогичным описанному в Примере 29, стадии 7, из трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-((S)-6-(циклопропанкарбоксамидо)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,09 (s, 1 H), 8,13 (brs, 1 H), 7,19-7,05 (m, 4 H), 4,77-4,71 (m, 1 H), 4,38-4,31 (m, 1 H), 4,25-4,18 (m, 1 H), 3,95-3,86 (m, 1 H), 3,77 (s, 2 H), 3,50-3,41 (m, 3 H), 3,15-3,06 (m, 2 H), 2,98-2,90 (m, 1 H), 2,82-2,73 (m, 1 H), 2,72-2,63 (m, 2 H), 2,62-2,52 (m, 3 H), 2,31-2,21 (m, 1 H), 2,17-2,07 (m, 1 H), 2,00-1,91 (m, 1 H), 1,83-1,72 (m, 1 H), 1,19 (d, $J = 6,6$ Hz, 3 H), 0,90-0,81 (m, 9 H), 0,77 (d, $J = 6,2$ Hz, 4 H). ЖХ-МС ($M+H$) $^+ = 609,5$.

Пример 120: (S)-N-(трет-бутил)-1-(2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)ацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид (соединение 120)

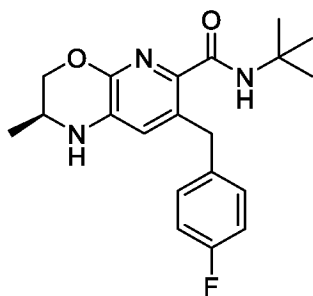


Стадия 1: трет-бутил-(S)-6-(трет-бутилкарбамоил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



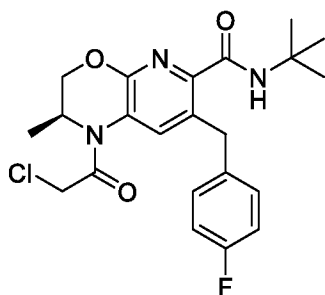
Указанное в заголовке соединение стадии 1 (270 мг, неочищенное) получали способом, аналогичным описанному в Примере 31, стадии 3, из (S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоновой кислоты и трет-бутиламина ЖХ-МС ($M+H$) $^+ = 458,5$.

Стадия 2: (S)-N-(трет-бутил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид



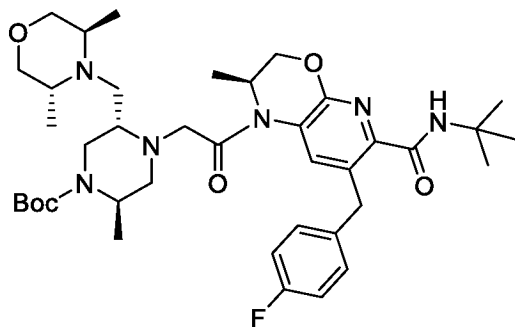
Указанное в заголовке соединение стадии 2 (210 мг, выход 98 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 8, из трет-бутил-(S)-6-(трет-бутилкарбамоил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 358,2.

Стадия 3: (S)-N-(трет-бутил)-1-(2-хлорацетил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение стадии 3 (220 мг, выход 87 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 9, из (S)-N-(трет-бутил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазина-6-карбоксамид и 2-хлорацетилхлорида. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 434,3.

Стадия 4: трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-((S)-6-(трет-бутилкарбамоил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



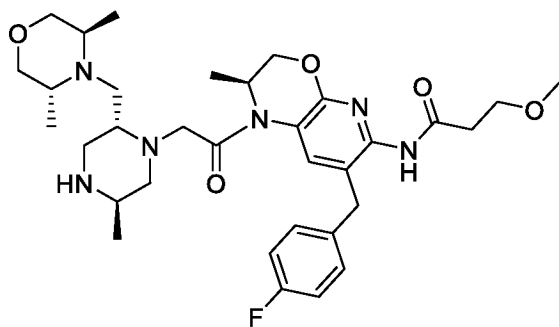
Указанное в заголовке соединение стадии 4 (350 мг, выход 95 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-N-(трет-бутил)-1-(2-

хлорацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-6-карбоксамида и трет-бутил-(2*R*,5*S*)-5-(((3*R*,5*R*)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС ($M+H$)⁺ = 725,6.

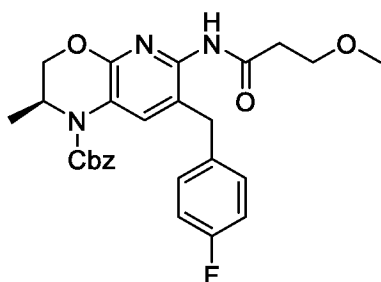
Стадия 5: (S)-N-(трет-бутил)-1-(2-((2*R*,5*R*)-2-(((3*R*,5*R*)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)ацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-6-карбоксамид (соединение 120)

Соединение 120 (130мг, выход 42 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 29, стадии 7, из трет-бутил-(2*R*,5*S*)-4-(2-((S)-6-(трет-бутилкарбамоил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(((3*R*,5*R*)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,25 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,22 – 7,10 (m, 2H), 7,07 – 6,96 (m, 2H), 4,67 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,34 – 4,27 (m, 1H), 4,26 – 4,13 (m, 3H), 3,95 – 3,80 (m, 1H), 3,52 – 3,41 (m, 1H), 3,40 – 3,31 (m, 2H), 3,27 – 3,21 (m, 1H), 3,06 – 2,95 (m, 2H), 2,89 – 2,81 (m, 1H), 2,75 – 2,66 (m, 1H), 2,65 – 2,46 (m, 5H), 2,24 – 2,06 (m, 2H), 1,95 – 1,82 (m, 1H), 1,29 (s, 9H), 1,14 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,80 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 0,77 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H). ЖХ-МС ($M+H$)⁺ = 625,8.

Пример 121: (S)-1-(2-((2*R*,5*R*)-2-(((3*R*,5*R*)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)ацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-6-ил)-3-метоксипропанамид (соединение 121)



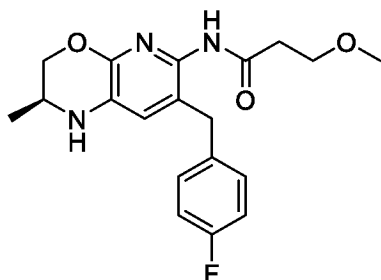
Стадия 1: бензил-(S)-7-(4-фторбензил)-6-(3-метоксипропанамидо)-2-метил-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-1-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение стадии 1 (123 мг, выход 37 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 9, из бензил-(S)-6-амино-7-(4-

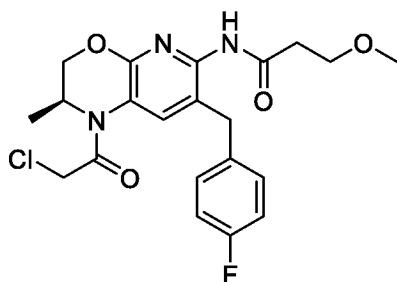
фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата и 3-метоксипропаноилхлорида. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 494,2.

Стадия 2: (S)-N-(7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)-3-метоксипропанамид



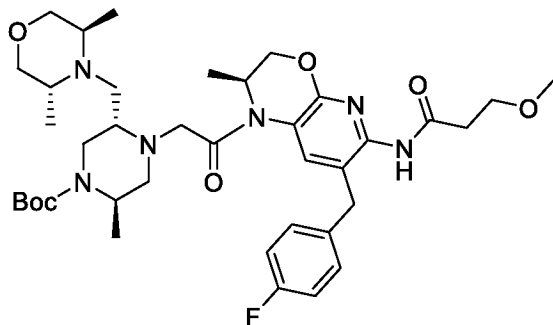
Указанное в заголовке соединение стадии 2 (86 мг, выход 96 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 17, из бензил-(S)-7-(4-фторбензил)-6-(3-метоксипропанамидо)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 360,2.

Стадия 3: (S)-N-(1-(2-хлорацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)-3-метоксипропанамид



Указанное в заголовке соединение стадии 3 (79 мг, выход 75 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 9, из (S)-N-циклопропил-(7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазина-6-ил)-3-метоксипропанамид и 2-хлорацетилхлорида. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 436,2.

Стадия 4: трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-6-(3-метоксипропанамидо)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат

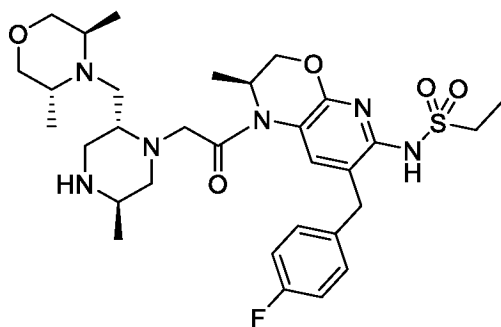


Указанное соединение стадии 4 (91 мг, выход 69 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-N-(1-(2-хлорацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)-3-метоксипропанамида и трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 727,4.

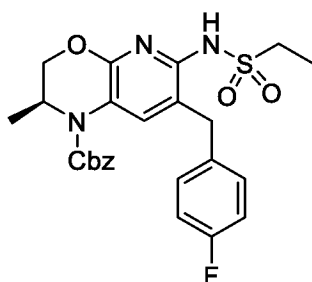
Стадия 5: (S)-1-(2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)ацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)-3-метоксипропанамида (соединение 121)

Соединение 121 (20 мг, выход 25 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 29, стадии 7, из трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-7-(4-фторбензил)-6-(3-метоксипропанамида)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,90 (s, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 7,22-7,12 (m, 2 H), 7,15-7,05 (m, 2 H), 4,77-4,71 (m, 1 H), 4,38-4,31 (m, 1 H), 4,25-4,17 (m, 1 H), 3,95-3,87 (m, 1 H), 3,78 (s, 2 H), 3,59 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 3,53-3,41 (m, 3 H), 3,33-3,24 (m, 2 H), 3,22 (s, 3 H), 3,14-3,05 (m, 2 H), 2,98-2,89 (m, 1 H), 2,82-2,73 (m, 1 H), 2,71-2,63 (m, 2 H), 2,62-2,52 (m, 3 H), 2,31-2,21 (m, 1 H), 2,17-2,07 (m, 1 H), 2,00-1,91 (m, 1 H), 1,19 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 0,90-0,81 (m, 9 H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 627,4.

Пример 122: (S)-1-(2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)ацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)этансульфонамид (соединение 122)

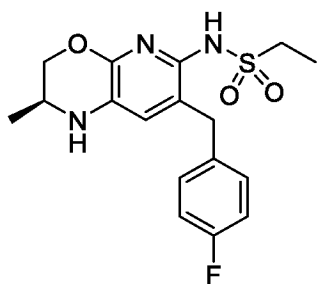


Стадия 1: бензил-(S)-6-(этилсульфонамидо)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



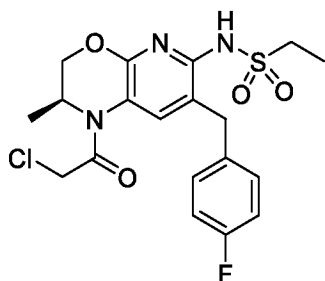
При 0 °С к раствору бензил (S)-6-амино-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата (480 мг, 1,18 ммоль) в ТГФ (12 мл) добавляли LiHMDS в ТГФ (4,6 мл, 4,6 ммоль, 1 М) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 15 мин при 0 °С в атмосфере азота. К вышеуказанной смеси добавляли по каплям этансульфонилхлорид (256 мг, 2,0 ммоль) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 30 °С в атмосфере азота. Когда реакция была завершена, ее гасили добавлением воды. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (30 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором и сушили над Na₂SO₄. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя EtOAc в PE (градиент от 0 % до 40 %) с получением указанного в заголовке соединения (164 мг, выход 28 %). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 500,2.

Стадия 2: (S)-N-(7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)этансульфонамид



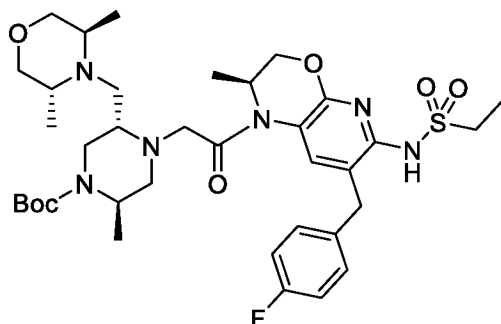
Указанное в заголовке соединение стадии 2 (89 мг, выход 84 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 17, из бензил-(S)-6-(этилсульфонамидо)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 366,2.

Стадия 3: (S)-N-(1-(2-хлорацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)этансульфонамид



Указанное в заголовке стадии 3 соединение (40 мг, выход 36 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 9, из (S)-N-циклопропил-(7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазина-6-ил)этансульфонамида и 2-хлорацетилхлорида. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 442,1.

Стадия 4: трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-6-(этилсульфонамидо)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат

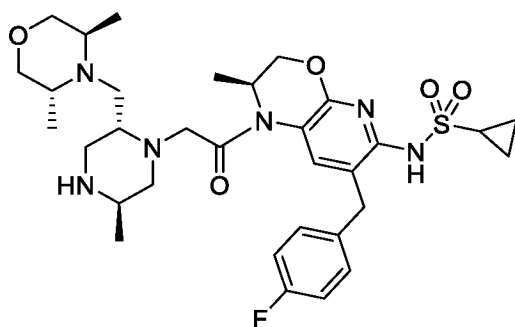


Указанное соединение стадии 4 (39 мг, выход 59 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из (S)-N-(1-(2-хлорацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)этансульфонамида и трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 733,3.

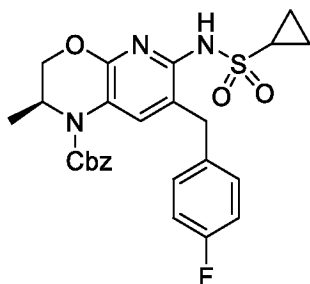
Стадия 5: (S)-1-(2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)ацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)этансульфонамид (соединение 122)

Соединение 122 (5 мг, выход 15 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 29, стадии 7, из трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-4-(2-((S)-6-(этилсульфонамидо)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,99 (brs, 1 H), 7,27-7,19 (m, 2 H), 7,15-7,06 (m, 2 H), 4,69-4,64 (m, 1 H), 4,32-4,25 (m, 1 H), 4,22-4,14 (m, 1 H), 3,93-3,84 (m, 3 H), 3,51-3,40 (m, 5 H), 3,14-3,06 (m, 2 H), 3,06-2,99 (m, 1 H), 2,82-2,53 (m, 6 H), 2,39-2,23 (m, 2 H), 2,02-1,93 (m, 1 H), 1,23 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,16 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 0,92 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 0,86-0,80 (m, 6 H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 633,4.

Пример 123: (S)-1-(2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)ацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)циклопропансульфонамид (соединение 123)

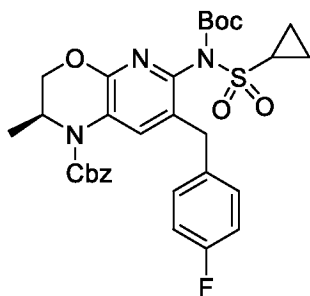


Стадия 1: бензил-(S)-6-(циклопропансульфонамидо)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



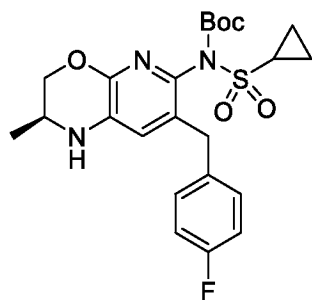
Указанное в заголовке соединение стадии 1 (130 мг, выход 26 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 122, стадии 1, из бензил-(S)-6-амино-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата и циклопропансульфонилхлорида. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 512,2.

Стадия 2: бензил-(S)-6-(N-(трет-бутоксикарбонил)циклопропансульфонамидо)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилат



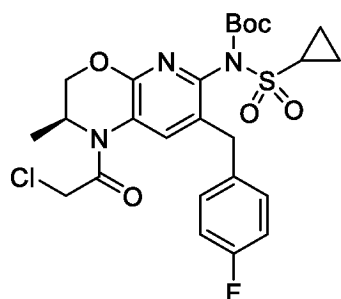
Указанное в заголовке соединение стадии 2 (70 мг, выход 45 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 4, стадии 2, из бензил-(S)-6-(циклопропансульфонамидо)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 612,2.

Стадия 3: трет-бутил-(S)-(циклопропилсульфонил)(7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)карбамат



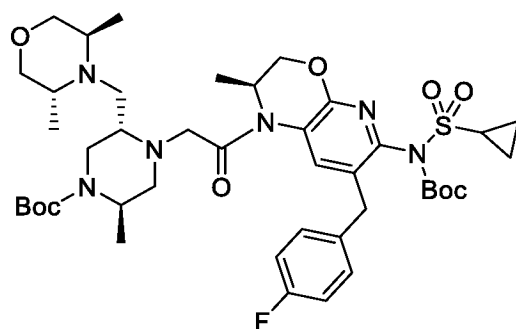
Указанное в заголовке соединение стадии 3 (50 мг, выход 91 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 17, из бензил-(S)-6-(N-(трет-бутоксикарбонил)циклопропансульфонамидо)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 478,2.

Стадия 4: трет-бутил-(S)-(1-(2-хлорацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)(циклопропилсульфонил)карбамат



Указанное в заголовке соединение стадии 4 (40 мг, выход 68 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 9, из трет-бутил-(S)-(циклопропилсульфонил)(7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)карбамата и 2-хлорацетилхлорида. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 554,2.

Стадия 5: трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-((S)-6-(N-(трет-бутоксикарбонил)циклопропансульфонамидо)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение стадии 5 (50 мг, выход 81 %) получали способом, аналогичным описанному в Примере 1, стадии 18, из трет-бутил-(S)-(1-(2-хлорацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-

ил)(циклопропилсульфонил)карбамата и трет-бутил-(2R,5S)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 845,4.

Стадия 6: (S)-1-(2-((2R,5R)-2-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-5-метилпиперазин-1-ил)ацетил)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)циклопропансульфонамид (соединение 123)

Соединение 123 (6 мг, 15 % выход) получали способом, аналогичным описанному в Примере 29, стадии 7, из трет-бутил-(2R,5S)-4-(2-((S)-6-((трет-бутоксикарбонил)циклопропансульфонамидо)-7-(4-фторбензил)-2-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-(((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 645,3. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,98 (s, 1 H), 7,27-7,18 (m, 2 H), 7,15-7,05 (m, 2 H), 4,68-4,64 (m, 1 H), 4,32-4,10 (m, 2 H), 3,92-3,83 (m, 3 H), 3,51-3,37 (m, 4 H), 3,25-3,15 (m, 1 H), 3,18-3,06 (m, 2 H), 3,06-2,99 (m, 1 H), 2,82-2,56 (m, 5 H), 2,38-2,20 (m, 2 H), 2,02-1,93 (m, 1 H), 1,17 (d, J = 6,1 Hz, 3 H), 1,05-0,90 (m, 7 H), 0,83 (d, J = 6,3 Hz, 6 H). ЖХ-МС (M+H)⁺ = 645,4.

Биологические анализы

I. Биохимический анализ рекомбинантного cIAP1-BIR3 человека

Соединения, раскрытые в настоящем документе, тестировали на блокирование рекомбинантного белка cIAP1-BIR3 человека (кат.: APT-11-370, Reaction biology) с его пептидом в анализе на основе гомогенной флуоресценции с временным разрешением (HTRF). 1,2 нМ рекомбинантного человеческого белка cIAP1-BIR3 предварительно инкубировали с последовательным разведением соединений, описанных в настоящем документе (максимальная концентрация составляет 10 мкМ, 4-кратное серийное разведение, 10 точек) при комнатной температуре в течение 1 часа в буфере для анализа, содержащем 20 mM HEPES, pH 7,5, 50 mM NaCl, 0,005 % Tween-20, 1 mM DTT. Затем 3 нМ AbuRPF-K(5-Fam)-NH₂ (кат.: 709702, GL BioChem) добавляли в планшет, инкубированный при комнатной температуре в течение 1 ч. Криплат Mab Anti-6His Tb Gold (кат.: 61H₂TLB, Cisbio Bioassays) добавляли в планшет и дополнительно инкубировали при комнатной температуре в течение 1 ч. Сигналы HTRF (ex337 нм, em520 нм/490 нм) считывали на приборе BMG PHERAstar FS. Процент ингибирования взаимодействия cIAP1-BIR3 с его пептидом в присутствии возрастающих концентраций соединений рассчитывали на основе отношения флуоресценции при 520 нм к флуоресценции при 490 нм. IC₅₀ для каждого соединения были получены путем адаптации данных к четырехпараметрическому логистическому уравнению с помощью Dotmatics и представлены в таблице 1.

II. Биохимический анализ рекомбинантного cIAP2-BIR3 человека

Соединения, раскрытые в настоящем документе, тестировали на блокирование рекомбинантного белка cIAP2-BIR3 человека (кат.: APT-11-372, Reaction biology) с его пептидом в анализе на основе гомогенной флуоресценции с временным разрешением (HTRF). 3,7 нМ рекомбинантного человеческого белка cIAP2-BIR3 предварительно инкубировали с последовательным разведением соединений, описанных в настоящем документе (максимальная концентрация составляет 10 мкМ, 4-кратное серийное разведение, 10 точек) при комнатной температуре в течение 1 ч в буфере для анализа, содержащем 20 мМ HEPES, pH 7,5, 50 мМ NaCl, 0,005 % Tween-20, 1 мМ DTT. Затем 3,7 нМ AbuRPF-K(5-Fam)-NH₂ (кат.: 709702, GL BioChem) добавляли в планшет, инкубированный при комнатной температуре в течение 1 ч. Криптант Mab Anti-6His Tb Gold (кат.: 61HI₂TLB, Cisbio Bioassays) добавляли в планшет и дополнительно инкубировали при комнатной температуре в течение 1 ч. Сигналы HTRF (ex337 нм, em520 нм/490 нм) считывали на приборе BMG PHERAstar FS. Процент ингибирования взаимодействия cIAP2-BIR3 с его пептидом в присутствии возрастающих концентраций соединений рассчитывали на основе отношения флуоресценции при 520 нм к флуоресценции при 490 нм. IC₅₀ для каждого соединения были получены путем адаптации данных к четырехпараметрическому логистическому уравнению с помощью Dotmatics и представлены в таблице 1.

III. Биохимический анализ рекомбинантного XIAP-BIR3 человека

Соединения, раскрытые в настоящем документе, тестировали на блокирование рекомбинантного белка XIAP-BIR3 человека (кат.: APT-11-374, Reaction biology) с его пептидом в анализе на основе гомогенной флуоресценции с временным разрешением (HTRF). 3,7 нМ рекомбинантного человеческого белка XIAP-BIR3 предварительно инкубировали с последовательным разведением соединений, описанных в настоящем документе (максимальная концентрация составляет 10 мкМ, 4-кратное серийное разведение, 10 точек) при комнатной температуре в течение 1 ч в буфере для анализа, содержащем 20 мМ HEPES, pH 7,5, 50 мМ NaCl, 0,005 % Tween-20, 1 мМ DTT. Затем 7,6 нМ AbuRPF-K(5-Fam)-NH₂ (кат.: 709702, GL BioChem) добавляли в планшет, инкубированный при комнатной температуре в течение 1 ч. Криптант Mab Anti-6His Tb Gold (кат.: 61HI₂TLB, Cisbio Bioassays) добавляли в планшет и дополнительно инкубировали при комнатной температуре в течение 1 ч. Сигналы HTRF (ex337 нм, em520 нм/490 нм) считывали на приборе BMG PHERAstar FS. Процент ингибирования взаимодействия XIAP-BIR3 с его пептидом в присутствии возрастающих концентраций соединений рассчитывали на основе отношения флуоресценции при 520 нм к

флуоресценции при 490 нм. IC₅₀ для каждого соединения были получены путем адаптации данных к четырехпараметрическому логистическому уравнению с помощью Dotmatics и представлены в таблице 1.

Таблица 1. IC₅₀ (нМ) связывания с белками для соединений, описанных в настоящем документе

Соединение №	IC ₅₀ связывания с белками (нМ)			Соединение №	IC ₅₀ связывания с белками (нМ)		
	c-IAP1	c-IAP2	XIAP		c-IAP1	c-IAP2	XIAP
1	0,5	0,9	26	2	0,9	2,5	24
3	1,5	3,2	23	4	0,5	0,92	17
5	0,7	1,1	18	6	1,1	3	61
7	1,3	6,8	99	8	1	2,9	45
9	0,85	1,3	10	10	14	52	264
11	8	17	220	12	16	44	561
13	1,02	1,5	24	14	3,6	9,8	122
15	3,4	6,9	196	16	0,34	0,85	8,4
17	0,53	1,3	5,4	18	>1000	>1000	>1000
19	0,82	1,2	7,7	19A	0,13	0,25	2,7
19B	6,4	27	33	20	9,9	25	140
21	2,6	5,75	41	22	0,13	0,21	3,97
23	0,13	0,18	6,9	24	0,15	0,24	4,49
25	0,3	0,5	6	26	0,48	1,13	16
27	0,2	0,5	14	28	0,26	0,62	14
29	0,24	0,32	22	30	0,35	0,72	7,3
31	0,33	0,71	5,6	32	0,25	0,36	5,8
33	0,74	1,8	47	34	0,25	0,32	23
35	0,33	0,99	46	36	0,42	0,80	50
37	0,29	0,66	43	38	0,26	0,83	49
39	0,15	0,27	28	40	0,09	0,14	8,2
41	0,11	0,24	12	42	0,34	0,52	25
43	0,23	0,27	23	44	0,36	0,93	20
45	0,34	0,65	8,5	46	0,24	0,47	63
47	0,57	1,43	84	48	0,45	0,79	12
49	0,3	0,48	3,6	50	0,44	0,93	14

51	0,30	0,67	9,2	52	0,55	1,1	13
53	0,46	1,2	12	54	1,7	2,8	25
55	1,3	1,9	34	56	1,0	2,2	30
57	1,2	1,9	95	58	0,11	0,17	9,5
59	0,26	0,67	7,8	60	0,13	0,34	7,5
61	0,43	1,08	14	62	0,33	0,73	8,1
63	0,17	0,23	3,2	64	0,25	0,29	2,3
65	0,22	0,44	4,4	66	0,25	0,52	5,9
67	0,29	0,56	8,2	68	0,23	0,41	5,5
69	0,16	0,37	3,7	70	0,16	0,27	1,9
71	0,26	0,57	7,9	72	0,35	0,42	7,6
73	0,18	0,29	4,3	74	0,25	0,51	11
75	0,2	0,54	6,5	76	0,15	0,28	4,4
77	0,2	0,28	2,6	78	0,17	0,31	3,2
79	0,19	0,33	5,2	80	0,22	0,3	4,9
81	0,18	0,42	2,9	82	0,54	0,73	10
83	0,2	0,4	7,2	84A	0,29	0,44	6,4
84B	0,78	1,6	46	85	0,68	0,72	20
86	0,89	0,95	15	87	0,18	0,23	3,3
88	0,35	0,63	12,4	89	0,17	0,36	3,1
90	0,22	0,34	3,8	91A	0,72	1,25	30
91B	47	108	543	92	0,37	0,53	8,7
93	0,19	0,46	4,6	94	0,16	0,28	3,3
95	0,19	0,25	2,3	96	0,21	0,23	3,75
97	0,27	0,51	12,5	98	0,13	0,29	8,2
99	0,16	0,43	12,4	100	0,17	0,44	4,2
101	0,19	0,37	2,5	102	0,24	0,49	5,7
103	0,24	0,43	5,1	104	0,26	0,83	18,1
105	0,28	0,35	11,3	106	0,33	0,94	16,9
107	0,23	0,41	4,4	108	0,16	0,57	7,7
109	0,24	0,45	10,3	110	0,36	0,75	11,9
111	0,25	0,70	13,9	112	0,34	0,63	4,6
113	0,25	0,36	5,4	114	0,19	0,36	7,7
115	0,17	0,28	6,9	116	0,16	0,24	4,3

117	0,15	0,23	6,5	118	0,16	0,19	4,8
119	0,20	0,35	4,4	120	0,24	0,39	6,8
121	0,20	0,27	4,2	122	0,19	0,29	2,9
123	0,20	0,35	4,4				

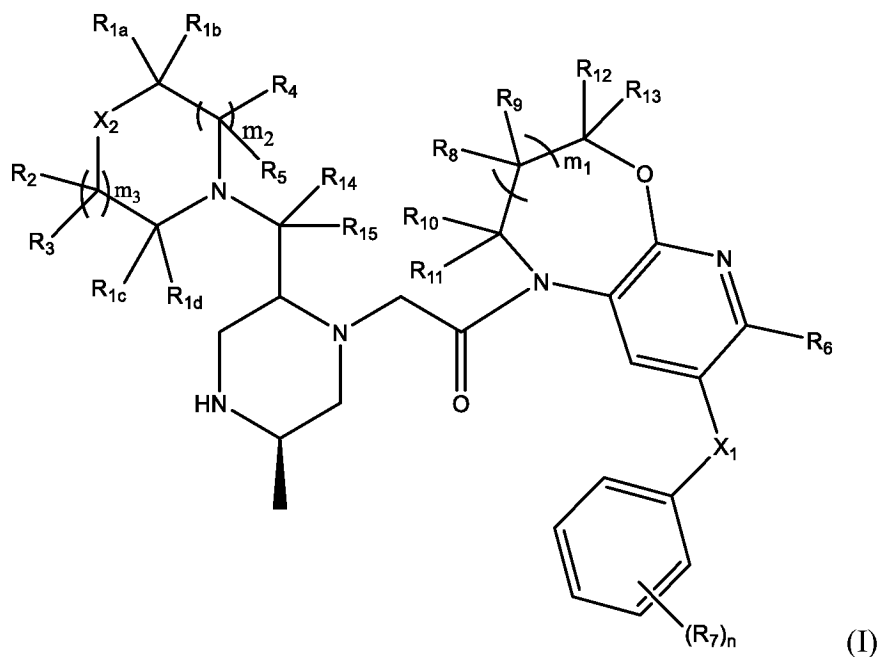
Следует понимать, что если в настоящем документе дается ссылка на какую-либо публикацию по предшествующему уровню техники, то такая ссылка не является признанием того, что данная публикация является частью общеизвестных знаний в данной области техники в любой стране.

Раскрытие всех публикаций, патентов, патентных заявок и опубликованных патентных заявок, упомянутых в настоящем документе посредством идентифицирующей цитаты, полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

Хотя вышеупомянутое изобретение было описано довольно подробно в качестве иллюстрации и примера для ясности понимания, специалистам в данной области техники очевидно, что на практике будут реализованы некоторые незначительные изменения и модификации. Таким образом, описание и примеры не должны быть истолкованы как ограничивающие объем изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, таутомер или пролекарство,

где

каждый из X₁ и X₂ независимо представляет собой -O-, -S-, -NR^a- или -CR^aR^b-;

каждый из m₁, m₂ и m₃ независимо равен 0, 1 или 2;

R_{1a}, R_{1b}, R_{1c}, R_{1d} и R₇, которые могут быть одинаковыми или разными, каждый независимо представляет собой водород, галоген, -C₁₋₈алкил, -C₂₋₈алкенил, -C₂₋₈алкинил, -C₃₋₈циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, оксо, -CN, -NO₂, -OR^a, -SR^a, -SO₂R^a, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -C(=NR^a)NR^bR^c, -NR^aR^b, -NR^aCOR^b, -NR^aCONR^bR^c, -NR^aCO₂R^b, -NR^aSONR^bR^c, -NR^aSO₂NR^bR^c, -SO₂NR^aR^b или -NR^aSO₂R^b, каждый из указанных -C₁₋₈алкила, -C₂₋₈алкенила, -C₂₋₈алкинила, -C₃₋₈циклоалкила, гетероцикла, арила или гетероарила необязательно замещен 1-3 R^d;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый из R₃ и R₅ независимо представляет собой водород, галоген, -C₃₋₈циклоалкил или -C₁₋₈алкил, указанный -C₁₋₈алкил или -C₃₋₈циклоалкил необязательно замещен по меньшей мере одним галогеном или -OR^a;

каждый из R₂ и R₄ независимо представляет собой водород или -C₁₋₈алкил; или

R₄ и R₅ вместе с тем же атомом углерода, к которому они присоединены, образуют спиро 3-5-членное углеродное кольцо; или

R_2 в одном из случаев и R_4 в одном из случаев вместе образуют мостик, содержащий ноль, один или два $-CH_2$ -фрагмента в мостике; или

или R_{1b} и R_4 в одном из случаев вместе образуют 3-6-членное углеродное кольцо;

или R_{1d} и R_4 в одном из случаев вместе образуют мостик, содержащий один или два $-CH_2$ -фрагмента в мостике;

R_6 представляет собой водород, галоген, $-C_{1-8}$ алкил, $-C_{2-8}$ алкенил, $-C_{2-8}$ алкинил, $-C_{3-8}$ циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, оксо, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-SO_2R^a$, $-COR^a$, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-C(=NR^a)NR^bR^c$, $-NR^aR^b$, $-NR^aCOR^b$, $-NR^aCONR^bR^c$, $-NR^aCO_2R^b$, $-NR^aSONR^bR^c$, $-NR^aSO_2NR^bR^c$, $-SO_2NR^aR^b$ или $-NR^aSO_2R^b$, каждый из указанных $-C_{1-8}$ алкила, $-C_{2-8}$ алкенила, $-C_{2-8}$ алкинила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила необязательно замещен 1-3 R^d ;

каждый из R_8 и R_9 независимо представляет собой водород, $-C_{1-8}$ алкил, C_{1-8} алкокси- $-C_{1-8}$ алкил-, $-C_{2-8}$ алкенил, $-C_{2-8}$ алкинил или C_{3-8} циклоалкил;

каждый из R_{10} и R_{11} независимо представляет собой водород, $-C_{1-8}$ алкил, $-C_{2-8}$ алкенил, $-C_{2-8}$ алкинил, $-C_{3-8}$ циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, оксо, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-SO_2R^a$, $-COR^a$, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-C(=NR^a)NR^bR^c$, $-NR^aR^b$, $-NR^aCOR^b$, $-NR^aCONR^bR^c$, $-NR^aCO_2R^b$, $-NR^aSONR^bR^c$, $-NR^aSO_2NR^bR^c$, $-SO_2NR^aR^b$ или $-NR^aSO_2R^b$, каждый из указанных $-C_{1-8}$ алкила, $-C_{2-8}$ алкенила, $-C_{2-8}$ алкинила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила необязательно замещен 1-3 R^d ; или

R_{10} и R_{11} вместе образуют спиро 3-5-членное углеродное кольцо, необязательно замещенное 1-3 R^d ;

каждый из R_{12} и R_{13} независимо представляет собой водород, $-C_{1-8}$ алкил, $-C_{2-8}$ алкенил, $-C_{2-8}$ алкинил, $-C_{3-8}$ циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, оксо, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-SO_2R^a$, $-COR^a$, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-C(=NR^a)NR^bR^c$, $-NR^aR^b$, $-NR^aCOR^b$, $-NR^aCONR^bR^c$, $-NR^aCO_2R^b$, $-NR^aSONR^bR^c$, $-NR^aSO_2NR^bR^c$, $-SO_2NR^aR^b$ или $-NR^aSO_2R^b$, каждый из указанных $-C_{1-8}$ алкила, $-C_{2-8}$ алкенила, $-C_{2-8}$ алкинила, циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила необязательно замещен 1-3 R^d ; или

R_{12} и R_{13} вместе образуют спиро 3-5-членное углеродное кольцо, необязательно замещенное 1-3 R^d ;

каждый из R_{14} и R_{15} независимо выбран из водорода или $-C_{1-8}$ алкила;

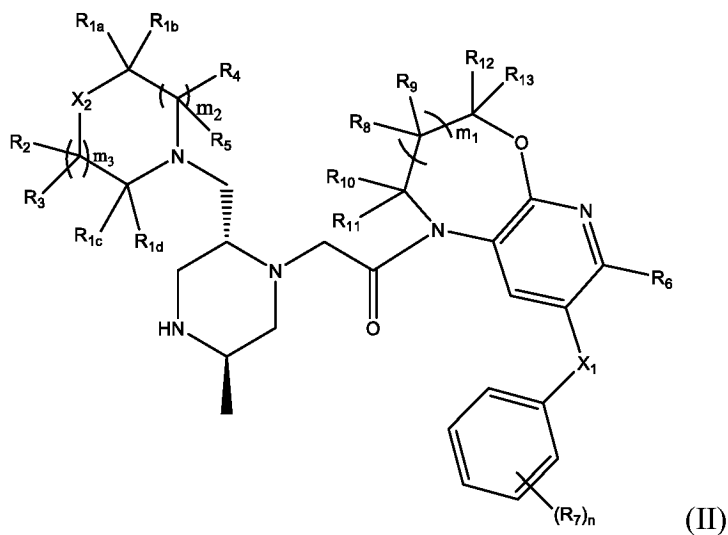
каждый из R^a , R^b и R^c независимо представляет собой водород, $-C_{1-8}$ алкил, $-C_{2-8}$ алкенил, $-C_{2-8}$ алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил; каждый из указанных $-C_{1-8}$ алкила, $-C_{2-8}$ алкенила, $-C_{2-8}$ алкинила, циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила необязательно замещен 1-3 R^d ; или

(R^a и R^b), (R^a и R^c) или (R^b и R^c) вместе с атомом (атомами), к которому они присоединены, образуют 3-8-членное кольцо, причем указанное кольцо содержит 0, 1 или 2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или необязательно окисленной серы в качестве кольцевого элемента(ов), причем указанное кольцо необязательно замещено 1-3 R^d ;

R^d в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, $-C_{1-8}$ алкил, $-C_{2-8}$ алкенил, $-C_{2-8}$ алкинил, $-C_{3-8}$ циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, оксо, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^e$, $-SR^a$, $-SO_2R^e$, $-SO_2NR^eR^f$, $-COR^e$, $-CO_2R^e$, $-CONR^eR^f$, $-C(=NR^e)NR^fR^g$, $-NR^eR^f$, $-NR^eCOR^f$, $-NR^eCONR^fR^g$, $-NR^eCO_2R^f$, $-NR^eSONR^fR^g$, $-NR^eSO_2NR^fR^g$ или $NR^eSO_2R^f$, каждый из указанных $-C_{1-8}$ алкила, $-C_{2-8}$ алкенила, $-C_{2-8}$ алкинила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, гетероцикла, арила или гетероарила необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из галогена, $-C_{1-8}$ алкила, $-OR^h$, $-NR^hR^i$, циклоалкила, гетероцикла, арила или гетероарила; и

каждый из R^e , R^f , R^g , R^h и R^i независимо представляет собой водород, $-C_{1-8}$ алкил, C_{1-8} алкокси- C_{1-8} алкил-, $-C_{2-8}$ алкенил, $-C_{2-8}$ алкинил, циклоалкил, гетероцикл, арил, арил- C_{1-8} алкил- или гетероарил.

2. Соединение формулы (II):



или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, таутомер или пролекарство,

где

каждый из X_1 и X_2 независимо представляет собой $-O-$, $-S-$, $-NR^a-$ или $-CR^aR^b-$;

каждый из m_1 , m_2 и m_3 независимо равен 0, 1 или 2;

R_{1a} , R_{1b} , R_{1c} , R_{1d} и R_7 , которые могут быть одинаковыми или разными, каждый независимо представляет собой водород, галоген, $-C_{1-8}$ алкил, $-C_{2-8}$ алкенил, $-C_{2-8}$ алкинил, $-C_{3-8}$ циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, оксо, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-SO_2R^a$, $-COR^a$, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-C(=NR^a)NR^bR^c$, $-NR^aR^b$, $-NR^aCOR^b$, $-NR^aCONR^bR^c$, $-NR^aCO_2R^b$, $-NR^aSONR^bR^c$, $-NR^aSO_2NR^bR^c$, $-SO_2NR^aR^b$ или $-NR^aSO_2R^b$, каждый из указанных $-C_{1-8}$ алкила, $-C_{2-8}$ алкенила, $-C_{2-8}$ алкинила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила необязательно замещен 1-3 R^d ;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый из R_3 и R_5 независимо представляет собой водород, галоген, $-C_{3-8}$ циклоалкил или $-C_{1-8}$ алкил, указанный $-C_{1-8}$ алкил или $-C_{3-8}$ циклоалкил необязательно замещен по меньшей мере одним галогеном или $-OR^a$;

каждый из R_2 и R_4 независимо представляет собой водород или $-C_{1-8}$ алкил; или

R_4 и R_5 вместе с тем же атомом углерода, к которому они присоединены, образуют спиро 3-5-членное углеродное кольцо; или

R_2 в одном из случаев и R_4 в одном из случаев вместе образуют мостик, содержащий ноль, один или два $-CH_2$ -фрагмента в мостике; или

или R_{1b} и R_4 в одном из случаев вместе образуют 3-6-членное углеродное кольцо;

или R_{1d} и R_4 в одном из случаев вместе образуют мостик, содержащий один или два $-CH_2$ -фрагмента в мостике;

R_6 представляет собой водород, галоген, $-C_{1-8}$ алкил, $-C_{2-8}$ алкенил, $-C_{2-8}$ алкинил, $-C_{3-8}$ циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, оксо, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-SO_2R^a$, $-COR^a$, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-C(=NR^a)NR^bR^c$, $-NR^aR^b$, $-NR^aCOR^b$, $-NR^aCONR^bR^c$, $-NR^aCO_2R^b$, $-NR^aSONR^bR^c$, $-NR^aSO_2NR^bR^c$, $-SO_2NR^aR^b$ или $-NR^aSO_2R^b$, каждый из указанных $-C_{1-8}$ алкила, $-C_{2-8}$ алкенила, $-C_{2-8}$ алкинила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила необязательно замещен 1-3 R^d ;

каждый из R_8 и R_9 независимо представляет собой водород, $-C_{1-8}$ алкил, C_{1-8} алкокси- $-C_{1-8}$ алкил-, $-C_{2-8}$ алкенил, $-C_{2-8}$ алкинил или C_{3-8} циклоалкил;

каждый из R_{10} и R_{11} независимо представляет собой водород, $-C_{1-8}$ алкил, $-C_{2-8}$ алкенил, $-C_{2-8}$ алкинил, $-C_{3-8}$ циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, оксо, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-SO_2R^a$, $-COR^a$, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-C(=NR^a)NR^bR^c$, $-NR^aR^b$, $-NR^aCOR^b$, $-NR^aCONR^bR^c$, $-NR^aCO_2R^b$, $-NR^aSONR^bR^c$, $-NR^aSO_2NR^bR^c$, $-SO_2NR^aR^b$ или $-NR^aSO_2R^b$, каждый из указанных $-C_{1-8}$ алкила, $-C_{2-8}$ алкенила, $-C_{2-8}$ алкинила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила необязательно замещен 1-3 R^d ; или

R_{10} и R_{11} вместе образуют спиро 3-5-членное углеродное кольцо, необязательно замещенное 1-3 R^d ;

каждый из R_{12} и R_{13} независимо представляет собой водород, $-C_{1-8}$ алкил, $-C_{2-8}$ алкенил, $-C_{2-8}$ алкинил, $-C_{3-8}$ циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, оксо, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-SO_2R^a$, $-COR^a$, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-C(=NR^a)NR^bR^c$, $-NR^aR^b$, $-NR^aCOR^b$, $-NR^aCONR^bR^c$, $-NR^aCO_2R^b$, $-NR^aSONR^bR^c$, $-NR^aSO_2NR^bR^c$, $-SO_2NR^aR^b$ или $-NR^aSO_2R^b$, каждый из указанных $-C_{1-8}$ алкила, $-C_{2-8}$ алкенила, $-C_{2-8}$ алкинила, циклоалкила, гетероцикла, арила или гетероарила необязательно замещен 1-3 R^d ; или

R_{12} и R_{13} вместе образуют спиро 3-5-членное углеродное кольцо, необязательно замещенное 1-3 R^d ;

каждый из R^a , R^b и R^c независимо представляет собой водород, $-C_{1-8}$ алкил, $-C_{2-8}$ алкенил, $-C_{2-8}$ алкинил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил; каждый из указанных $-C_{1-8}$ алкила, $-C_{2-8}$ алкенила, $-C_{2-8}$ алкинила, циклоалкила, гетероцикла, арила или гетероарила необязательно замещен 1-3 R^d ; или

$(R^a$ и $R^b)$, $(R^a$ и $R^c)$ или $(R^b$ и $R^c)$ вместе с атомом (атомами), к которому они присоединены, образуют 3-8-членное кольцо, причем указанное кольцо содержит 0, 1 или 2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или необязательно окисленной серы в качестве кольцевого элемента(ов), причем указанное кольцо необязательно замещено 1-3 R^d ;

R^d в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, $-C_{1-8}$ алкил, $-C_{2-8}$ алкенил, $-C_{2-8}$ алкинил, $-C_{3-8}$ циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, оксо, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^e$, $-SR^a$, $-SO_2R^e$, $-SO_2NR^eR^f$, $-COR^e$, $-CO_2R^e$, $-CONR^eR^f$, $-C(=NR^e)NR^fR^g$, $-NR^eR^f$, $-NR^eCOR^f$, $-NR^eCONR^fR^g$, $-NR^eCO_2R^f$, $-NR^eSONR^fR^g$, $-NR^eSO_2NR^fR^g$ или $NR^eSO_2R^f$, каждый из указанных $-C_{1-8}$ алкила, $-C_{2-8}$ алкенила, $-C_{2-8}$ алкинила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, гетероцикла, арила или гетероарила необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из галогена, $-C_{1-8}$ алкила, $-OR^h$, $-NR^hR^i$, циклоалкила, гетероцикла, арила или гетероарила; и

каждый из R^e , R^f , R^g , R^h и R^i независимо представляет собой водород, $-C_{1-8}$ алкил, C_{1-8} алкокси- $-C_{1-8}$ алкил-, $-C_{2-8}$ алкенил, $-C_{2-8}$ алкинил, циклоалкил, гетероцикл, арил, арил- $-C_{1-8}$ алкил- или гетероарил.

3. Соединение по п. 1 или 2, где X_1 представляет собой $-O-$, $-S-$, $-NH-$ или $-CH_2-$.

4. Соединение по п. 3, где X_1 представляет собой $-CH_2-$.

5. Соединение по п. 1 или 2, где X_2 представляет собой $-O-$, $-S-$, $-CH_2-$ или $-NR^a$, R^a представляет собой H или $-C_{1-8}$ алкил (метил или этил).

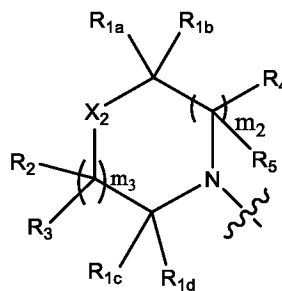
6. Соединение по п. 5, где X_2 представляет собой -O- или -NR^a-; R^a представляет собой водород или -C₁₋₈алкил (метил или этил).

7. Соединение по п. 1 или 2, где m_1 равно 0.

8. Соединение по п. 1 или 2, где m_2 равно 1; и m_3 равно 0 или 1.

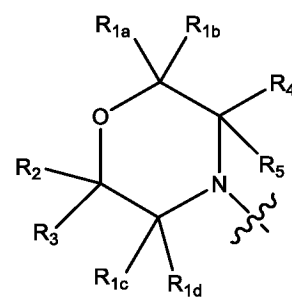
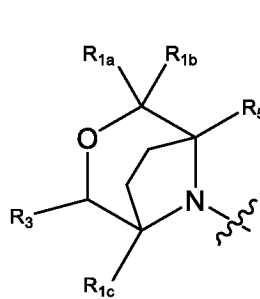
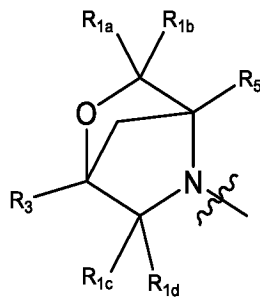
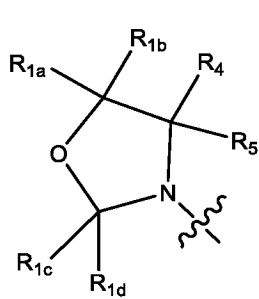
9. Соединение по п. 1 или 2, где каждый из R₂, R₃, R₄ и R₅ представляет собой водород, метил или этил, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂OC₂H₅, -CHF₂, -CH₂OCH(CH₃)₂, циклопропил или CF₃.

10. Соединение по п. 1 или 2, где R₄ и R₅ вместе с тем же атомом углерода, к которому они присоединены, образуют спиро 3-5-членное углеродное кольцо.

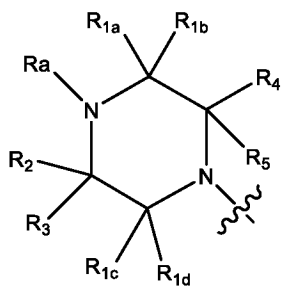


11. Соединение по п. 1 или 2, где

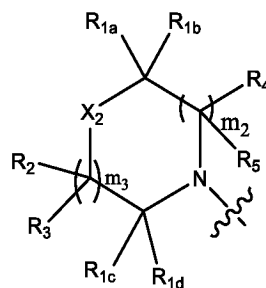
представляет собой



или

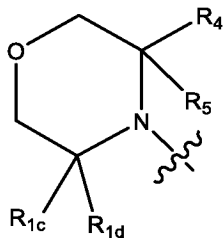


при этом R_{1a}, R_{1b}, R_{1c}, R_{1d}, R₂, R₃, R₄, R₅ и R^a определены как для формулы (I).



12. Соединение по п. 11, где

представляет собой

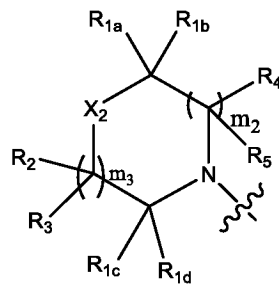


, где R_{1c} , R_{1d} , R_4 и R_5 независимо представляют собой водород или $-C_{1-8}$ алкил.

13. Соединение по п. 12, где R_{1c} и R_4 представляют собой водород, R_{1d} и R_5 независимо представляют собой водород или $-C_{1-8}$ алкил; предпочтительно, R_{1c} и R_4 представляют собой водород, R_{1d} и R_5 представляют собой метил.

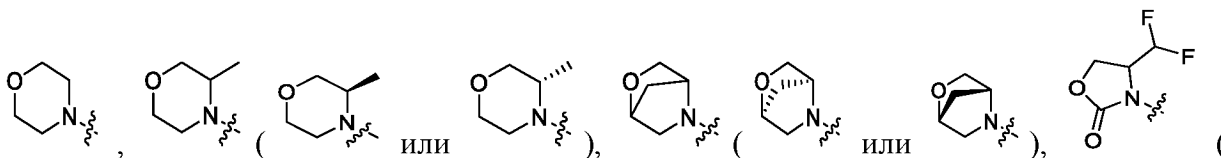
14. Соединение по п. 11, где каждый из R_{1a} , R_{1b} , R_{1c} , R_{1d} , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 и R^a независимо представляет собой водород, галоген, $-C_{1-8}$ алкил (такой как $-CH_3$ или $-C_2H_5$) или оксо, где указанный $-C_{1-8}$ алкил необязательно замещен по меньшей мере одним галогеном (например, 1-3 галогенами).

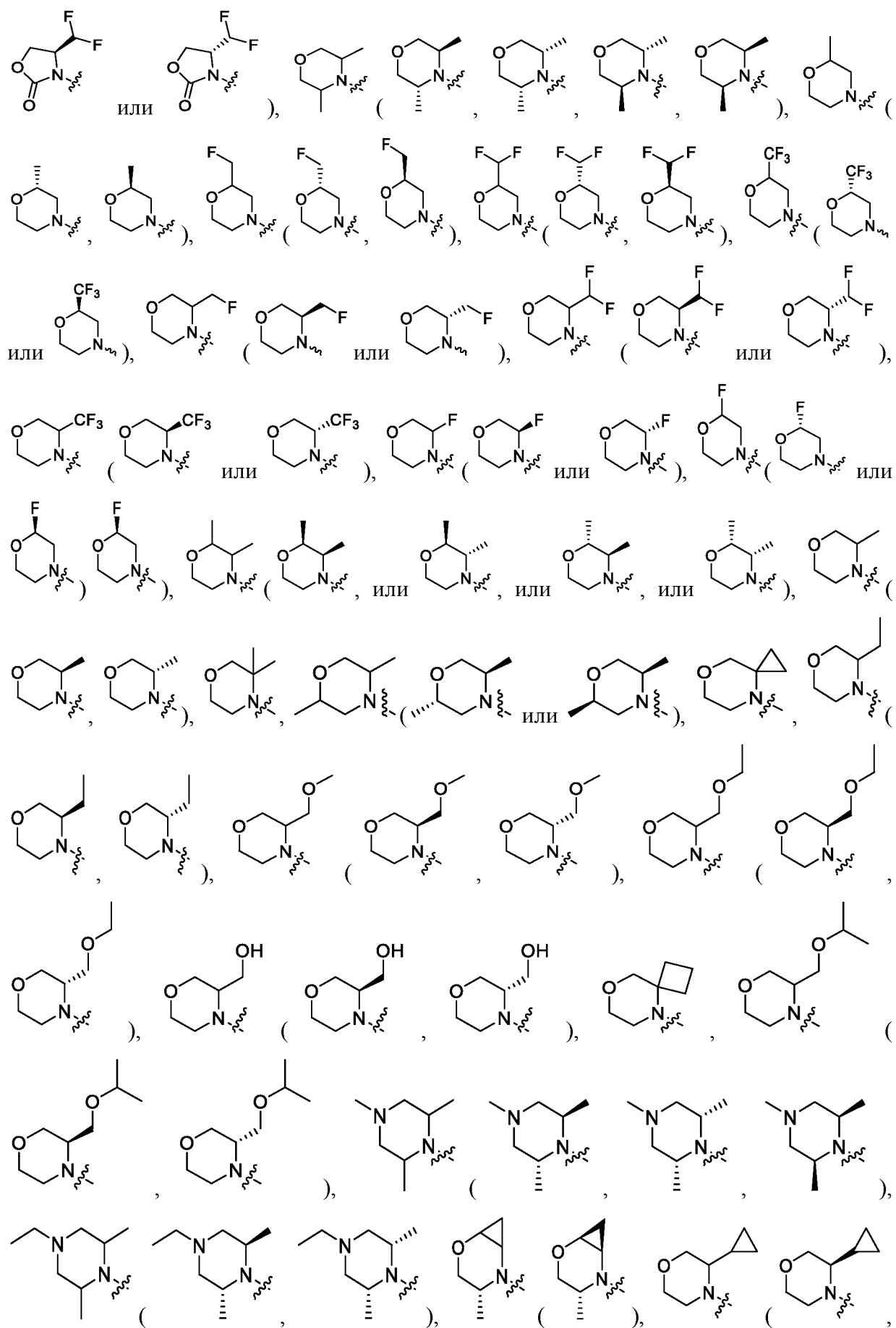
15. Соединение по п. 14, где R_5 представляет собой галоген, $-C_2H_5$, $-CH_3$, оксо, циклопропил, CHF_2 , $-CH_2F$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OC_2H_5$, $-CH_2OCH(CH_3)_2$; и R_4 представляет собой водород или $-CH_3$; или R_5 и R_4 вместе с присоединенным атомом углерода образуют 3-5-членное углеродное кольцо; или R_2 и R_4 вместе образуют мостик, содержащий один $-CH_2$ -фрагмент в мостике, и каждый из R_3 и R_5 представляет собой водород; или R_{1b} и R_4 вместе образуют 3-членное углеродное кольцо, и каждый из R_{1a} и R_5 представляет собой водород; или R_{1d} и R_4 вместе образуют мостик, содержащий два $-CH_2$ -фрагмента в мостике, и каждый из R_{1c} и R_5 представляет собой водород.

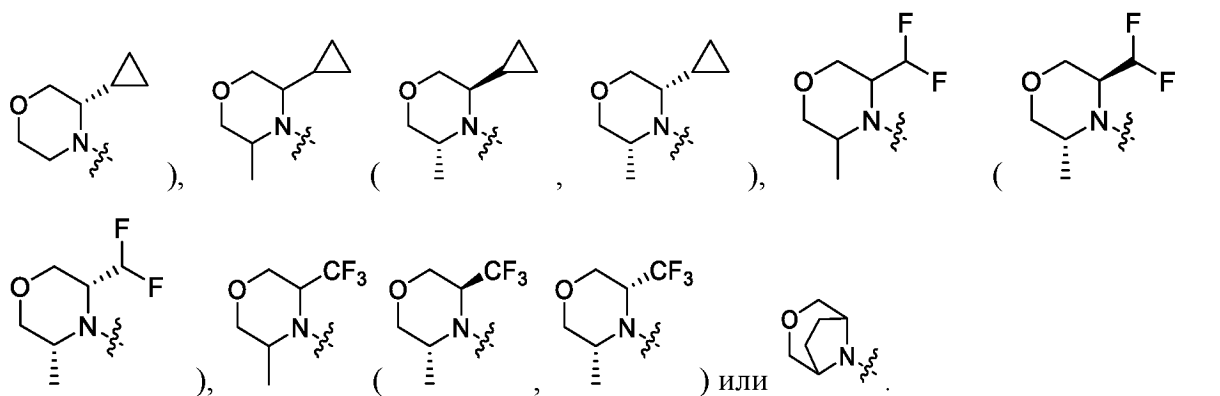


16. Соединение по п. 11 или 12, где

представляет собой



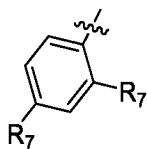




17. Соединение по п. 1 или 2, где



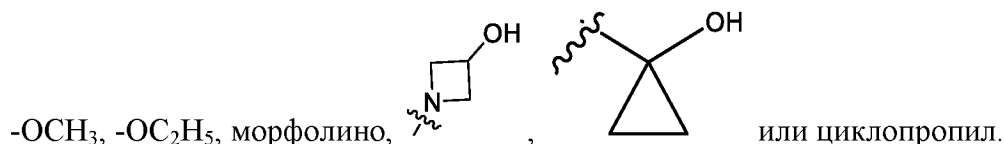
$(R_7)_{n_2}$ представляет собой R_7 или



18. Соединение по п. 17, где R_7 представляет собой галоген.

19. Соединение по п. 18, где R_7 представляет собой F.

20. Соединение по п. 1 или 2, где R_6 представляет собой водород, -CN, галоген, морфолин, $-\text{CONR}^a\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{COR}^b$, $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$, $-\text{OR}^a$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{C}_{3-5}$ циклоалкил, фенил или $-\text{C}_{1-8}$ алкил, указанный $-\text{C}_{1-8}$ алкил или $-\text{C}_{3-5}$ циклоалкил необязательно замещен по меньшей мере одним R^d ; каждый из R^a и R^b представляет собой водород, $-\text{C}_{3-6}$ циклоалкил или $-\text{C}_{1-8}$ алкил; R^d в каждом случае независимо представляет собой $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{CN}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{CH}_2\text{OH}$,



21. Соединение по п. 1 или 2, где R_6 представляет собой $-\text{CONR}^a\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{CO}-\text{R}^b$, $-\text{NR}^a-\text{SO}_2-\text{R}^b$ или $-\text{OR}^a$; каждый из R^a и R^b представляет собой водород, $-\text{C}_{3-6}$ циклоалкил, $-\text{C}_{1-8}$ алкил, 5- или 6-членный гетероциклил, арил или гетероарил; каждый из указанных $-\text{C}_{1-8}$ алкила, $-\text{C}_{3-6}$ циклоалкила, 5- или 6-членного гетероциклила, арила или гетероарила необязательно замещен 1-3 R^d ; или

R^a и R^b вместе с атомом (атомами), к которому они присоединены, образуют 3-8-членное кольцо, причем указанное кольцо содержит 0, 1 или 2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или необязательно окисленной серы в качестве кольцевого элемента(ов), причем указанное кольцо необязательно замещено 1-3 R^d ;

R^d в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, $-C_{1-8}$ алкил, $-C_{2-8}$ алкенил, $-C_{2-8}$ алкинил, $-C_{3-8}$ циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, оксо, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^e$, $-SR^a$, $-SO_2R^e$, $-SO_2NR^eR^f$, $-COR^e$, $-CO_2R^e$, $-CONR^eR^f$, $-C(=NR^e)NR^fR^g$, $-NR^eR^f$, $-NR^eCOR^f$, $-NR^eCONR^fR^g$, $-NR^eCO_2R^f$, $-NR^eSONR^fR^g$, $-NR^eSO_2NR^fR^g$ или $NR^eSO_2R^f$, каждый из указанных $-C_{1-8}$ алкила, $-C_{2-8}$ алкенила, $-C_{2-8}$ алкинила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из галогена, $-C_{1-8}$ алкила, $-OR^h$, $-NR^hR^i$, циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила; и

каждый из R^e , R^f , R^g , R^h и R^i независимо представляет собой водород, $-C_{1-8}$ алкил, C_{1-8} алкокси- $-C_{1-8}$ алкил-, $-C_{2-8}$ алкенил, $-C_{2-8}$ алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, арил- $-C_{1-8}$ алкил- или гетероарил.

22. Соединение по п. 21, где R_6 представляет собой $-CONR^aR^b$ или $-NR^aCO-R^b$, каждый из R^a и R^b представляет собой водород, $-C_{1-3}$ алкил, $-C_{3-6}$ циклоалкил, фенил, 5- или 6-членный гетероциклил (такой как азетидин, пирролидин, пиперидин, оксазолидин, изоксазолидин, оксазинан, морфолин, пиперазин, тетрагидропиран или тетрагидрофуран); указанный $-C_{1-3}$ алкил, $-C_{3-6}$ циклоалкил, фенил, 5- или 6-членный гетероциклил (такой как азетидин, пирролидин, пиперидин, оксазолидин, изоксазолидин, оксазинан, морфолин, пиперазин, тетрагидропиран или тетрагидрофуран) необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из галогена, $-C_{1-3}$ алкила, морфолина, OR^e или $-NR^eR^f$; R^e и R^f независимо представляют собой водород, галоген, $-C_{1-8}$ алкил или C_{1-8} алкокси- $-C_{1-8}$ алкил.

23. Соединение по п. 21, где R_6 представляет собой $-CONR^aR^b$, R^a и R^b вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное кольцо, причем указанное кольцо содержит 0, 1 или 2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или необязательно окисленной серы в качестве кольцевого элемента(ов), причем указанное кольцо необязательно замещено 1-3 R^d ; в каждом из случаев R^d независимо представляет собой галоген, $-C_{1-3}$ алкил или OR^e ; R^e независимо представляет собой водород, галоген или $-C_{1-8}$ алкил.

24. Соединение по п. 21, где R_6 представляет собой $-NH_2$, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$, $-CONHC_2H_5$, $-CON(CH_3)_2$, $-CONHCH_2CF_3$, $-CONHC_2H_4OCH_3$, $-CONHC_2H_4OC_2H_4OCH_3$, $-CONHCH(CH_3)_2$,




 , циклопропил, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$ или $-\text{OC}_2\text{H}_5$.

27. Соединение по п. 26, где R₁₂ представляет собой водород или -CH₃; R₁₃ представляет собой водород или -CH₃.

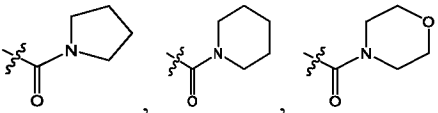
28. Соединение по п. 1 или 2, где

каждый из R_{10} и R_{11} независимо представляет собой водород, $-C_{1-8}$ алкил, $-C_{3-8}$ циклоалкил, $-C_{5-6}$ арил, 5-6-членный гетероарил или $-CONR^aR^b$, где каждый из указанных $-C_{1-8}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, $-C_{5-6}$ арила или 5-6-членного гетероарила необязательно замещен 1-3 R^d ;

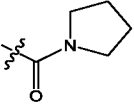
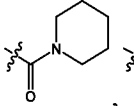
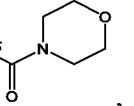
каждый из R^a и R^b независимо представляет собой водород или $-C_{1-8}$ алкил; или (R^a и R^b) вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное кольцо, причем указанное кольцо содержит 0 или 1 дополнительный атом кислорода; указанное кольцо необязательно замещено одним R^d ;

R^d в каждом случае независимо представляет собой $-C_{1-8}$ алкил, галоген, арил или $-OR^e$, где каждый R^e независимо представляет собой водород или $-C_{1-8}$ алкил, фенилэтил, бензил или фенил.

29. Соединение по п. 28, где R_{10} представляет собой водород; R_{11} представляет собой $-CONR^aR^b$, фенил, бензил, пиридинил или фурил, где каждый из указанных фенила, бензила, пиридинила или фурила необязательно замещен 1-3 R^d , выбранным из метила, метокси или галогена; каждый из R^a и R^b независимо представляет собой водород или метил, или (R^a и R^b) вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6-членное кольцо, причем указанное кольцо содержит 0 или 1 дополнительный атом кислорода.

30. Соединение по п. 29, где R_{10} представляет собой водород; и R_{11} представляет собой водород, метил, этил, 1-пропил, 2-пропил, 1-бутил, трет-бутил, 1-метилпропил, 1,1-диметилэтил, 1-пентил, 2-пентил, 3-пентил, 2-метил-2-бутил, 3-метил-2-бутил, 3-метил-1-бутил, 2-метил-1-бутил, 1-гексил, 2-гексил, 3-гексил, 2-метил-2-пентил, 3-метил-2-пентил, 4-метил-2-пентил, 3-метил-3-пентил, 2-метил-3-пентил, 2,3-диметил-2-бутил, 3,3-диметил-2-бутил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, винил, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH(CH_3)_2$, $-CH_2OC_2H_5$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-OH$, $-NH_2$, $-SH$, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$, $-CON(CH_3)_2$, , $-CH_2O-Ph$, $-CH_2-Ph$, $-CH_2O-CH_2-Ph$, фенил, 4-метил-фенил, 4-метокси-фенил, 4-F-фенил, бензил, пиридинил (4-пиридинил, 3-пиридинил или 2-пиридинил) или фурил (2-фурил или 3-фурил).

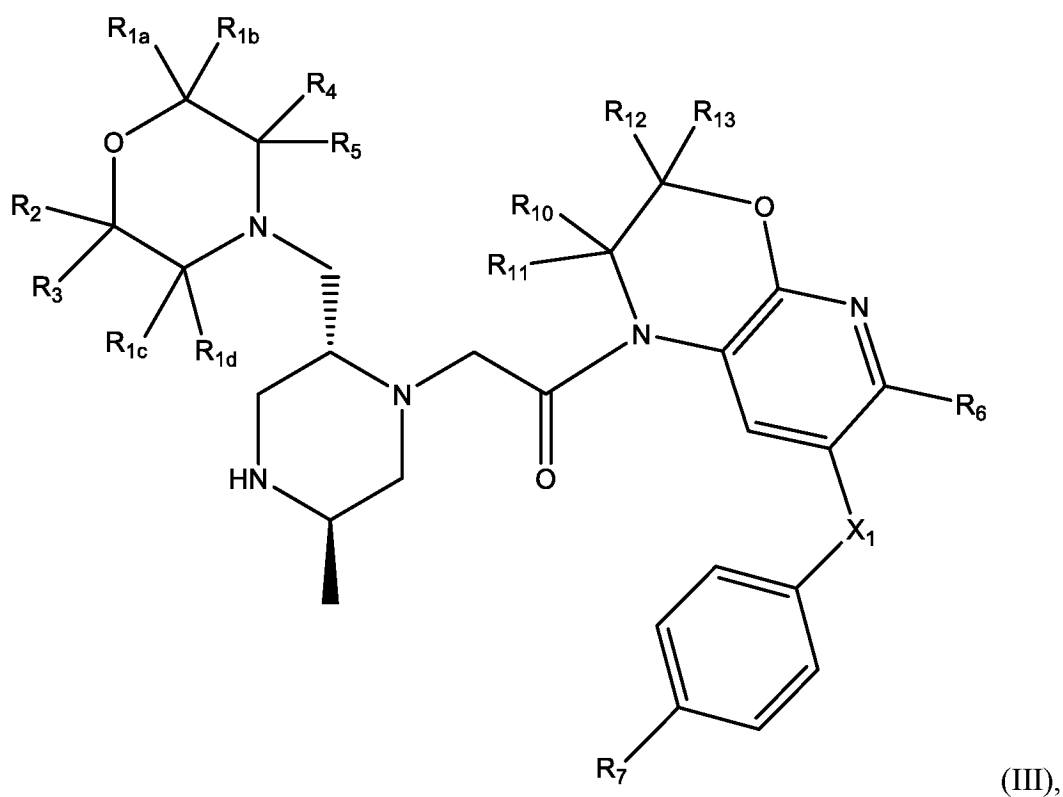
31. Соединение по п. 30, где R_{10} представляет собой водород; и R_{11} представляет собой водород, метил, этил, 2-пропил, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH(CH_3)_2$, $-CH_2OC_2H_5$, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, -

CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, , , , -CH₂O-Ph, -CH₂O-CH₂-Ph, фенил, 4-метилфенил, 4-метоксифенил, 4-F-фенил, бензил, 4-пиридилил, 3-пиридилил, 2-пиридилил, 2-фурил или 3-фурил.

32. Соединение по любому из пп. 1-31, где атом углерода, к которому присоединены R₁₀ и R₁₁, находится в (S)-конфигурации в случае, когда R₁₀ и R₁₁ разные.

33. Соединение по п. 1 или 2, где R₁₀ и R₁₁ вместе образуют 3-членное углеродное кольцо.

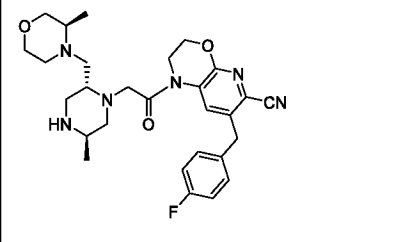
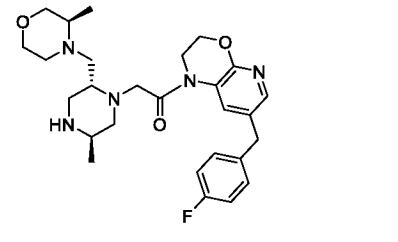
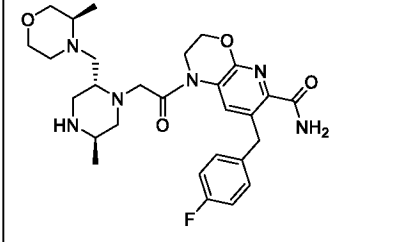
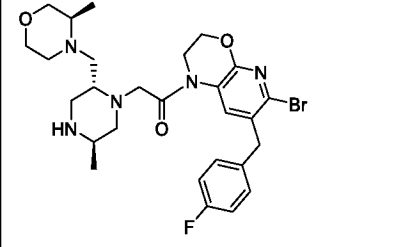
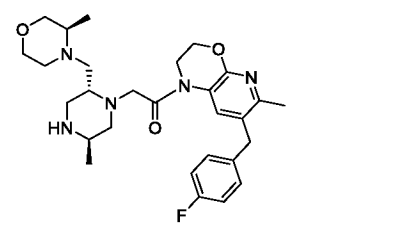
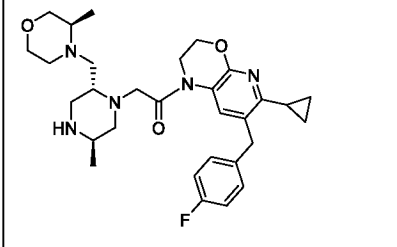
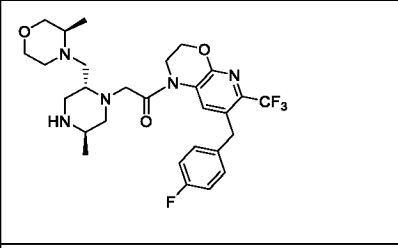
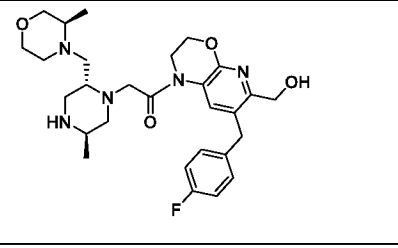
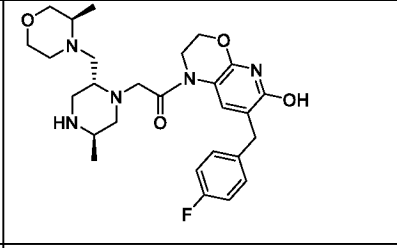
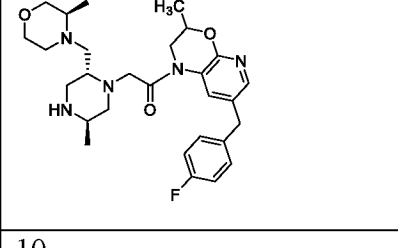
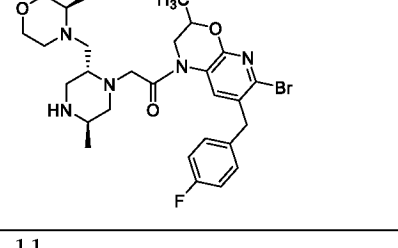
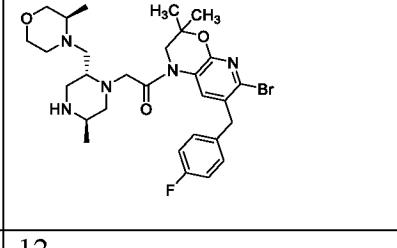
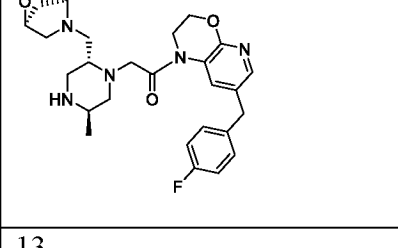
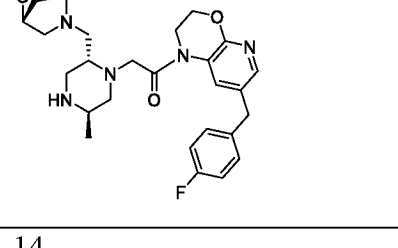
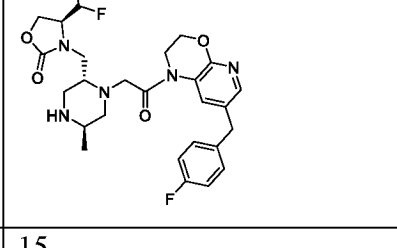
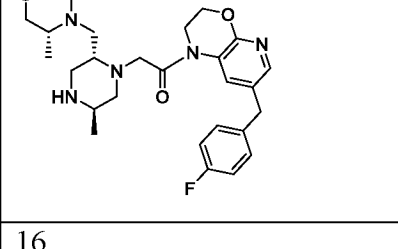
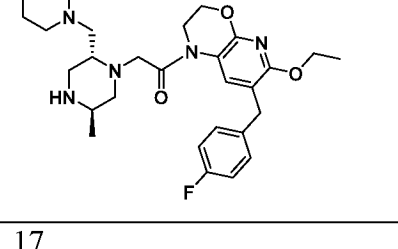
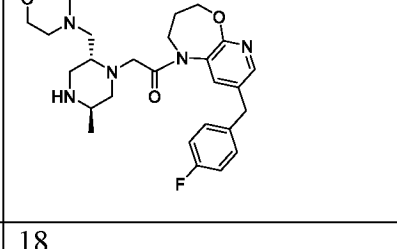
34. Соединение по п. 1 или 2, которое представляет собой

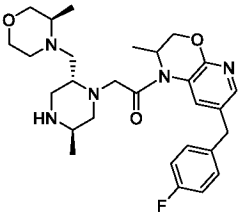
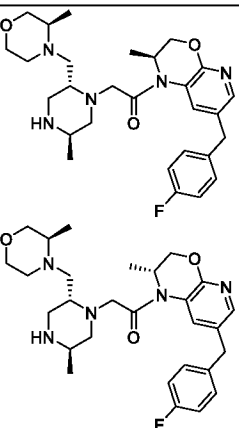
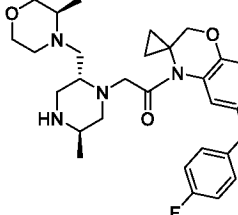
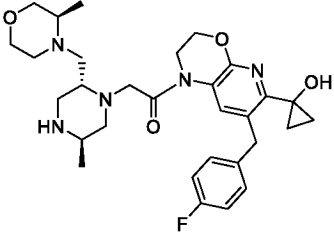
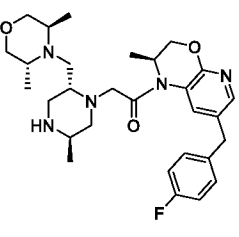
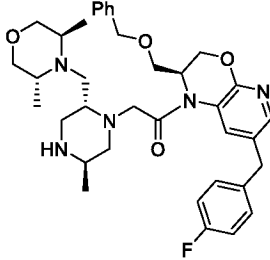
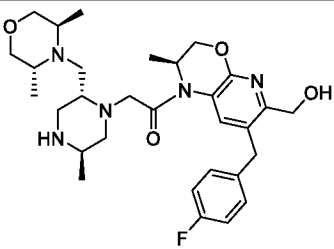
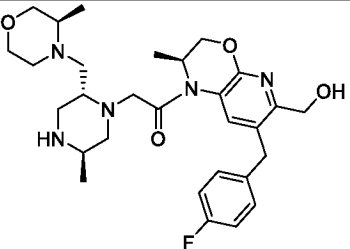
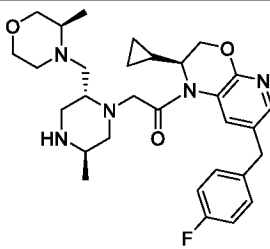
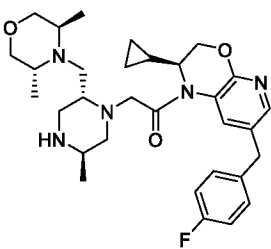
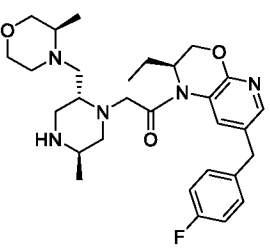
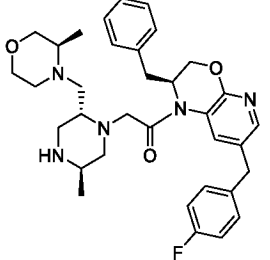
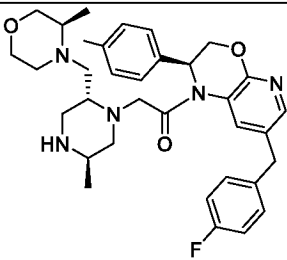
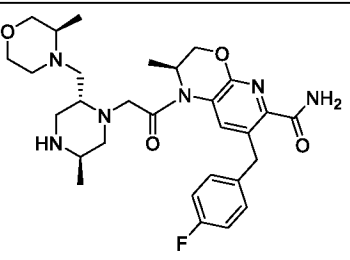
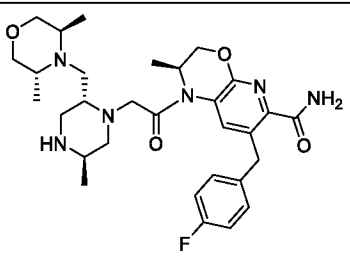


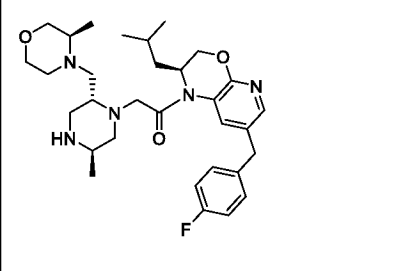
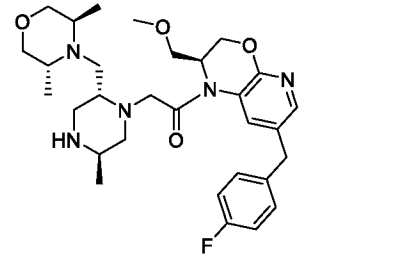
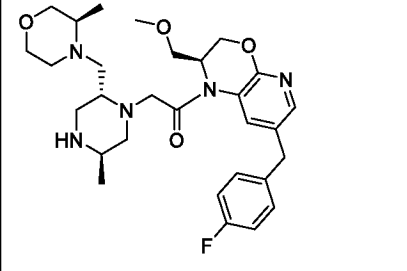
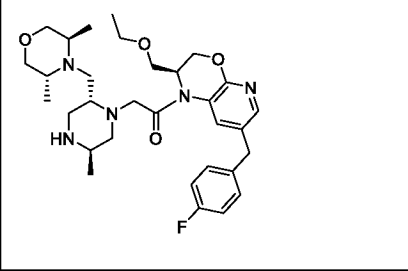
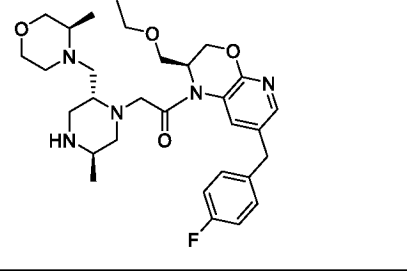
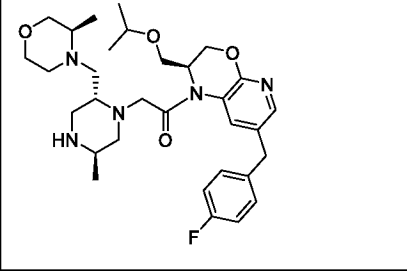
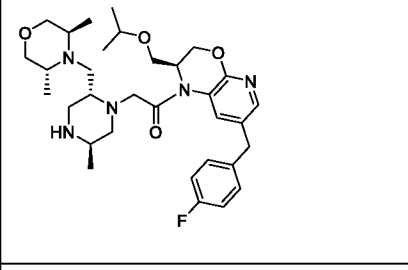
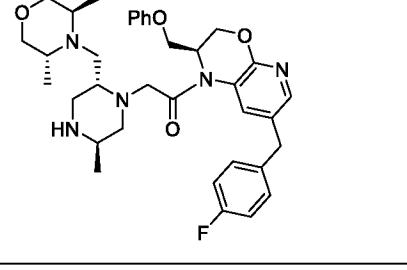
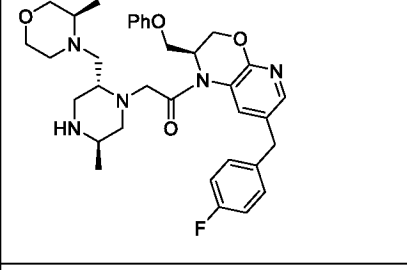
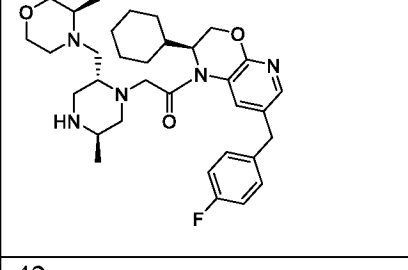
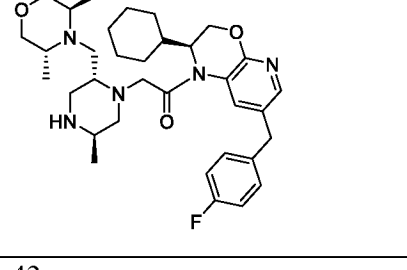
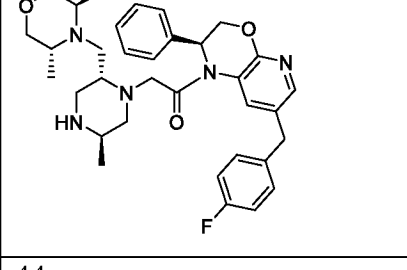
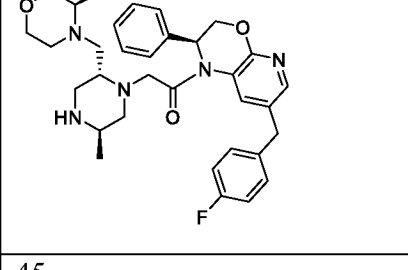
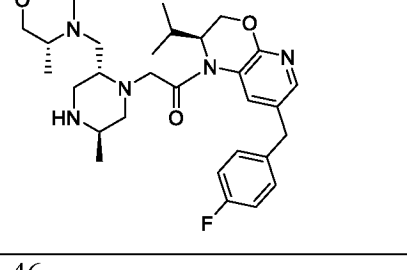
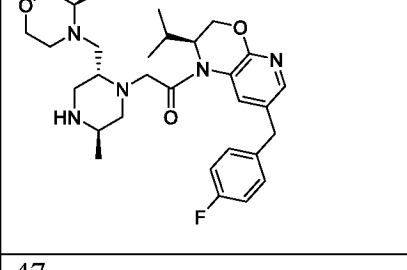
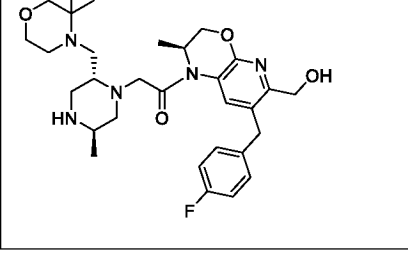
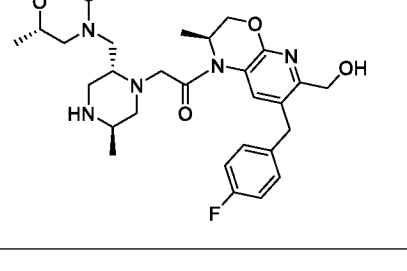
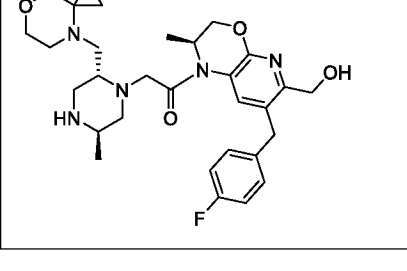
где R_{1a}, R_{1b}, R_{1c}, R_{1d}, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃ и X₁ определены как для формулы (II).

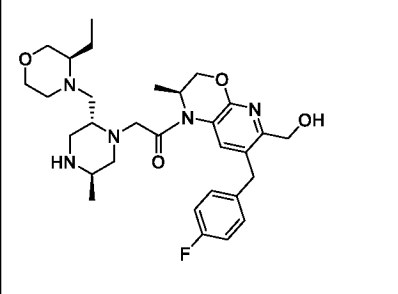
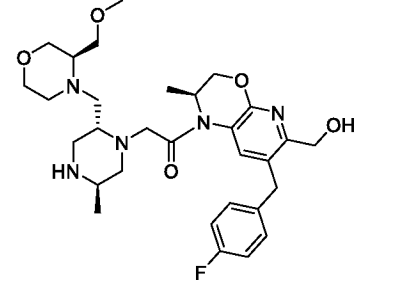
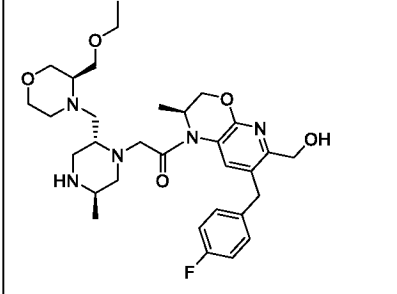
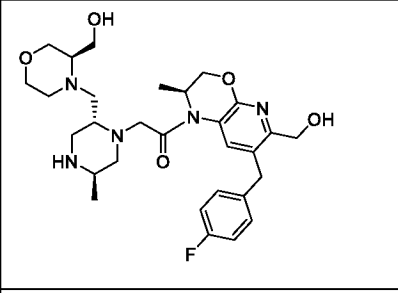
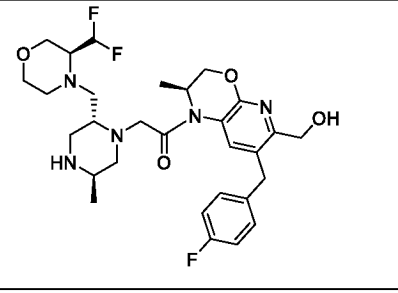
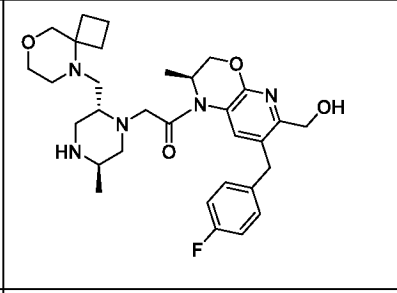
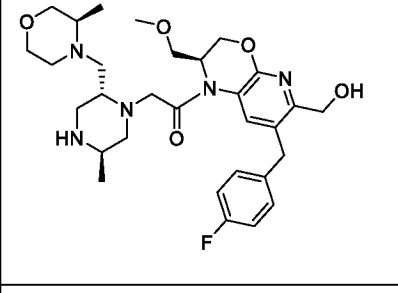
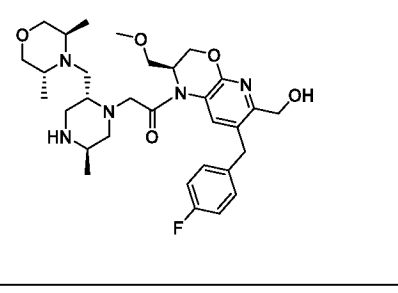
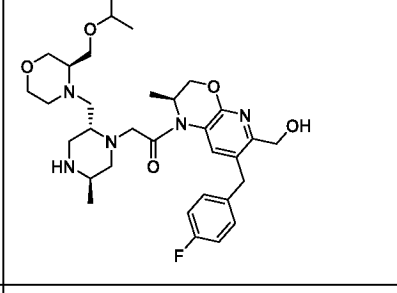
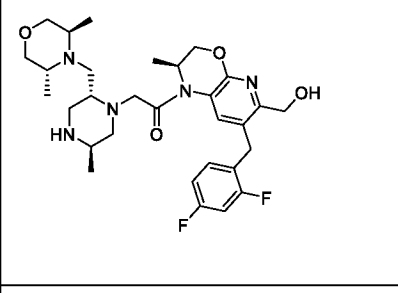
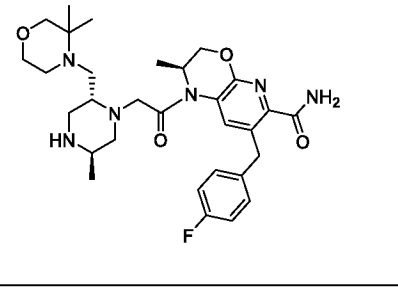
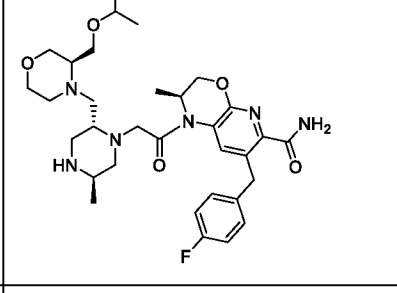
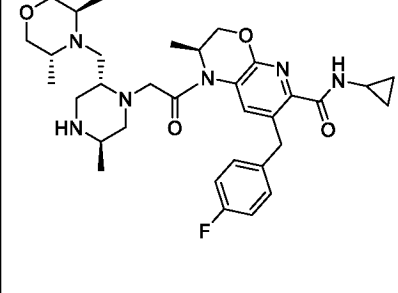
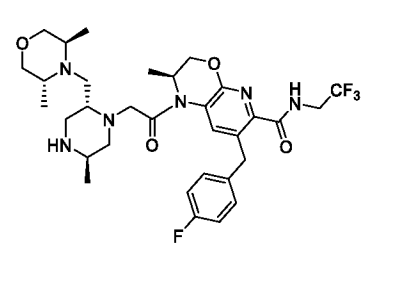
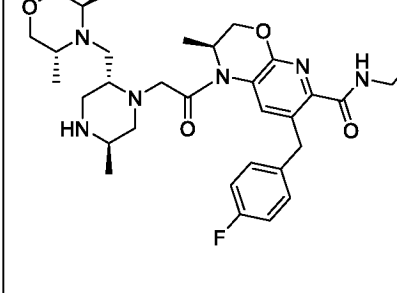
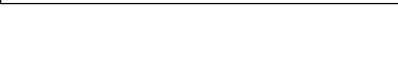
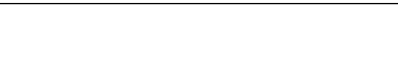
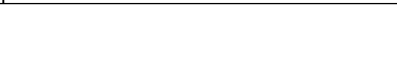
35. Соединение по п. 1 или 2, где каждый из R₁₄ и R₁₅ независимо выбран из водорода или -C₁₋₈алкила (метила или этила).

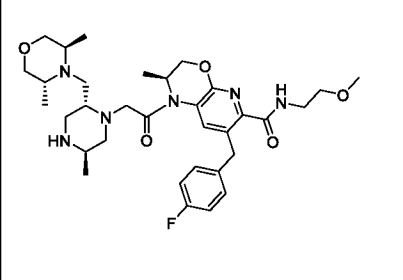
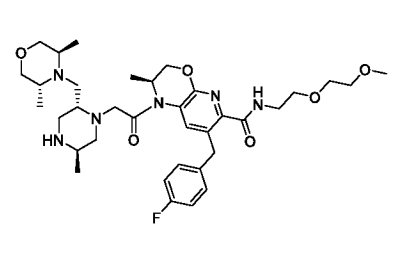
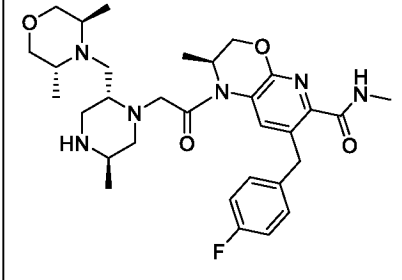
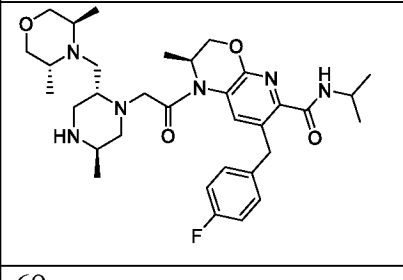
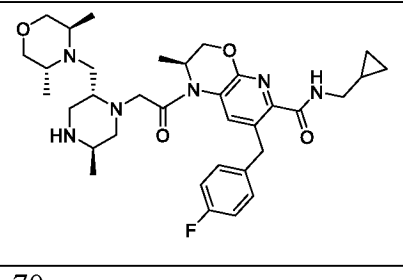
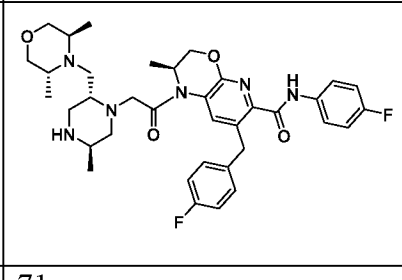
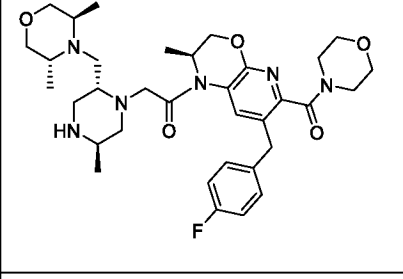
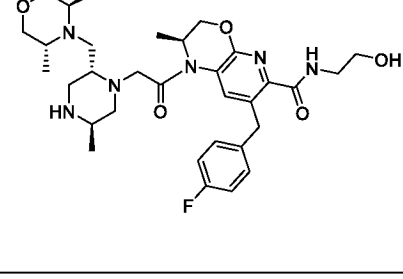
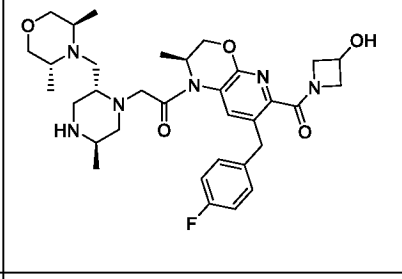
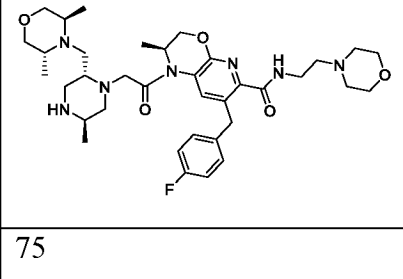
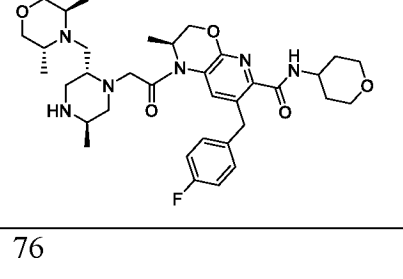
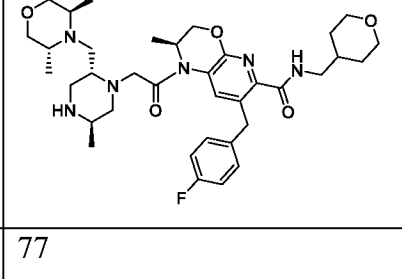
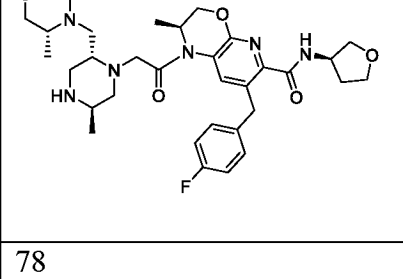
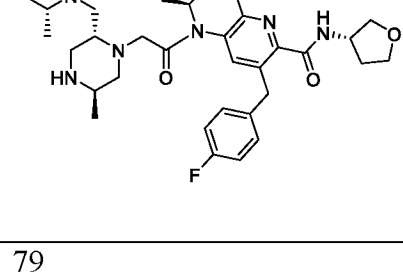
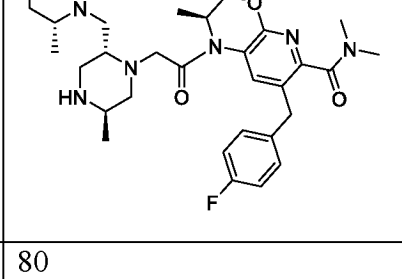
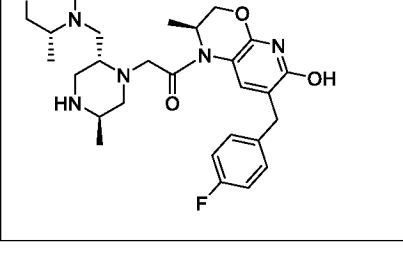
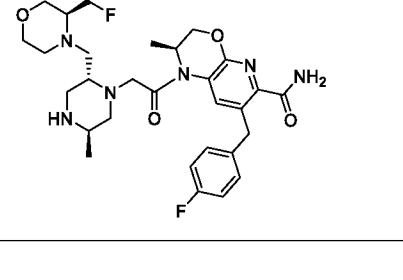
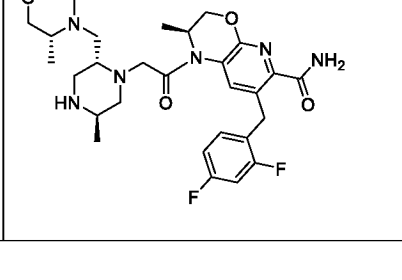
36. Соединение по п. 1, которое представляет собой

		
1	2	3
		
4	5	6
		
7	8	9
		
10	11	12
		
13	14	15
		
16	17	18

		
19	19A/19B	20
		
21	22	23
		
24	25	26
		
27	28	29
		
30	31	32

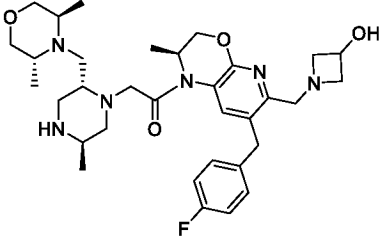
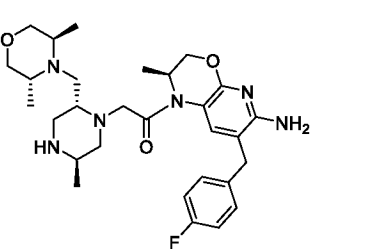
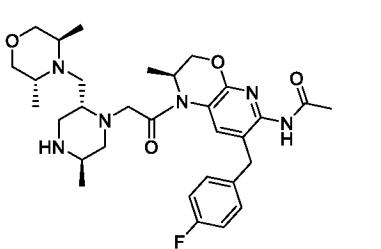
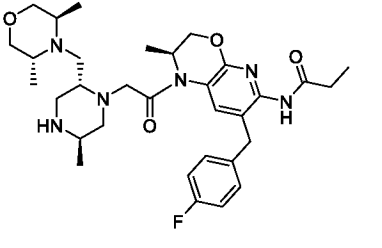
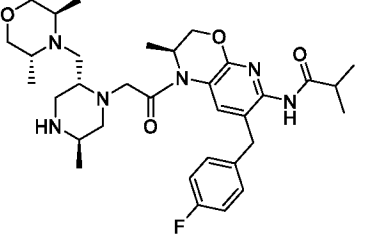
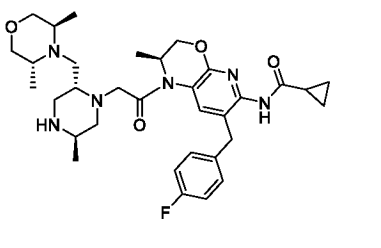
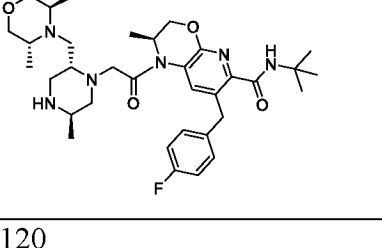
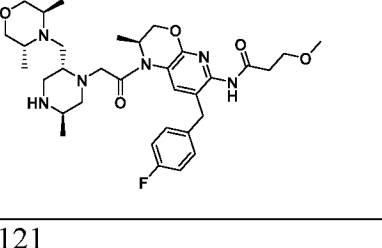
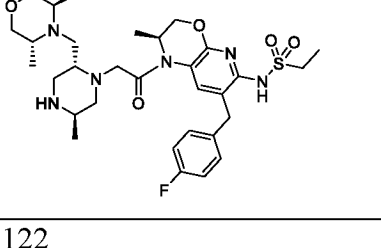
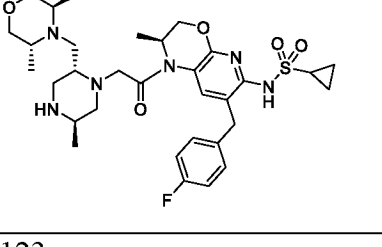
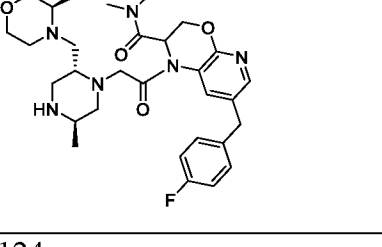
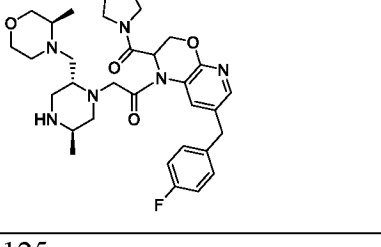
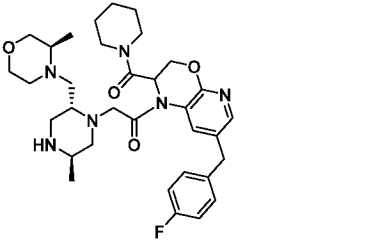
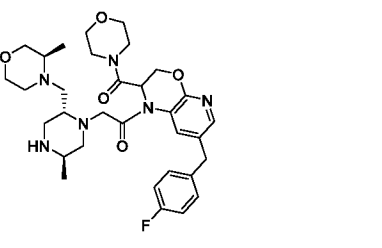
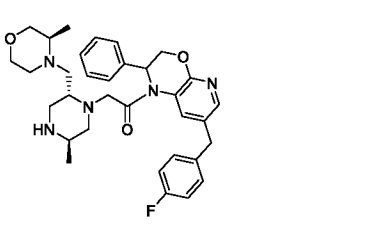
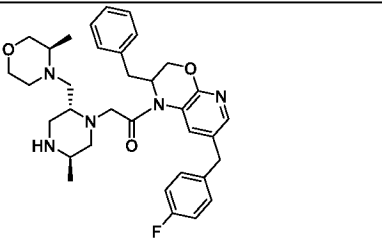
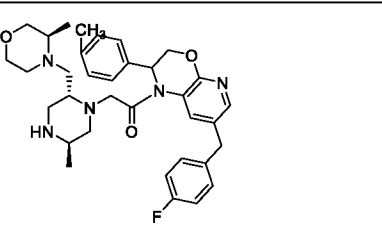
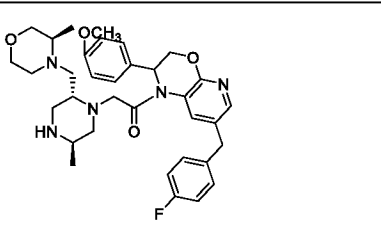
		
33	34	35
		
36	37	38
		
39	40	41
		
42	43	44
		
45	46	47
		

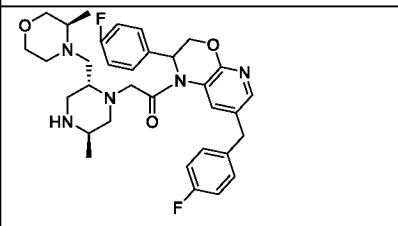
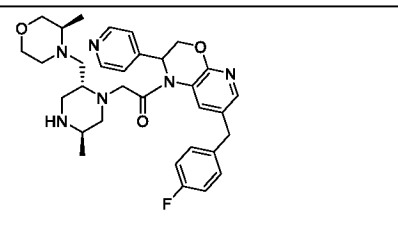
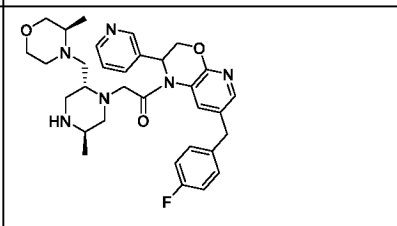
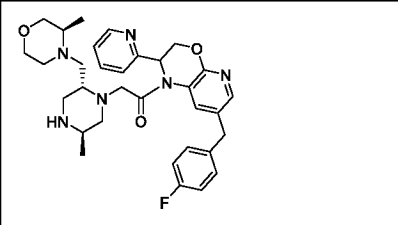
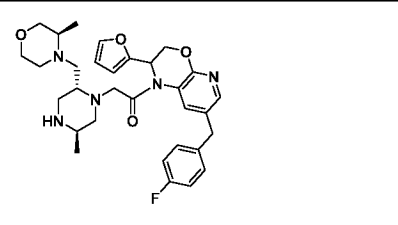
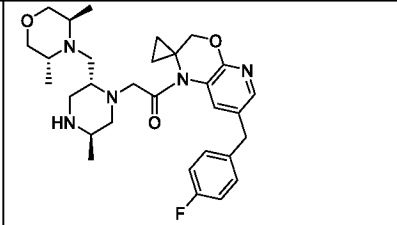
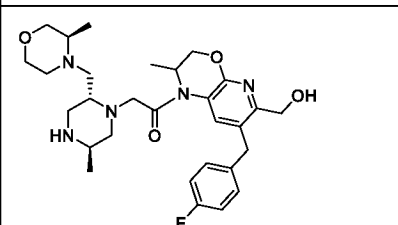
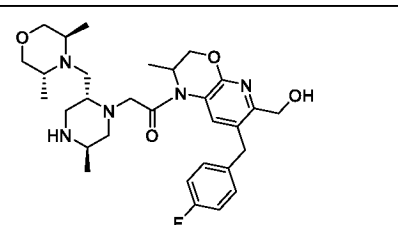
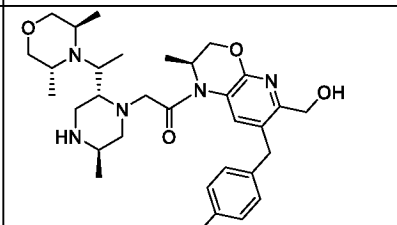
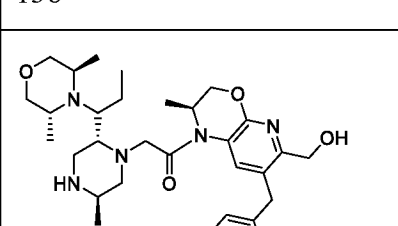
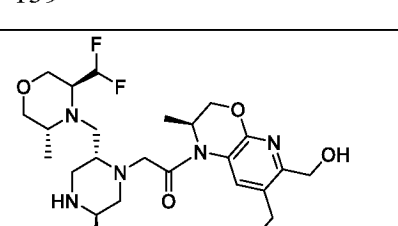
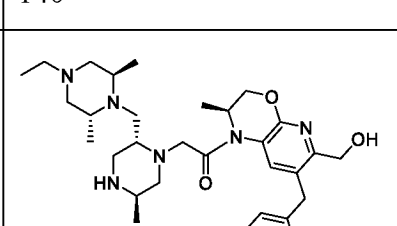
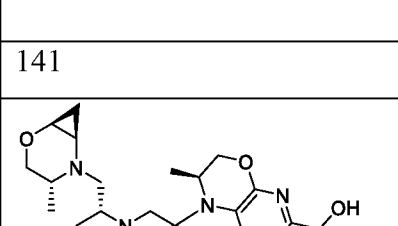
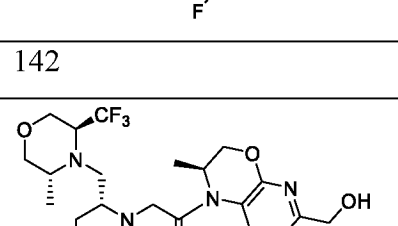
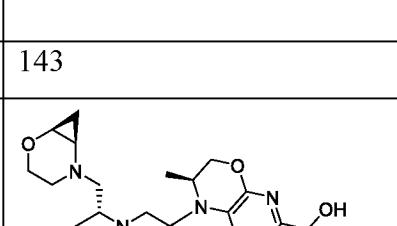
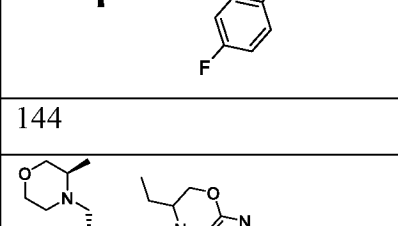
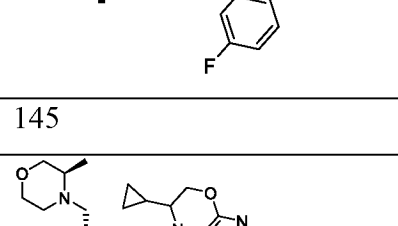
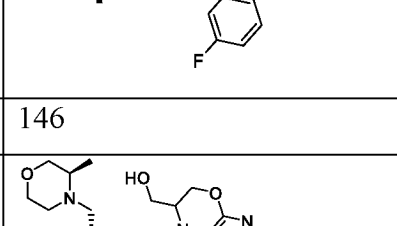
48	49	50
		
51	52	53
		
54	55	56
		
57	58	59
		
60	61	62
		
63	64	65
		

		
66	67	68
		
69	70	71
		
72	73	74
		
75	76	77
		
78	79	80
		

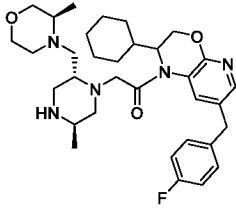
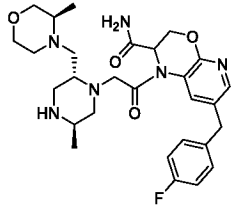
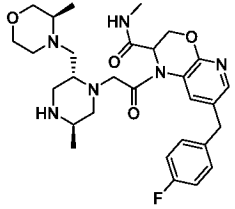
81	82	83
84A/84B	85	86
87	88	89
90	91A/91B	92

93	94	95
96	97	98
99	100	101
102	103	104
105	106	107
108	109	110

111	112	113
		
114	115	116
		
117	118	119
		
120	121	122
		
123	124	125
		
126	127	128
		

129	130	131
		
132	133	134
		
135	136	137
		
138	139	140
		
141	142	143
		
144	145	146
		

147	148	149
150	151	152
153	154	155
156	157	158
159	160	161
162	163	164
165	166	167

		
168	169	170

или его фармацевтически приемлемую соль, или его стереоизомер, таутомер или пролекарство.

37. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-36 или его фармацевтически приемлемую соль, или его стереоизомер, таутомер или пролекарство и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

38. Способ лечения заболевания, реагирующего на ингибирование cIAP, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения по любому из пп. 1-36, или его фармацевтически приемлемой соли, или стереоизомера, таутомера, или пролекарства.

39. Способ лечения рака, модулированного cIAP, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения по любому из пп. 1-36, или его фармацевтически приемлемой соли, или стереоизомера, таутомера или пролекарства.