



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2516435 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/4741 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
C07D 498/14 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2014.12.15
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.08.06
(86)	Europeisk søknadsnr	10800980.4
(86)	Europeisk innleveringsdag	2010.12.23
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2012.10.31
(30)	Prioritet	2009.12.23, GB, 0922589
(84)	Utpekte stater	AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO RS SE SI SK SM TR
(73)	Innehaver	Almac Discovery Limited, Almac House 20 Seagoe Industrial Estate, Craigavon BT63 5QD, GB-Storbritannia
(72)	Oppfinner	ZHANG, Lixin, Almac House 20 Seagoe Industrial Estate, Craigavon BT63 5QD Northern Ireland, GB-Storbritannia TREVITT, Graham, Peter, Almac House 20 Seagoe Industrial Estate, Craigavon BT63 5QD Northern Ireland, GB-Storbritannia MIEL, Hugues, Almac House 20 Seagoe Industrial Estate, Craigavon BT63 5QD Northern Ireland, GB-Storbritannia BURKAMP, Frank, Almac House 20 Seagoe Industrial Estate, Craigavon BT63 5QD Northern Ireland, GB-Storbritannia HARRISON, Timothy, Almac House 20 Seagoe Industrial Estate, Craigavon BT63 5QD Northern Ireland, GB-Storbritannia WILKINSON, Andrew, John, Almac House 20 Seagoe Industrial Estate, Craigavon BT63 5QD Northern Ireland, GB-Storbritannia FABRITIUS, Charles-Henry, Almac House 20 Seagoe Industrial Estate, Craigavon BT63 5QD Northern Ireland, GB-Storbritannia
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Inhibitorer av AKT aktivitet
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A1-2009/148916 WO-A2-2006/065601 WU Z ET AL: "Rapid assembly of diverse and potent allosteric Akt inhibitors", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, vol. 18, no. 6, 15 March 2008 (2008-03-15), pages 2211-2214, XP025695048, ISSN: 0960-894X, DOI: DOI:10.1016/J.BMCL.2007.10.023 [retrieved on 2007-10-17]

Beskrivelse

[0001] Foreliggende oppfinnelse angår forbindelser som er anvendelige som inhibitorer av aktiviteten til én eller flere isoformerer av serin / treonin kinase, AKT.

5 Foreliggende oppfinnelse angår også farmasøytiske preparater omfattende disse forbindelser og til disse forbindelser for anvendelse ved behandling av kreft.

BAKGRUNN TIL OPPFINNELSEN

10 **[0002]** AKT proteinfamilien også kjent som proteinkinaser B (PKB), er kjent for å medvirke i en rekke biologiske prosesser omfattende celleproliferasjon, differensiering, apoptose, tumorigenese, så vel som glykogensyntese og glukoseopptak. Disse enzymer er medlemmer av serin/treonin-spesifikk proteinkinase familien.

15 **[0003]** PKB / AKT banen er identifisert som en viktig regulator av celleoverlevelse signalisering og apoptose i celler. Signalisering er antatt å forekomme gjennom et område av vekstfaktorreseptorer omfattende blodplateavledet vekstfaktor, insulin vekstfaktor og nerve vekstfaktor, hvilket resulterer i aktivering av fosfatidylinositol 3-OH kinase (PI-3K). Dette aktiveringen fører deretter til dannelsen av fosfatidylinositol (3,4,5) trifosfat (PIP3). Aktivert PIP3 binder til og videre fosforylerer enzymet PDK-1, hovedaktivatoren til AKT, gjennom dens pleckstrin homologi domene. Aktivert PDK-1
20 er ansvarlig for en fosforyleringshendelse ved Thr308 til AKT, som fremkaller en konformasjonell forandring som letter videre fosforylering av AKT ved Ser 473 av PDK-2.

25 **[0004]** PDK-1 fosforylering av nedstrømskinaser er ikke unike for AKT, som det har vært angitt å aktivere p70 S6 kinase og proteinkinase C.

30 **[0005]** Aktivering av AKT påvirker multiple hendelser innen cellen omfattende hemning av apoptose, progresjonen av cellecyklusen, cellulær overlevelse, metabolisme, angiogenese og hormon resistens.

[0006] For tiden er tre familiemedlemmer av AKT identifisert, AKT 1, AKT 2 og AKT 3 (også kjent som PKB α , PKB β og PKB γ). Familiemedlemmene har felles 80%
35 aminosyresekvenshomologi og alle beholder lignende regional struktur. De har en C-terminal pleckstrin homologi (PH) domene, en katalytisk domene, en kort alfa helisk linkerregion og en karboksyl terminal domene. PH domenen tillater binding av

proteiner til cellemembranen gjennom en fosfolipidinteraksjon. Det katalytiske domenet til AKT familiemedlemmer inneholder to residier som er essensielle for kinase aktivering, dvs. Thr308 og Ser 473. Videre kan AKT fosforylere hvilket som helst protein inneholdende RXRXXS/T-B motiv hvor X representerer hvilken som helst aminosyre og B representerer bulkede hydrofob residier.

[0007] Ved å se til den cellulære funksjonen til AKT, er hyper aktivering av AKT bundet til hemning av cellulær apoptose på grunn av fosforylering og negativ regulering av "forkhead" familien av transkripsjonsfaktorer som regulerer forskjellige gener ansvarlige for fremkalling av dødsprosesser omfattende FKHR, FKHL1 og AFX. Omvendt er AKT rapportert å opp-regulere gener som er kjent for å være anti-apoptotiske omfattende IKK og CREB. Det er denne blandingen av positiv og negativ regulering som fremhever betydningen av AKT for regulering av apoptose. AKT fremmer uønsket celleoverlevelse gjennom dens' fosforylering av mange nøkkel apoptotiske proteiner omfattende Bad og Pro-kaspase 9, således gjøre dem inaktive og forhindre signalisering gjennom denne banen. AKT aktiverer og hemmer multiple mekanismer som har en vesentlig rolle i progresjonen av cellecyklusen, som til slutt fører til celleproliferasjon. Den best karakteriserte cellecyklus regulator og tumor suppressor proteiner p53 kan være dysregulert via AKT fosforylering og aktivering av hoved p53 negativ regulator MDM2 . Fosforylert MDM2 translokerer til kjernen hvor det forhindrer p53 transkripsjon. Hemning av p53 tillater avvikende proliferasjon av cellen og progresjon mot en godartet tilstand.

[0008] På lignende måte, kan AKT også fosforylere p27kip1 og p21; to hoved inhibitorer av cellecyklus progresjon, hvilket fører til tap av funksjon, hvilket resulterer i ukontrollert cellecyklus progresjon og for høy proliferasjon.

[0009] AKT aktivering forårsaker en økning i rate av glykolyse ved økning av raten av glukose metabolisme. Det har også vært angitt at aktivert AKT stimulerer transporten av aminosyrer og understøtter mTOR avhengige økninger i protein translasjon. Proangiogene faktorer så som vaskulær endotel-vekstfaktor (VEGF), er rapportert å aktivere AKT, hvilket til slutt resulterer i hemning av endotel-apoptose, så vel som aktiverende endotel-nitrogenoksid syntase (eNOS). Summen av resultatet av dette er rask neo-vaskulærisasjon og cellemigrering. Hypoksi drevet angiogenese, primært mediert av hypoksi induserbar faktor (HIF 1α) kan føre til induksjon av multiple proteiner omfattende VEGF. Øket aktivert AKT er rapportert for å øke HIF-1α (alfa)ekspresjonen hvilket fører til en økning i angiogenese

uavhengig av en hypoksisk omgivelse. Nyere data har vist at HIF-1 α aktivitet i invasiv brystkreft er i samsvar med øket aktivert AKT-1 fosforylering.

5 **[0010]** Østrogenreseptor (IS) og androgenreseptor (AR) inhibitorer utformet til å hemme celledisignalisering og fremkalle apoptose, er vitale verktøy i kreftterapi. Forekomst av resistens mot disse medikamenter oppstår raskt i kreft omfattende prostata, bryst og eggstokk. AKT er rapportert å fosforylere androgenreseptorer, hvilket fører til hemning av AR aktivitet og blokkade av normal apoptotisk signalisering i prostatakreft fremkalt av androgener.

10

[0011] På lignende måte, fører aktivering av AKT til fosforylering av ER α (alfa)hvilket resulterer i en hemning av tamoxifen mediert apoptose eller tumor regresjon, koblet med dannelsen av en østrogen uavhengig signaliseringsbane. Aktivert AKT-2 er identifisert som en promotor av ER α transkripsjon i nærvær eller 15 fravær av østrogen økende rate av proliferasjon av brystkreftceller.

20

[0012] Hyper-aktivert AKT er rapportert i et område av kreft sammenlignet med normalt vev omfattende bryst, lunge, prostata, gastrisk, eggstokk, bukspyttkjertel, thyroid, glioblastoma og haemologisk kreft. Fosforylering av AKT har også vært forbundet med kliniske karakteristika omfattende øket stadie og grad av tumor og øket dårlig prognose. Aktivering av AKT kan oppstå fra flere forskjellige genetiske mutasjoner i AKT/ PI-3K banen.

25

[0013] Somatiske mutasjoner i PI-3KCA genet er bredt angitt i en rekke tumorer omfattende bryst, prostata og hode og hals. Et stort antall av disse mutasjoner vil øke kopitallet av genet hvilket fører til en økning i PI-3K aktivitet. En nyere studie har identifisert en PI-3K mutasjon som selektivt fosforylerer AKT i kolonkreft som resulterer i økt celleproliferasjon og invasjon.

30

[0014] Hvilken som helst mutasjon som øker aktiviteten til PI-3K banen vil til slutt resultere i en øket aktivering av AKT. Genamplifikasjoner er vanlige forekomster i kreft. Amplifikasjoner av AKT-2 er rapportert i eggstokk-, pankreatisk, bryst og hode og hals platecelle karsinom. Ingen amplifikasjoner eller mutasjoner i AKT-3 er rapportert hittil selv om delesjonsmutasjoner hvilket fører til hyperaktivering og 35 amplifiseringsmutasjoner er rapportert forbundet med AKT-1. En mutasjon; E17K, resulterer i patologisk lokalisering av AKT-1 til cellemembranen, som fremkaller dens

aktivering og hvilket resulterer i ned-strøms signalisering og cellulær transformasjon. *In vivo*, er denne mutasjonen vist å fremkalle leukemi hos mus.

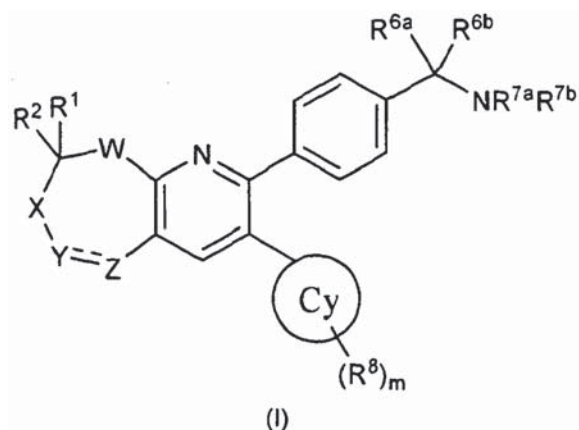
5 **[0015]** Fosfatase og tensin homolog deletert på kromosom 10 (PTEN) er et tumor suppressorgen kjent for å negativt regulere AKT funksjonen. I kreft, resulterer tap av PTEN funksjonen i konstitutiv fosforylering av AKT og andre ned-strøms effektorer av PI-3K banen. Tap av PTEN, på grunn av delesjonsmutasjoner eller promoter metylering, er rapportert i flere forskjellige krefttyper omfattende glioblastoma, endometrial, lunge, bryst, prostata og tyroid. Dette tap er vanlig forbundet med
10 hyperaktivering av AKT. Nyere undersøkelser har vist at tap av heterosygiositet (LOH) ved PTEN genet ble direkte samsvart for å øke AKT aktivering og kjemoresistens i gastriske karsinomer og redusert progesteronreseptor ekspresjon i brystkarsinomer.

[0016] AKT aktivering blir vanlig initiert på celleoverflaten gjennom en
15 signaliseringshendelse ved en reseptor, vanligvis én av tyrosinkinasefamilien. To tyrosinkinasereseptorer vanlig amplifisert eller overuttrykt i kreft er HER2 og EGFR. I HER2 er over-uttrykkende tumorer ofte en hyper-aktivering av AKT, dette er rapportert i eggstokk-, mage og blærekreft. Tilsvarende i EGFR over-uttrykkende tumorer, spesielt de med EGFRvIII aktiverende mutasjon, er selektiv aktivering av
20 AKT rapportert i et område av kreft omfattende ikke-småcellet lungekreft, bryst, eggstokk- og mest vanlig høy grad gliomer.

[0017] Eksempler på AKT inhibitorer er gitt i WO 2008/070134, WO 2008/070016 og WO 2008/070041. Disse dokumenter gir spesifikke naftyridinforbindelser kondensert
25 til en femleddet heterocyklisk gruppe. Andre inhibitorer av AKT kan finnes i, for eksempel WO 2009/148887 og WO 2009/148916.

OPPSUMMERING AV OPPFINNELSEN

30 **[0018]** I et først aspekt tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en forbindelse med formel (I):



hvor:

R^1 og R^2 er hver uavhengig valgt fra hydrogen, aryl, C1-C10 alkyl, CN, CHO, CO₂H, CONH₂, CONHR³, CONR^{3a}R^{3b}, COR³, CO₂R³, NH₂, NHR³, NR^{3a}R^{3b}, NHCOR³, NHSO₂R³, NR^{3a}COR^{3b}, NR^{3a}SO₂R^{3b}, OH, OR³, SH, SR³, SOR³, SO₂R³, SO₂NHR³, SO₂NR^{3a}R^{3b}, F, Cl, Br og I, hvor hver R³, R^{3a} og R^{3b} er uavhengig valgt fra C1-C10 alkyl, omfattende hvor R^{3a} og R^{3b} er bundet til hverandre for å danne en heterocyklisk gruppe som omfatter nitrogenet som de er bundet til.

[0019] Hvor separate R^1 og R^2 kan være bundet til hverandre for å danne en eventuelt substituert og eventuelt mettet heterocyklisk gruppe eller karbocykel som omfatter C atom som de er bundet til; eller R^1 og R^2 sammen er okso eller eventuelt C1-C10 alkyl O-substituert oksim;

W er O, S, SO, SO₂, NR' eller CR^aR^b hvor R' er enten hydrogen eller C1-C10 alkyl og hvor R^a og R^b er hver uavhengig valgt fra medlemmer av gruppen hvorfra R^1 og R^2 er valgt ovenfor;

X er enten fraværende eller er CR⁴R⁵ hvor R⁴ og R⁵ er hver uavhengig valgt fra medlemmer av gruppen hvorfra R^1 og R^2 er valgt ovenfor;

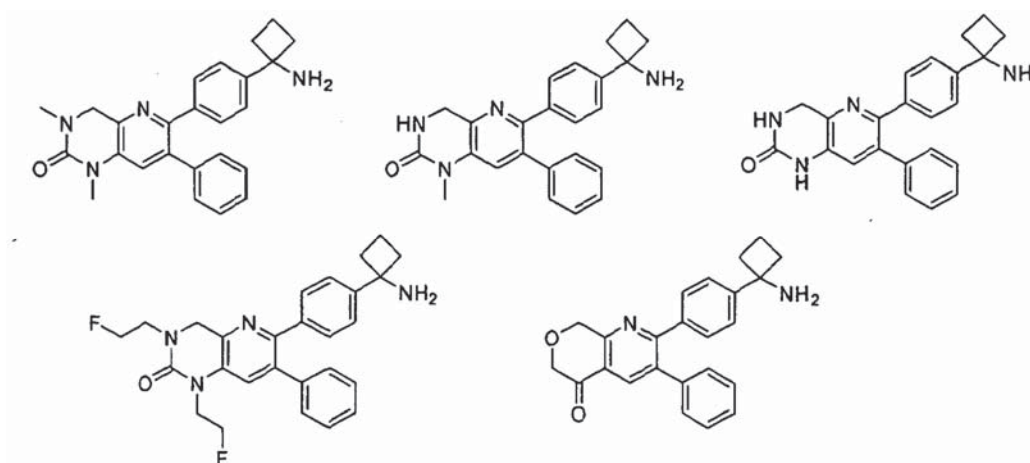
Y og Z er uavhengig enten substituert eller usubstituert nitrogen eller karbon og hvor karbon er substituert med substituent uavhengig valgt fra medlemmer av gruppen hvorfra R^1 og R^2 er valgt ovenfor eller når nitrogen da er substituenten valgt fra aryl, C1-C10 alkyl, SO₂R³, CONHR³, CONR^{3a}R^{3b}, COR³ og CO₂R³ hvor R³, R^{3a} og R^{3b} er som definert ovenfor eller hvor Y og Z sammen danner en eventuelt substituert heterocyklisk eller karbocyklisk gruppe eller hvor Y er SO₂;

R^{7a} og R^{7b} er uavhengig valgt fra H og alkyl, omfattende hvor R^{7a} og R^{7b} er bundet til hverandre for å danne en heterocyklisk gruppe som omfatter nitrogenet som de er bundet til; og

R^{6a} og R^{6b} er uavhengig valgt fra: H, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkenyl og (C₁-C₆)alkynyl, hvor nevnte alkyl eventuelt er substituert med opptil tre substituent valgt fra: OH og

- halogen; eller R^{6a} og R^{6b} kan sammen danne en monocyklisk eller bicyklisk karbo- eller heterocyklisk gruppe med 3-7 elementer i hver ring, nevnte heterocyklisk gruppe som har ett eller flere heteroatomer valgt fra N, O og S og nevnte karbo- eller heterocyklisk gruppe eventuelt er substituert med én eller flere substituenten valgt fra: (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_6) cykloalkyl, (C_1-C_6) alkoksy, CO_2H , halogen, OH, CN og $NR^{3a}R^{3b}$, nevnte alkyl, cykloalkyl og alkoksy eventuelt er substituert med én eller flere substituenten valgt fra halogen, CN, OH og $NR^{3a}R^{3b}$; og ring Cy er valgt fra $(C_3$ til $C_8)$ cykloalkyl, alkylcykloalkyl, heterocykloalkyl, heteroaryl og aryl, hvor m er 0, 1, 2, 3, 4 eller 5 og hver R^8 er uavhengig valgt fra alkyl, CN, CHO, CO_2H , $CONH_2$, $CONHR^9$, $CONHR^{9a}R^{9b}$, COR^9 , CO_2R^9 , NH_2 , NHR^9 , $NR^{9a}R^{9b}$, $NHCOR^9$, $NHSO_2R^9$, $NR^{9a}COR^{9b}$, $NR^{9a}SO_2R^{9b}$, OH, OR^9 , SH, SR^9 , F, Cl, Br og I, hvor hver R^9 , R^{9a} og R^{9b} er uavhengig valgt fra alkyl, omfattende hvor R^{9a} og R^{9b} danner en heterocyklisk gruppe som omfatter nitrogenet som de er bundet til eller Cy kan være jod;
- og farmasøytisk akseptable salter, stereoisomerer og tautomerer derav.

[0020] Et aspekt ifølge oppfinnelsen tilveiebringer også forbindelser valgt fra de følgende gruppe med strukturer:



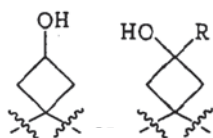
- og farmasøytisk akseptable salter, stereoisomerer og tautomerer derav.

[0021] I foretrukne utførelsesformer er X fraværende. I foretrukne utførelsesformer R^{6a} og R^{6b} sammen danner



- dvs de fortrinnsvis danner cyklobutan. I ytterligere foretrukne utførelsesformer er gruppen bundet til fenylingen i struktur I 1-aminocyklobutyl.

[0022] I foretrukne utførelsesformer danner R^{6a} og R^{6b} sammen



eller

hvor R er en alkylgruppe, fortrinnsvis en C1 til C6 alkylgruppe.

5 **[0023]** I foretrukne utførelsesformer er ringen Cy usubstituert C₆ aryl, som er fenyl.

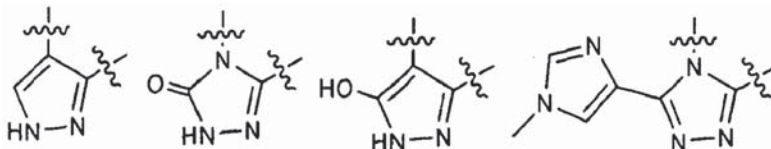
[0024] I en ytterligere utførelsesform av forbindelsen ifølge oppfinnelsen blir fenylingen vist i Formel (I) erstattet med en pyridinring.

10 **[0025]** Bindingen mellom Y og Z er eventuelt enten en enkel eller en dobbeltbinding. I foretrukne utførelsesformer er bindingen mellom Y og Z en enkeltbinding.

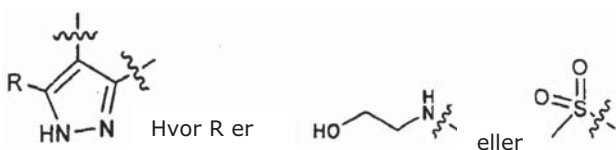
[0026] I foretrukne utførelsesformer er X fraværende, Y er karbonyl og Z eventuelt substituert amino eller X er fraværende, Y eventuelt er substituert amino og Z er karbonyl. I disse utførelsesformer W er fortrinnsvis CH₂ eller O, mer foretrukket O. I disse samme utførelsesformer R¹ og R² er fortrinnsvis hydrogen. I disse utførelsesformer når amino er substituert er det fortrinnsvis metyl eller acetamido substituert.

20 **[0027]** I foretrukne utførelsesformer danner substituentene bundet til Y og Z sammen med Y og Z selv en 5- eller 6-leddet eventuelt substituert karbocyklisk eller herterocyklisk ring.

25 **[0028]** Spesielt foretrukne utførelsesformer substituentene bundet til Y og Z sammen med Y og Z danner selv en gruppe valgt fra gruppen:



og



eller



30 **[0029]** I én spesielt foretrukket utførelsesform av forbindelsen ifølge oppfinnelsen blir ringen Cy erstattet med et jodatom.

[0030] I foretrukne utførelsesformer hvor Cy er alkylcykloalkyl, Cy er metylcyklopropyl.

5 **[0031]** I foretrukne utførelsesformer W er enten CH₂ eller O. I én spesielt foretrukket utførelsesform W er CH₂. I en annen spesielt foretrukket utførelsesform W er O.

[0032] Hvor forbindelsen ifølge oppfinnelsen har R^{6a} og R^{6b} grupper som samarbeider slik at de sammen danner



dvs de fortrinnsvis danner cyklobutan, som i tillegg har en polar substituent i stillingen i avstand fra benzenringen hvortil cyklobutanringen er bundet, den polare substituenten er fortrinnsvis i et trans slektskap til nitrogenatomet som har gruppene R^{7a} og R^{7b} utgående der i fra.

15

[0033] Andre foretrukne utførelsesformer av forbindelsene ifølge oppfinnelsen fremkommer gjennom hele beskrivelsen og spesielt i eksemplene. Spesielt foretrukket er de betegnede forbindelser som har større aktivitet som testet. Forbindelser som har høyere aktivitet er mer foretrukket over de som har lavere aktivitet.

20

DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

[0034] Betegnelsen "*alkylgruppe*" angir en alifatisk gruppe inneholdende minst karbon og hydrogen og inneholdende 1 til 15 karbonatomer, så som 1 til 10 karbonatomer. Bindingen til alkylgruppen forekommer gjennom et karbonatom.

25

[0035] En "*C_n alkyl*" gruppe angir en alifatisk gruppe inneholdende *n* karbonatomer. For eksempel en C₁-C₁₀ alkylgruppe inneholder 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 eller 10 karbonatomer.

30

[0036] En alkylgruppe kan være lineær eller kan være forgrenet.

[0037] En alkylgruppe kan inneholde ingen ringstrukturer eller den kan inneholde én eller flere ringer.

35

[0038] For eksempel inneholder en "*cycloalkyl*" gruppe minst én ring. Det vil forstås at binding til en cykloalkylgruppe er via en ring av cykloalkylgruppen. Hver ring kan

inneholde 3 til 10 atomer, så som 4 til 8 eller 5 til 7 atomer. Hver ring kan uavhengig være valgt å inneholde kun karbonatomer eller å inneholde både karbonatomer og fra 1 til 4 heteroatomer valgt fra O, N og S. For cyklo-heteroalkylgrupper (dvs. cykloalkylgrupper som inneholder ett eller flere heteroatomer), kan binding til cykloalkylgruppen forekomme enten gjennom et karbonatom eller, hvis ett eller flere heteroatomer er inneholdt i en ring, kan binding også forekomme gjennom et heteroatom inneholdt i en ring.

[0039] For eksempel kan en cykloalkylgruppe være mono-cyklisk eller bi-cyklisk.

10

[0040] Således, en " C_n cycloalkyl" gruppe inneholder n karbonatomer. Alle n karbonatomer kan være inneholdt i ringen(ene) av cykloalkylgruppen eller én eller flere av karbonatomene kan ikke være inneholdt i ringen(ene) og kan istedet danne én eller flere kjeder som utgår fra ringen.

15

[0041] Hvis en C_n alkylgruppe er bundet til en separat C_m alkylgruppe inneholdende m karbonatomer for å danne, for eksempel en heterocyklisk gruppe, inneholder de to alkylgrupper et totalt antall av $m + n$ karbonatomer.

[0042] En alkylgruppe kan være mettet eller umettet. Således, kan alkylgruppen være en alkenylgruppe (dvs. inneholde en karbon-karbon dobbeltbinding) og / eller en alkynylgruppe (dvs. inneholder en karbon-karbon trippelbinding). Hvis alkylgruppen er umettet, kan den inneholde minst 2 karbonatomer. Det vil forstås at hvilke som helst umettete porsjoner av en alkylgruppe er ikke-aromatisk (aromatiske grupper faller innenfor omfanget av definisjonen av "*aryl*"). Hvilken som helst del av alkylgruppen kan være umettet, for eksempel lineær, forgrenet eller cyklisk porsjon av en alkylgruppe kan inneholde en karbon-karbon dobbeltbinding eller en karbon-karbon trippelbinding. Binding til en umettet alkygruppe kan forekomme gjennom den umettete del av alkylgruppen eller kan forekomme gjennom den umettete del av gruppen.

30

[0043] For eksempel en umettet alkylgruppe kan inneholde 1 til 4 karbon-karbon dobbeltbindinger eller 1 til 3 karbon-karbon trippelbindinger eller 1 til 4 av en kombinasjon av karbon-karbon dobbeltbindinger og karbon-karbon trippelbindinger.

35

[0044] En alkylgruppe kan være substituert med ett eller flere heteroatomer eller kan være usubstituert (dvs. ikke inneholde noen som helst heteroatomer). Hvis mer

enn én hetero-substituent er til stede, er substituentene uavhengig valgt fra hverandre hvis ikke de danner en del av en spesiell funksjonell gruppe (f.eks. en amidgruppe).

5 **[0045]** Heteroatomsubstituent kan på sin side være substituert med ytterligere karbon-inneholdende grupper. I dette tilfellet, angir C_n eller C_m prefix som definerer den substituerte alkylgruppe de totale antall karbonatomer inneholdt i gruppen, dvs. omfattende karbonatomene inneholdt i hvilke som helst substituerte heteroatomiske grupper og den totale alkylgruppen inneholder 1 til 15 karbonatomer som definert

10 tidligere.

[0046] Følgelig, hvis alkylgruppen er substituert, kan den for eksempel inneholde én eller flere av CN, CO_2H , $CONH_2$, $CONHR$, $CONR^aR^b$, CO_2R , NH_2 , NHR , NR^aR^b , OH, OR, SH, SR, F, Cl, Br og I, hvor hver R, R^a og R^b er uavhengig valgte grupper (f.eks. alkyl / arylgrupper) bundet til atomet hvortil gruppen kobles gjennom et karbonatom av

15 hver gruppe, omfattende hvor R^a og R^b danner en heterocyklisk gruppe som omfatter heteroatomet som de er bundet til. En gruppe inneholdende to C_m - C_n alkylgrupper som danner en cyklus som omfatter for eksempel heteroatomet som de er bundet til kan inneholde fra C_{2m} til C_{2n} karbonatomer.

20

[0047] Eksempler på usubstituerte mettede alkylgrupper ikke inneholdende noen cycliske strukturer omfatter metyl, etyl, *n*-propyl, *sec*-propyl, *n*-butyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, pentyl (forgrenet eller uforgrenet), heksyl (forgrenet eller uforgrenet), heptyl (forgrenet eller uforgrenet), oktyl (forgrenet eller uforgrenet), nonyl (forgrenet eller

25 uforgrenet) og decyl (forgrenet eller uforgrenet).

[0048] Eksempler på unsubstituerte mettede cycliske alkylgrupper omfatter cyklopropyl, cylcobutyl, cyklopentyl og cykloheksyl.

30 **[0049]** Eksempler på umettete alkylgrupper omfatter etenyl, propenyl, butenyl, 2-metybutenyl og cykloheksenyl.

[0050] Betegnelsen "*arylgruppe*" angir en gruppe inneholdende minst én ring som er aromatisk og inneholdende 1 til 15 karbonatomer, så som 1 til 10 karbonatomer. Hvor en arylgruppe er angitt som substituert i en spesiell stilling, er binding av stillingen til arylgruppen på den aromatiske ringen av selve arylgruppen istedenfor at stillingen er bundet til arylgruppen gjennom hvilken som helst ikke-aromatisk sidekjede av

35

arylgruppen. For eksempel når R^1 er en aarylgruppe i CR^1 , er C bundet til den aromatiske delen av aarylgruppen.

5 **[0051]** Hver ring kan uavhengig være valgt å inneholde bare karbonatomer eller å inneholde begge karbonatomer og fra 1 til 4 heteroatomer valgt fra O, N og S. For heteroarylgrupper (dvs. aarylgrupper som inneholder ett eller flere heteroatomer), kan binding til aarylgruppen forekomme enten gjennom et karbonatom eller, hvis ett eller flere heteroatomer er inneholdt i en ring, kan binding også forekomme gjennom et heteroatom inneholdt i en ring.

10

[0052] Det er registrert at heteroatomene inneholdt i en ring av en heteroarylgruppe kan være substituert, for eksempel danne et *N*-oksid.

15

[0053] For eksempel kan den aromatiske gruppen være mono-cyklisk eller bi-cyklisk, hvor én eller begge ringene av et bi-cyklisk system er aromatisk.

20

[0054] Eksempler på aarylgrupper omfatter akridinyl, fenyl, karbazolyl, cinnolinyl, kinoksalinyl, pyrazolyl, benzotriazolyl, furanyl, naftyl, tienyl, tiazolyl, benzotienyl, benzofuranyl, kinolinyl, isokinolinyl, oksazolyl, isoksazolyl, indolyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrrolyl, tetrahydrokinolin, benzimidazolyl og melaminyl.

25

[0055] Det er registrert at betegnelsen "*heterocycle*" omfatter innenfor sitt omfang begge cykloalkylgrupper inneholdende ett eller flere heteroatomer innen ringsystemet og aarylgrupper inneholdende ett eller flere heteroatomer innen ringsystemet.

30

[0056] Heterocykliske grupper kan være hvilken som helst av de forskjellige pyrazoler, imidazoler og triazoler og kan omfatte oksygenet og/eller svovel inneholdende analoger av de forskjellige pyrazoler, imidazoler og triazoler, som er oksazoler, isoksazoler, tiazoler og isotiazoler og derivater.

[0057] Betegnelsen "*halo*" angir en gruppe valgt fra klor, fluor, brom og jod.

35

[0058] Foreliggende oppfinnelse vil nå bli ytterligere beskrevet. I de følgende passasjer er forskjellige aspekter ifølge oppfinnelsen definert mer detaljert. Hvert aspekt slik definert kan kombineres med hvilket som helst annet aspekt eller aspekter hvis ikke klart annet er angitt. Spesielt, kan hvilket som helst trekk angitt å være

foretrukket eller fordelaktig kombineres med hvilket som helst annet trekk eller trekk angitt å være foretrukket eller fordelaktig.

5 **[0059]** For fullstendighet, er det også angitt at visse kjemiske formler anvendt her definerer delokaliserte systemer. Denne definisjonen er kjent på området som en definisjon av aromatisitet og kan indikere tilstedeværelsen av, for eksempel et mono-, di- eller tri-cyklisk system som inneholder $(4n+2)$ elektroner hvor n er et helt tall. Med andre ord, kan disse systemer utvise Hückel aromatisitet.

10 **[0060]** I ethvert aspekt, kan forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse ha et visst aspekt av stereokjemi. For eksempel kan forbindelsene ha chirale sentere og / eller plan og / eller akser. Følgelig kan forbindelsene tilveiebringes som enkle stereoisomerer, enkle diastereomerer, blandinger av stereoisomerer eller som racemiske blandinger. Stereoisomerer er kjent på området å være molekyler som har
15 samme molekyllære formel og sekvens av bundete atomer, men som avviker i deres romlige orienteringer av deres atomer og / eller grupper.

[0061] I tillegg, kan forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse ha tautomerisme. Hver tautomer form skal falle innenfor omfanget ifølge oppfinnelsen.

20

[0062] I tillegg, kan forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse tilveiebringes som et prodrug. Prodrug blir omdannet, generelt *in vivo*, fra én form til de aktive former av medikamentene beskrevet her. For eksempel kan et prodrug dannes ved beskyttelse av aminet som kobler cyklobutan som et fysiologisk hydrolyserbart amid. Alternativt
25 eller i tillegg, er Y eller Z eller hvilke som helst grupper koblet dertil NH, én eller flere av disse kan beskyttes som et fysiologisk hydrolyserbart amid.

[0063] I de forbindelser ifølge oppfinnelsen hvor X er 'fraværende' det er istedet en enkel kovalent binding slik at W og Y er bundet til samme karbonatom, det atomet
30 med R^1 og R^2 substitusjon.

[0064] I tillegg, kan forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse gis i form av deres farmasøytisk akseptable salter eller som ko-krystaller. For eksempel kan forbindelsene tilveiebringes med protonerte amingrupper.

35

[0065] Betegnelsen "*farmasøytisk akseptabelt salt*" angir ioniske forbindelser dannet ved tilsetning av en syre til en base. Betegnelsen angir slike salter som er betraktet på

området å være egnet for anvendelse i kontakt med en pasient, for eksempel *in vivo* og farmasøytisk akseptable salter er generelt valgt for deres ikke-toksiske, ikke-irriterende karakteristika.

5 **[0066]** Betegnelsen "*ko-crystal*" angir en multi- komponent molekyler krystall, som kan omfatte ikke-ioniske interaksjoner.

[0067] Farmasøytisk akseptable salter og co-krystaller kan fremstilles ved ionebytter kromatografi eller ved omsetning av den frie basen eller sur form av en forbindelse
10 med støkiometriske mengder eller med et overskudd av den ønskede salt-dannende uorganiske eller organiske syre eller base i én eller flere egnede løsningsmidler eller ved blanding av forbindelsen med en annen farmasøytisk akseptabel forbindelse som er i stand til å danne en co-krystall.

15 **[0068]** Salter kjent på området å være generelt egnet for anvendelse i kontakt med en pasient omfatter salter avledet fra uorganiske og / eller organiske syrer, omfattende hydrobromidet, hydroklorid, sulfat, bisulfat, nitrat, acetat, oksalat, oleat, palmitat, stearat, laurat, benzoat, laktat, fosfat, tosylat, citrat, maleat, fumarat, succinat og tartrat. Disse kan omfatte kationer basert på alkali og jordalkalimetaller,
20 så som natrium, kalium, kalsium og magnesium, så vel som ammonium, tetrametylammonium, tetraetylammonium. Det refereres videre til de mange litteraturkilder som beskriver egnede farmasøytisk akseptable salter, for eksempel Handbook of pharmaceutical salts publisert av IUPAC.

25 **[0069]** I tillegg, kan forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse noen ganger eksistere som zwitterioner, som er betraktet som del av oppfinnelsen.

[0070] Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er anvendelige ved behandling av medisinske tilstander forbundet med feil cellevekst, omfattende, men ikke
30 begrenset til, kreft, spesielt kreft forbundet med overaktivitet til AKT som forekommer enten fra en direkte forandring innen kinasen selv så som kan forekomme etter en mutasjon innen hvilke som helst av dens subenheter eller fra øket oppstrøms aktivitet omfattende, men ikke begrenset til øket PI3K eller PDK aktivitet. Øket PI3K aktivitet kan ha skje gjennom tap av tumor undertrykkeren PTEN.

35

[0071] For eksempel omfatter kreft hjerte- kreft, lungekreft, gastrointestinal kreft,

genitourinær trakt kreft, leverkreft, ben kreft, nervesystem kreft, gynekologisk kreft, hematologisk kreft, hudkreft og binyrekreft.

[0072] For eksempel omfatter kreft adenale tumorer, gallegang, blære, blod, ben og bindevev, hjerne og sentralnervesystem, bryst, cervikal, kolon og rektal (kolorektal), endometrial, spiserørs, gallbladder, hode og hals, Hodgkin's Lymfom, hypopharyngeal, nyre, laryngeal, leukemier, lever, lunge, lymfom, mediastinal tumorer, melanom (ondartet melanom), mesoteliom, multippelt myelom, nasal cavity, nasofaryngeal, nevroendokrin tumorer, ikke-Hodgkin's lymfom, oral, spiserør, orofaryngeal, eggstokk-, bukspyttkjertel, paranasal sinus, parathyroid, penis, hypofyse- tumorer, prostata, spyttkjertel, sarkom, hud, spin, mage, testikkel-, thyroid, urinrør, uterin, vaginal og vulvar.

[0073] Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er også anvendelige for fremstilling av et medikament som er anvendelige for behandling av sykdommene beskrevet ovenfor, spesielt kreft.

[0074] Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan selektivt hemme én eller to av AKT proteinfamilien over de andre AKT isoform(ene). For eksempel forbindelsene kan selektivt hemme én eller to av AKT1, AKT2 eller AKT3 over andre isoform(er) av AKT.

[0075] For eksempel kan forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse hemme minst AKT1 og / eller AKT2. For eksempel kan forbindelsene selektivt hemme AKT1 og / eller AKT2 over AKT3.

[0076] Ytterligere beskrevet er en metode for å hemme AKT aktivitet som omfatter administrering til et pattedyr med behov for dette en farmasøytisk effektiv mengde av forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse.

[0077] Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan administreres til pattedyr, omfattende mennesker, enten alene eller, i kombinasjon med farmasøytisk akseptable bærere, tilsetningsmidler eller fortynningsmidler, i et farmasøytisk preparat, i henhold til standard farmasøytisk praksis. Forbindelsene kan administreres oralt eller parenteralt, omfattende intravenøs, intramuskulær, intraperitoneal, subkutan, rektal og topiske administreringsmetoder.

[0078] Foreliggende oppfinnelse omfatter også innenfor sitt omfang anvendelse av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse i kombinasjon med et andre medikament ved behandling av kreft. Det andre medikamentet kan være et medikament som er allerede kjent på området ved behandling av kreft. Foreliggende oppfinnelse omfatter også anvendelse av forbindelsene ifølge oppfinnelsen i et regime omfattende trinnet av radioterapi.

[0079] Spesielt, blir kreft ofte resistent mot terapi. Utviklingen av resistens kan være forsinket eller overvunnet ved administrering av en kombinasjon av medikamenter som omfatter forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse.

[0080] For eksempel kan medikamenter som kan anvendes i kombinasjon med forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse målsøke samme eller en lignende biologisk bane som den som blir målsøkt av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse eller kan virke på en annen eller ubeslektet bane.

[0081] Avhengig av sykdommen som skal behandles, kan en rekke kombinasjonspartnere bli coadministrert med forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse. Den andre aktive bestanddel kan omfatte, men er ikke begrenset til: alkyleringsmidler, omfattende cyklofosfamid, ifosfamid, tiotepa, melphalan, kloretylnitrosoarea og bendamustin; platinaderivater, omfattende cisplatin, oksaliplatin, karboplatin og satraplatin; antimitotiske midler, omfattende vinca alkaloider (vincristin, vinorelbin og vinblastin), taxaner (paclitaxel, docetaxel), epotiloner og inhibitorer av mitotiske kinaser omfattende aurora og polo kinaser; topoisomerase-inhibitorer, omfattende antracykliner, epipodofyllotoksiner, camptothecin og analoger av camptothecin; antimetabolitter, omfattende 5-fluoruracil, capecitabin, cytarabin, gemcitabin, 6-merkaptopurin, 6-tioguanin, fludarabin, metotrexat og premetrex; proteinkinase inhibitorer, omfattende imatinib, gefitinib, sorafenib, sunitinib, erlotinib, dasatinib og lapatinib; proteosome inhibitorer, omfattende bortezomib; histon-deacetylase inhibitorer, omfattende valproat og SAHA; antiangioge medikamenter, omfattende bevacizumab; monoklonale antistoffer, omfattende trastuzumab, rituximab, alemtuzumab, tositumomab, cetuximab, panitumumab; konjugater av myoclonal antistoffer, omfattende Gemtuzumab ozogamicin, Ibritumomab tiuxetan; hormonelle terapier, omfattende antiøstrogener (tamoxifen, raloxifen, anastrozol, letrozol, examestan) antiandrogener (Flutamid, Biclutamid) og Luteiniserende Hormon Analoger eller antagonister.

5 **[0082]** Med hensyn til kombinasjonsterapi kan forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse administreres separat, sekvensielt, samtidig, eller kan bli kronologisk endret med én eller flere standard terapeutiske midler så som hvilke som helst av de nevnt ovenfor.

[0083] Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer også et farmasøytisk preparat egnet for klinisk anvendelse.

10 **[0084]** Spesielt, kan et farmasøytisk preparat omfatte en farmasøytisk bærer og, dispergert deri, en terapeutisk effektiv mengde av forbindelsene ifølge oppfinnelsen. Preparatet kan være fast stoff eller væske. Den farmasøytiske bærer blir generelt valgt basert på typen administrering som anvendes og den farmasøytiske bærer kan for eksempel være fast stoff eller væske. Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan være i
15 samme fase eller i en annen fase enn den farmasøytiske bærer.

[0085] Farmasøytiske preparater kan formuleres i henhold til deres spesielle anvendelse og hensikt ved blanding, for eksempel tilsetningsmiddel, bindemiddel, glattemiddel, disintegreringsmiddel, belegg materiale, emulgeringsmiddel,
20 suspenderingsmiddel, løsningsmiddel, stabilisator, absorpsjons fremmer og / eller salvebase. Preparatet kan være egnet for oral, injiserbar, rektal eller topisk administrering.

[0086] For eksempel kan det farmasøytiske preparatet administreres oralt, så som i
25 form av tabletter, belagte tabletter, harde eller myke gelatinkapsler, løsninger, emulsjoner eller suspensjoner. Administrering kan også utføres rektalt, for eksempel ved anvendelse av suppositorier, lokalt eller perkutant, for eksempel ved anvendelse av salver, kremer, geler eller løsning eller parenteralt, for eksempel ved anvendelse av injiserbare løsninger.

30 **[0087]** For fremstilling av tabletter, belagte tabletter eller harde gelatinkapsler, kan forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse blandes med farmasøytiske inerte, uorganiske eller organiske tilsetningsmidler. Eksempler på egnede tilsetningsmidler omfatter laktose, mais stivelse eller derivater derav, talk eller stearinsyre eller salter
35 derav. Egnede tilsetningsmidler for anvendelse med myke gelatinkapsler omfatter for eksempel vegetabiliske oljer, vokser, fett og halvfast eller flytende polyoler.

[0088] For fremstilling av løsninger og siruper, omfatter tilsetningsmidler for eksempel vann, polyoler, sakkarose, invert sukker og glukose.

5 **[0089]** For injiserbare løsninger, omfatter tilsetningsmidler for eksempel vann, alkoholer, polyoler, glycerin og vegetabilsk olje.

[0090] For suppositorier og for lokal og perkutan applikasjon, omfatter tilsetningsmidler for eksempel naturlige eller herdede oljer, vokser, fett og halvfast
10 eller flytende polyoler.

[0091] De farmasøytiske preparater kan også inneholde konserveringsmidler, solubiliserings midler, stabiliserende midler, fuktemidler, emulgeringsmidler, søtningsmidler, fargemidler, odoranter, buffere, belegningsmidler og / eller
15 antioksidanter.

[0092] For kombinasjonsterapier, kan det andre medikament gis i farmasøytisk preparat med foreliggende oppfinnelse eller kan gis separat.

20 **[0093]** Således, kan en farmasøytisk formulering for oral administrering for eksempel være granul, tablett, sukker belagt tablett, kapsel, pille, suspensjon eller emulsjon. For parenteral injeksjon for, for eksempel intravenøs, intramuskulær eller subkutan anvendelse, kan en steril vandig løsning være forutsatt at kan inneholde andre substanser omfattende for eksempel salter og / eller glukose for å gjøre
25 løsningen isotonisk. Anti-kreft midlet kan også administreres i form av et suppositorium eller pessar eller kan påføres topisk for å danne en losjon, løsning, krem, salve eller støvpulver.

[0094] Foreliggende oppfinnelse angår også forbindelser for anvendelse ved metoder
30 for behandling eller forhindring av kreft omfattende administrering av en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse som beskrevet her til et individ med behov for dette. I foretrukne utførelsesformer omfatter metoden anvendelse av én eller flere forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse i et regime omfattende trinnet av radioterapi.

35

EKSEMPLER

[0095] Foreliggende oppfinnelse vil nå bli beskrevet i relasjon til mange eksempler.

[0096] Eksemplene 1 til 153 ble syntetisert i henhold til metodene beskrevet deretter. Deres IC50 verdier ble deretter bestemt som beskrevet nedenfor og er representert i den følgende tabell, hvor forbindelsesnummeret svarer til nummeret i eksemplene.

Eksempelnummer	IC50 i IMAP forsøk vs AKT1	IC50 i IMAP forsøk vs AKT2	IC50 i IMAP forsøk vs AKT3
1	++	++	+
2	+++	++	+
3	++	+	+
4	++++	+++	+
5	+++	++	+
6	+++	++	++
7	++++	++	+
8	+++	+++	+
9	+++	++	+
10	+++	++	+
11	+++	+++	+
12	++++	++	+
13	+++	+++	++
14	+++	++	++
15	+++	++	++
16	++++	+++	++
17	+++	++	++
18	++	++	+
19	+++	+++	+
20	+++	++	+
21	+++	++	+

Eksempelnummer	IC50 i IMAP forsøk vs AKT1	IC50 i IMAP forsøk vs AKT2	IC50 i IMAP forsøk vs AKT3
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	++++	+++	++

Eksempelnummer	IC50 i IMAP forsøk vs AKT1	IC50 i IMAP forsøk vs AKT2	IC50 i IMAP forsøk vs AKT3
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	++	+++	+

Eksempelnummer	IC50 i IMAP forsøk vs AKT1	IC50 i IMAP forsøk vs AKT2	IC50 i IMAP forsøk vs AKT3
74	++	++	+
75	++	++	+
76	+++	++++	+
77	+++	++	+
78	+++	+++	+
79	++++	+++	++
80	+++	+++	+
81	++++	+++	++
82	++	++++	++
83	++	++	++
84	+++	++	++
85	+++	++++	+++
86	+++	++++	++
87	+++	++	+
88	+	+	+
89	+++	+++	++
90	++	+++	+
91	+++	++++	++
92	+++	++	++
93	++++	++++	++
94	+++	++	+
95	+++	+++	+
96	+++	++	+
97	+++	++	++
98	++++	+++	+++
99	+++	+++	++

Eksempelnummer	IC50 i IMAP forsøk vs AKT1	IC50 i IMAP forsøk vs AKT2	IC50 i IMAP forsøk vs AKT3
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	+++	++	++

Eksempelnummer	IC50 i IMAP forsøk vs AKT1	IC50 i IMAP forsøk vs AKT2	IC50 i IMAP forsøk vs AKT3
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	++	+++	+

Eksempelnummer	IC50 i IMAP forsøk vs AKT1	IC50 i IMAP forsøk vs AKT2	IC50 i IMAP forsøk vs AKT3
152	+++	++++	++
153	++	++	+
Nøkkel			
+	IC50 > 10µM		
++	1µM < IC50 ≤ 10µM		
+++	0,1µM < IC50 ≤ 1µM		
++++	IC50 ≤ 0,1µM		

[0097] I tillegg, ble fosforyleringsstatus til forskjellige medlemmer av AKT/PI3K banen undersøkt via ELISA. For eksempel Eksempel 4 forårsaker hemning av GSK3β fosforylering med en IC50 < 0,1µM målt ved 48 timer.

[0098] Det kan sees fra tabellen at mange Eksempler viser selektivitet for én eller flere AKT isoformerer over de andre isoform(ene). For eksempel en større aktivitet for AKT1 og / eller AKT2 er observert sammenlignet med AKT3.

[0099] I tillegg, ble aktiviteten av forbindelser i *in vitro* celleproliferasjonsforsøk undersøkt. Representative eksempler (f.eks. 4, 28 og 31) viser hemning av proliferasjon av PC3 og/eller LnCaP cellelinjer med en IC50 < 10 µM.

Forkortelser

[0100] AcOH: Eddiksyre; nBuLi: n-butyllitium; BINAP: 2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftyl; DBU: 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undec-7-en; DCM: Diklormetan; DIPEA: Diisopropyletylamin; DMA: *N,N*-dimetylacetamid; DMAP: 4-dimetylaminopyridin; DME: Dimetoksy etan; DMF: *N,N*-dimetylformamid; DMSO: Dimetylsulfoksid; EDCI: 1-etyl-3-(3'-dimetylaminopropyl)karbodiimid; EtOAc: Etylacetat; h:Time HATU: O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetrametyluronium heksafluorofosfat; HCl: Saltsyre; HOBt: 1-hydroksybenzotriazol; HPLC: Høytrykks-væskeskromatografi; IMS: Metanoldenaturert sprits; M: Molar; MeOH: Metanol; NMP: *N*-Metyl-2-pyrrolidon;

NMR: Kjernemagnetisk resonans; Min: Minutter; RT: Romtemperatur; SCX: SCX-sterk kationebytter; TBAF: Tetra-*n*-butylammonium fluorid; TEA: Trietylamin; TFA: Trifluoreddiksyre; THF: Tetrahydrofuran; TMSCI: Trimetylsilylklorid

Generelle Forsøksbetingelser

5

[0101] ^1H NMR spektra ble registrert ved omgivelsestemperatur ved anvendelse av et Varian Unity Inova (400MHz) spektrometer med en trippel resonans 5mm probe, en Bruker Avance DRX (400MHz) med en 5mm inverse deteksjon trippel resonans TXI probe, et Bruker Avance (500MHz) spektrometer med en 5mm QNP probe eller et Bruker Avance DPX (300MHz) spektrometer med en standard 5mm dobbel frekvens probe. Kjemiske skift blir uttrykt i ppm i forhold til tetrametylsilan.

10

15

[0102] Høytrykks-væskechromatografi - Massespektrometri (LCMS) forsøk for å bestemme retensjonstider (R_T) og assosierte masse ioner ble utført ved anvendelse av én av de følgende metoder.

20

[0103] *Metode A:* Systemet består av ThermoFinnigan LCQ Fordel Massespektrometer med Surveyor LC system og 200 stilling autosampler. Spektrometer har en elektropray kilde som opererer i positiv og negativ ione modus. Et LC-MS forsøk blir utført på hver anvendte prøve ved anvendelse av de følgende betingelser: LC Kolonne - Luna 3mikron C_{18} 50 x 2 mm; Mobil fase -A)Vann 0,1 % Maursyre B)Acetonitril 0,1% Maursyre

Gradient - Tid	strøm	%A	%B
0,00	0,6	95	5
7,00	0,6	5	95
8,00	0,6	5	95
8,20	0,6	95	5
11,00	0,6	95	5

25

Splitt - 100 μl /min splitt til ESI kilde med inlin Surveyor DAD deteksjon.

Deteksjon - MS, UV

MS ionisasjonsmetode - Elektropray (positiv og negativ ion)

Total forsøkstid - 11 minutter (ca.)

[0104] *Metode B:* Systemet består av en Waters ZMD quadrupol massespektrometer bundet til et Waters 1525 LC system med Waters 996 diode array detektor. Prøve injeksjon blir utført med en Waters 2700 autosampler. Spektrometer har en

5 elektrospaykilde som opererer i positiv og negativ ione modus. Ytterligere deteksjon blir oppnådd ved anvendelse av en Sedex 85 evaporativ lysspredningsdetektor.

[0105] Et LC-MS forsøk blir utført på hver anvendte prøve ved anvendelse av de følgende betingelser: LC Kolonne - Luna 3mikron C18(2) 30 x 4,6mm eller ekvivalent.

10 Mobil fase - A)Vann 0,1 % Maursyre B)Metanol 0,1% Maursyre

Gradient – Tid	strøm	%A	%B
0,00	2,0	95	5
0,50	2,0	95	5
4,50	2,0	5	95
5,50	2,0	5	95
6,00	2,0	95	5

Splitt - 200µl/min splitt til ESI kilde med inlin Waters 996 DAD deteksjon.

Deteksjon - MS, ELS, UV

MS ionisasjonsmetode - Elektrospay (positiv og negativ ion)

Total forsøkstid - 6 minutter (ca.)

15

[0106] *Metode C:* Systemet består av et Waters Mikromass ZQ2000 quadrupol massespektrometer bundet til en Waters Ackity UPLC system med en PDA UV

20 detektor. Spektrometeret har en elektrospaykilde som opererer i positiv og negativ ionemodus. Et LC-MS forsøk blir utført på hver anvendte prøve ved anvendelse av de følgende betingelser: LC Kolonne - Ackity BEH C18 1,7µm 100 x 2,1mm, holdt ved 40°C eller Ackity BEH Shield RP18 1,7µm 100 x 2,1 mm, holdt ved 40°C. Mobil fase - A)Vann 0,1 % Maursyre B)Acetonitril 0,1 % Maursyre

Gradient – Tid	strøm ml/min	%A	%B
0,00	0,4	95	5
0,40	0,4	95	5
6,00	0,4	5	95

Gradient – Tid	strøm ml/min	%A	%B
6,80	0,4	5	95
7,00	0,4	95	5
8,00	0,4	95	5

Deteksjon - MS, UV PDA

MS ionisasjonsmetode - Elektrospray (positiv/negativ ion)

- 5 **[0107]** *Metode D:* Systemet består av et Agilent Teknologier 6140 enkel quadrupol massespektrometer bundet til et Agilent Teknologier 1290 Infinity LC system med UV diode array detektor og autosampler. Spektrometer har en multimode ionisasjonskilde (elektrospray og atmosfærisk trykk kjemisk ioniseringer) som opererer i positive og negative ione modus. Et LC-MS forsøk blir utført på hver anvendte prøve ved
- 10 anvendelse av de følgende betingelser: LC Kolonne - Zorbax Eclipse Pluss C18 RRHD 1,8mikron 50 x 2,1 mm holdt ved 40°C. Mobil fase - A) Vann 0,1 % Maursyre B) Acetonitril 0,1% Maursyre.

Gradient - Tid	Strøm ml/min	%A	%B
0,00	1,0	95	5
1,80	1,0	0	100
2,20	1,0	0	100
2,21	1,0	95	5
2,50	1,0	95	5

Deteksjon - MS, UV

MS ionisasjonsmetode - Multimode (positivt og negativt ion)

- 15 Total forsøksstid - 2,50 minutter (ca.)

- 20 **[0108]** *Metode E:* Systemet består av et Agilent Teknologier 6120 enkel quadrupole massespektrometer bundet til et Agilent Teknologier 1200 Preparative LC system med Multippel Bølgelengde detektor og autosampler. Spektrometeret har en multimode ionisasjonskilde (elektrospray og atmosfærisk trykk kjemiske ioniseringer) som opererer i positive og negative ione modus. Fraksjonsoppsamling blir masse-triggeret. Et rensningsforsøk blir utført på hver anvendte prøve ved anvendelse av de følgende betingelser: LC Kolonne - Waters XBridge™ Prep C18 5µm OBD™ 19 x 50mm kolonne

ved romtemperatur. Mobil fase - A) Vann 0,1 % ammoniumhydroksid B)
Acetonitril/Vann 95: 5 med 0,1% ammoniumhydroksid.

Gradient – Tid	Strøm ml/min	%A	%B,
0,00	20,0	95	5
7,00	20,0	0	100
8,00	20,0	0	100
8,20	20,0	95	5

Deteksjon - MS, UV

MS ionisasjonsmetode - Multimode (positivt og negativt ion)

5 Total forsøksstid - 10 minutter (ca.)

[0109] *Metode F:* Systemet består av et Agilent Teknologier 6120 enkel quadrupole massespektrometer bundet til et Agilent Teknologier 1200 Preparative LC system med Multippel Bølgelengde detektor og autosampler. Spektrometer har en multimode ionisasjonskilde (elektrospray og atmosfærisk trykk kjemiske ioniseringer) som opererer i positiv og negativ ione modus. Fraksjonsoppsamling blir masse-triggeret. Et rensningsforsøk blir utført på hver anvendte prøve ved anvendelse av de følgende betingelser: LC Kolonne - Waters XBridge™ Prep C18 5µm OBD™ 30 x 100mm kolonne ved romtemperatur. Mobil fase - A) Vann 0,1 % ammoniumhydroksid B)
15 Acetonitril/Vann 95: 5 med 0,1 % ammoniumhydroksid.

Gradient – Tid	Strøm ml/min	%A	%B
0,00	60,0	95	5
14,00	60,0	0	100
16,00	60,0	0	100
16,50	60,0	95	5

Deteksjon - MS, UV

MS ionisasjonsmetode - Multimode (positivt og negativt ion)

Total forsøksstid - 18 minutter (ca.)

20 **[0110]** *Metode G:* Systemet består av et Agilent 6110 quadrupole LC / MS massespektrometer bundet til et Agilent 1200 LC system med Agilent 1200 diode array detektor. Prøveinjeksjon blir utført med en Agilent 1200 autosampler. Spektrometeret har en elektrospray og APCI kilde som opererer i positiv og negativ ione modus.

Et rensningsforsøk blir utført på hver anvendte prøve ved anvendelse av de følgende betingelsene: LC Kolonne - Sunfire 5mikron C18(2) 15x 4,6mm eller ekvivalent. Mobil fase -A)Vann 0,1 % Maursyre B)ACN 0,1 % Maursyre

Splitt - 40/min splitt til ESI / APCI kilde

5 Deteksjon - MS, UV

MS ionisasjonsmetode - Elektrospray og APCI (positivt og negativt ion)

Total forsøksstid - 6 eller 20 minutter (ca.)

10 **[0111]** Mikrobølgeforsøk ble utført ved anvendelse av en CEM Explorer™ eller Biotage Initiator™ instrument. Temperaturer fra 60-300°C kan oppnås og trykk på opptil 20bar kan bli nådd.

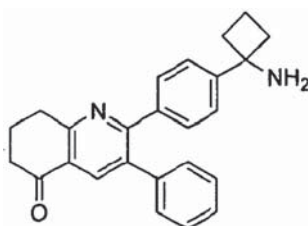
15 **[0112]** Hvis ikke annet er angitt, er nomenklaturen av strukturer ved anvendelse av "struktur=navn" fra ChemBioDraw 11 (CambridgeSoft). Noen forbindelser er betegnet ved anvendelse av programvare nevnt ovenfor og har stereosentere markert 'S' og 'R' hvor de ville normalt bli betegnet 'cis' eller 'trans'. For disse forbindelser er strukturene presentert representative for de dannede forbindelsene.

20 **[0113]** Hvis ikke annet er angitt, ble utgangsmaterialer og mellomprodukter oppnådd fra kommersielle leverandører, fremstilt i henhold til litteraturprosedyrer (for eksempel WO 2008/070016, WO 2009/148887 og WO 2009/148916) eller ved standard transformasjoner som er innlysende for fagfolk på området.

Eksempel 1: 2-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-3-fenyl-7,8-dihydrokinolin-5(6H)-on

25

[0114]



30

Trinn 1: tert-butyl (1-(4-(3-(dimethylamino)-2-fenylakryloyl)fenyl)cyclobutyl)karbamat
en løsning av tert-butyl (1-(4-(2-fenylacetyl)fenyl)cyclobutyl)karbamat (25,0 g, 68 mmol) i N,N-dimetylformamid dimetylacetal (150 ml) ble oppvarmet til 80°C under en nitrogen-atmosfære i 18 timer. Den resulterende brune løsningen fikk avkjøles til romtemperatur og konsentrert til tørrhet under redusert trykk, hvilket gir det ønskede produkt som et gult/brun fast stoff (30,6 g, kvantitativt utbytte). ¹H-NMR (500 MHz,

CDCl_3) δ 7,14-7,48 (10H, m), 5,09 (1H, br s), 2,74 (6H, s), 2,45-2,60 (4H, m), 2,04-2,16 (1H, m), 1,80-1,90 (1H, m), 1,10-1,52 (9H, br m).

Trinn 2: tert-butyl (1-(4-(5-okso-3-fenyl-5,6,7,8-tetrahydrokinolin-2-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat

5

[0115] Til eddiksyre (120 ml) ble et tilsatt molekylsikter (5 A, 1,50 g), tert-butyl (1-(4-(3-(dimetylamino)-2-fenylakryloyl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (8,00 g, 19,0 mmol) og 3-amino-2-cykloheksen-1-on (3,20 g, 28,8 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 100°C under en nitrogen-atmosfære i 2 timer. Blandingen fikk avkjøles til romtemperatur og konsentrert under redusert trykk. Residuet ble fordelt mellom vann (160 ml) og diklormetan (160 ml) og dekantert fra molekylsiktene. Lagene ble separert og den vandige fasen ekstrahert inn i diklormetan (2 x 160 ml). De samlede organiske faser ble vasket med mettet NaHCO_3 løsning (2 x 160 ml), saltvann (160 ml), tørket over Na_2SO_4 , filtrert og konsentrert til tørrhet under redusert trykk, hvilket gir et gult/brunt fast stoff. Dette ble rensset ved Biotage kromatografi (silika, heksan:etylacetat, gradient eluering fra 90:10 til 20:80), hvilket gir det ønskede produkt som et gult, fast stoff (3,30 g, 37% utbytte). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8,30 (1H, s), 7,37 (2H, d), 7,30 (2H, d), 7,24-7,27 (3H, m), 7,15-7,20 (2H, m), 5,01 (1H, br s), 3,26 (2H, t), 2,75 (2H, t), 2,42-2,55 (4H, m), 2,26 (2H, p), 2,00-2,10 (1H, m), 1,73-1,85 (1H, m), 1,12-1,44 (9H, br m). LCMS (Metode A) RT = 7,54 min, $\text{M}+\text{H}^+$ = 469,15.

20

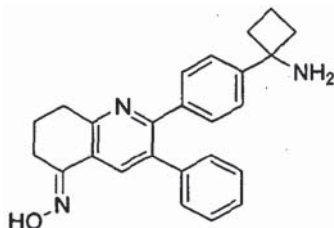
Trinn 3: 2-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-3-fenyl-7,8-dihydrokinolin-5(6H)-on

[0116] tert-butyl (1-(4-(5-okso-3-fenyl-5,6,7,8-tetrahydrokinolin-2-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (11 mg, 0,023 mmol) ble oppløst i TFA (1 ml) og omrørt i 30 sekunder. Løsningen ble umiddelbart konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble oppløst i dietyleter (~2 ml) og konsentrert til tørrhet under redusert trykk tre ganger. Residuet ble deretter oppslemmet i dietyleter (2 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet ved pipette. Dette ble gjentatt tre ganger. Det gjenværende løsningsmiddel ble fjernet under redusert trykk og tørket, hvilket gir det ønskede produkt som et gråhvitt, fast stoff (10 mg, 91% utbytte). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 8,29 (1H, s), 7,51 (2H, d), 7,45 (2H, d), 7,31 (3H, t), 7,21 (2H, dd), 3,26 (2H, t), 2,80 (2H, t), 2,72-2,81 (2H, m), 2,53-2,62 (2H, m), 2,30 (2H, t), 2,20-2,30 (1 H, m), 1,92-2,01 (1H, m). LCMS (Metode A) RT = 4,09 min, $\text{M}+\text{H}^+$ = 368,91.

30

35

Eksempel 2: 2-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-3-fenyl-7,8-dihydrokinolin-5(6H)-on oksim

[0117]

Trinn 1: Tert-butyl (1-(4-(5-(hydroksyimino)-3-fenyl-5,6,7,8-tetrahydrokinolin-2-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat

5

[0118] Til en løsning av *tert*-butyl-(1-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-3-fenyl-7,8-dihydrokinolin-5(6H)-on (80 mg, 0,17 mmol) i vannfri etanol (2,0 ml) ble tilsatt hydroksylamin-hydroklorid (65 mg, 0,9 mmol) og pyridin (75 µL, 0,9 mmol). Den resulterende gule løsningen ble oppvarmet til 90°C i 2 timer under en nitrogen-atmosfære. Reaksjonsblandingen fikk avkjøles til romtemperatur og konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble blandet med vann (2,0 ml) og ekstrahert inn i diklormetan (3 x 2,0 ml). De samlede organiske faser ble vasket med saltvann (2 x 4,0 ml), tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert til tørrhet under redusert trykk, hvilket gir en gul olje. Residuet ble rensset ved Biotage kromatografi (silika, heksan:etylacetat, gradient eluering fra 95:5 til 60:40), hvilket gir det ønskede produkt som et hvitt, fast stoff (47 mg, 56% utbytte). ¹H NMR (500 MHz, CH₃OD) 8,30 (s, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,26 (m, 5H), 7,19 (d, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,45-2,50 (m, 4H), 2,0-2,1 (m, 1H), 1,90-1,99 (m, 2H), 1,80-1,86 (m, 1H), 1,2-1,4 (br s, 9H).

20

Trinn 2: 2-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-3-fenyl-7,8-dihydrokinolin-5(6H)-on oksim

[0119] *Tert*-butyl (1-(4-(5-(hydroksyimino)-3-fenyl-5,6,7,8-tetrahydrokinolin-2-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (7 mg, 0,017 mmol) ble oppløst i TFA (1 ml) og omrørt i 30 sekunder. Løsningen ble umiddelbart konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble oppløst i dietyleter (~2 ml) og konsentrert til tørrhet under redusert trykk tre ganger. Residuet ble deretter oppslemmet i dietyleter (2 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet ved pipette. Dette ble gjentatt tre ganger. Det gjenværende løsningsmiddel ble fjernet under redusert trykk og tørket, hvilket gir det ønskede produkt som et gråhvitt, fast stoff (3 mg, 35% utbytte). ¹H NMR (500 MHz, CH₃OD) 8,45 (s, 1H), 7,46 (m, 5H), 7,34 (d, 2H), 7,21 (d, 2H), 3,10 (t, 2H), 2,90 (t,

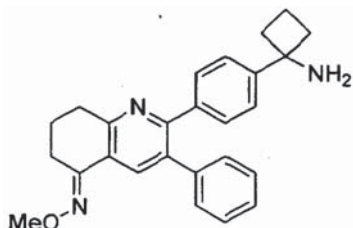
30

2H), 2,74-2,78 (m, 2H), 2,56-2,6 (m, 2H), 2,20-2,28 (m, 1H), 2,02-2,10 (m, 2H), 1,93-1,98 (m, 1H).

Eksempel 3: 2-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-3-fenyl-7,8-dihydrokinolin-5(6H)-on O-metyloksim

5

[0120]



Trinn 1: tert-butyl (1-(4-(5-(metoksyimino)-3-fenyl-5,6,7,8-tetrahydrokinolin-2-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat

10

[0121] Til en løsning av tert-butyl (1-(4-(5-okso-3-fenyl-5,6,7,8-tetrahydrokinolin-2-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (90 mg, 0,19 mmol) i vannfri etanol (2,0 ml) ble tilsatt O-metylhydroksylamin-hydroklorid (80 mg, 0,96 mmol) og pyridin (80 µL, 0,99 mmol). Den resulterende gule løsningen ble oppvarmet til 90°C under en nitrogen-atmosfære. Reaksjonsblandingen fikk avkjøles til romtemperatur og konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble blandet med vann (2,0 ml) og ekstrahert med etylacetat (3 x 2,0 ml). De samlede organiske faser ble vasket med saltvann (2 x 4,0 ml), tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert til tørrhet under redusert trykk, hvilket gir en gul olje. Residuet ble rensset ved Biotage kromatografi (silika, heksan:etylacetat, gradient eluering fra 95:5 til 60:40), hvilket gir det ønskede produkt som et hvitt, fast stoff (44 mg, 46% utbytte). ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8,29 (1 H, s), 7,35 (2H, d), 7,26-7,32 (5H, m), 7,16-7,21 (2H, m), 4,01 (3H, s), 3,02 (2H, t), 2,83 (2H, t), 2,36-2,52 (4H, m), 2,04-2,16 (1H, m), 2,01 (2H, p), 1,81-1,92 (1H, m), 1,15-1,50 (9H, br m). LCMS (Metode A) RT = 8,28 min, M+H⁺ = 498,10.

15

20

25

Trinn 2: 2-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-3-fenyl-7,8-dihydrokinolin-5(6H)-on O-metyloksim

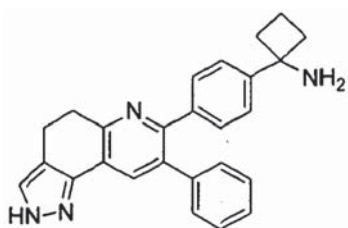
[0122] tert-butyl (1-(4-(5-(metoksyimino)-3-fenyl-5,6,7,8-tetrahydrokinolin-2-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (44 mg, 0,088 mmol) ble oppløst i TFA (1 ml) og omrørt i 30 sekunder. Løsningen ble umiddelbart konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble oppløst i dietyleter (~2 ml) og konsentrert til tørrhet under redusert trykk tre ganger. Residuet ble deretter oppslemmet i dietyleter (2 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet ved pipette. Dette ble gjentatt tre ganger. Det

30

gjenværende løsningsmiddel ble fjernet under redusert trykk og tørket, hvilket gir det ønskede produkt som et gråhvitt, fast stoff (32 mg, 73% utbytte). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 8,35 (1H, s), 7,48 (2H, d), 7,43 (2H, d), 7,30 (3H, t), 7,18-7,23 (2H, m), 4,02 (3H, s), 3,05 (2H, t), 2,85 (2H, t), 2,73-2,81 (2H, m), 2,54-2,63 (2H, m), 2,19-2,30 (1H, m), 2,03 (2H, p), 1,91-2,03 (1H, m). LCMS (Metode A) $R_T = 4,57$ min, $M+H^+ = 398,10$.

Eksempel 4: 1-(4-(8-fenyl-4,5-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-f]kinolin-7-yl)fenyl)cyklobutanamin

10 **[0123]**



Trinn 1: Tert-butyl 1-(4-(6-((dimetylamino)metylen)-5-okso-3-fenyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat

15 **[0124]** Tert-butyl (1-(4-(5-okso-3-fenyl-5,6,7,8-tetrahydrokinolin-2-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat (500 mg, 1,06 mmol) ble oppløst i 5 ml vannfri N,N-dimetylfomamid dimetylacetale. Den resulterende blandingen ble oppvarmet til 100°C under en nitrogen-atmosfære i 2,5 timer. TLC og LC-MS analyse viste fullstendig forbruk av utgangsmaterialet. Reaksjonsblanding ble konsentrert til tørrhet under
20 redusert trykk. Det rå residuet ble oppslemmet i n-heksan (10 ml) i 1 time. Suspensjonen ble filtrert og det faste stoffet ble tørket inntil konstant vekt, hvilket gir det ønskede produkt som et klart gult, fast stoff (420 mg, 76% utbytte). LCMS (Metode A): $R_T = 6,89$ min, $M+H^+ = 524$; $R_T = 8,37$ min, $M+H^+ = 497$

25 **Trinn 2: tert-butyl (1-(4-(8-fenyl-4,5-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-f]kinolin-7-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat**

[0125] Til en løsning av tert-butyl 1-(4-(6-((dimetylamino)metylen)-5-okso-3-fenyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat (40 mg, 0,07 mmol) i vannfri etanol (1500 μL) ble tilsatthydrazinmonohydrat (15 μL , 0,23 mmol).
30 Reaksjonsblanding ble omrørt ved romtemperatur under en nitrogen-atmosfære i 2,5 timer. Reaksjonsblanding ble konsentrert til tørrhet under redusert trykk, renses ved Biotage kromatografi (silika, heksan: etylacetat, gradient eluering fra 95:5 til 60:40) og oppslemmet i dietyleter (1 ml), hvilket gir det ønskede produkt som et hvitt, fast stoff (6 mg, 16% utbytte). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CH_3OD) 8,15 (s, 1H), 7,22-

7,37 (m, 9H), 3,22 (t, 2H), 3,00 (t, 2H), 2,45-2,51 (m, 4H), 2,03-2,09 (m, 1H), 1,86-1,89 (m, 1H), 1,3-1,5 (br s, 9H).

Trinn 3: 1-(4-(8-fenyl-4,5-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-f]kinolin-7-yl)fenyl)cyclobutanamin

5

[0126] *Tert*-butyl (1-(4-(8-fenyl-4,5-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-f]kinolin-7-yl)fenyl)cyclobutyl)karbamat (6 mg, 0,012 mmol) ble oppløst i TFA (0,8 ml) og omrørt i 30 sekunder. Løsningen ble umiddelbart konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble oppløst i dietyleter (~2 ml) og konsentrert til tørrhet under redusert trykk tre ganger. Residuet ble deretter oppslemmet i dietyleter (2 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernets med pipette. Dette ble gjentatt tre ganger. Det gjenværende løsningsmiddel ble fjernet under redusert trykk og tørket, hvilket gir det ønskede produkt som et gråhvitt, fast stoff (3 mg, 50% utbytte). ¹H NMR (500 MHz, CH₃OD) 8,16 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,30 (m, 3H), 3,24 (t, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,59 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 1,98 (m, 1H).

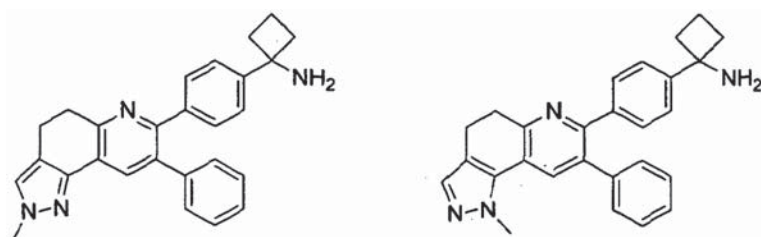
15

Eksempel 5: 1-(4-(2-metyl-8-fenyl-4,5-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-f]kinolin-7-yl)fenyl)cyclobutanamin

Eksempel 6: 1-(4-(1-metyl-8-fenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-f]kinolin-7-yl)fenyl)cyclobutanamin

20

[0127]



Trinn 1: *tert*-butyl (1-(4-(2-metyl-8-fenyl-4,5-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-f]kinolin-7-yl)fenyl)cyclobutyl)karbamat og *tert*-butyl (1-(4-(1-metyl-8-fenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-f]kinolin-7-yl)fenyl)cyclobutyl)karbamat

25

[0128] Til en løsning av *tert*-butyl 1-(4-(6-((dimetylamino)metylen)-5-okso-3-fenyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)fenyl)cyclobutyl)karbamat (100 mg, 0,19 mmol) i vannfri etanol (2 ml) ble det tilsatt metylhydrazin (30 µL, 0,57 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur under en nitrogen-atmosfære i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert til tørrhet under redusert trykk, renses ved Biotage kromatografi (silika, heksan: etylacetat, gradient eluering fra 99:1 til

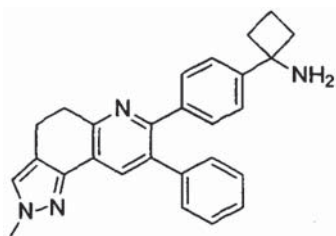
30

70:30), hvilket gir det ønskede produkt *tert*-butyl (1-(4-(2-metyl-8-fenyl-4,5-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-f]kinolin-7-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat som et hvitt, fast stoff (14 mg, 15% utbytte). ^1H NMR (500 MHz, CH_3OD) 8,10 (s, 1 H), 7,36 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 7,20-7,22 (m, 6H), 4,99 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,20-3,36 (br s, 2H), 2,86-3,01 (m, 4H), 2,43-2,55 (m, 2H), 1,99-2,10 (m, 1H), 1,74-1,85 (m, 1H), 1,49-1,68 (br s, 9H). ^1H - ^1H NOESY (500 MHz, CH_3OD) positive korrelasjon mellom 7,22 (s, 1 H) og 3,94 (s, 3H).

[0129] Blandete fraksjoner fra kolonnen (45 mg) ble rensert ved preparativ HPLC (metode G, gradient 5 til 95% 0,1%FA/ACN i 0,1%FA/ H_2O , 20 minutter kjørt), hvilket gir det ønskede produkt *tert*-butyl (1-(4-(1-metyl-8-fenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-f]kinolin-7-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat som et hvitt, fast stoff (9 mg, 10% utbytte). ^1H NMR (500 MHz, CH_3OD) 7,83 (s, 1H), 7,37 (m, 3H), 7,29 (m, 5H), 7,22 (m, 2H), 5,00 (s, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,22-3,33 (br m, 2H), 2,87-2,94 (m, 2H), 2,41-2,55 (m, 4H), 2,04 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,50-1,62 (br s, 9H). LCMS (Metode A): $R_T = 7,36$ min, $M+H^+ = 507$.

Trinn 2A: 1-(4-(2-metyl-8-fenyl-4,5-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-f]kinolin-7-yl)fenyl)cyklobutanamin

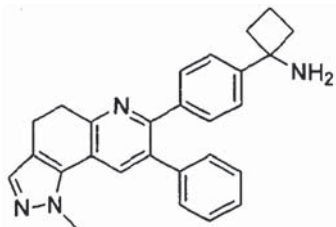
[0130]



[0131] *Tert*-butyl (1-(4-(2-metyl-8-fenyl-4,5-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-f]kinolin-7-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat (14 mg, 0,027 mmol) ble oppløst i TFA (0,5 ml) og omrørt i 30 sekunder. Løsningen ble umiddelbart konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble oppløst i dietyleter (~1 ml) og konsentrert til tørrhet under redusert trykk tre ganger. Residuet ble deretter oppslemmet i dietyleter (1 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Dette ble gjentatt tre ganger. Det gjenværende løsningsmiddel ble fjernet under redusert trykk og tørket, hvilket gir det ønskede produkt som et gråhvitt, fast stoff (7 mg, 50% utbytte). ^1H NMR (500 MHz, CH_3OD) 8,20 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,28 (m, 3H), 7,22 (m, 2H), 3,94 (s, 1H), 3,24 (t, 2H), 2,97 (t, 2H), 2,70-2,80 (br m, 2H), 2,52-2,61 (br m, 2H), 2,15-2,29 (br m, 1H), 1,88-2,00 (br m, 1 H).

Trinn 2B: 1-(4-(1-metyl-8-fenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-f]kinolin-7-yl)fenyl)cyklobutanamin

[0132]



5

[0133] *Tert*-butyl (1-(4-(1-metyl-8-fenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-f]kinolin-7-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (3 mg, 0,006 mmol) ble oppløst i TFA (0,5 ml) og omrørt i 30 sekunder. Løsningen ble umiddelbart konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble oppløst i dietyleter (~1 ml) og konsentrert til tørrhet under redusert trykk tre ganger. Residuet ble deretter oppslemmet i dietyleter (1 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Dette ble gjentatt tre ganger. Det gjenværende løsningsmiddel ble fjernet under redusert trykk og tørket, hvilket gir det ønskede produkt som et gråhvitt, fast stoff (0,65 mg, 22% utbytte). ¹H NMR (500 MHz, CH₃OD) 8,06 (s, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,43 (d, 3H), 7,27-7,36 (br m, 5H), 4,19 (s, 1H), 3,22 (t, 2H), 2,93 (t, 2H), 2,73-2,83 (br m, 2H), 2,54-2,66 (br m, 2H), 2,18-2,33 (br m, 1H), 1,92-2,03 (br m, 1H). LCMS (Metode A): R_T = 4,21 min, M+H⁺ = 407

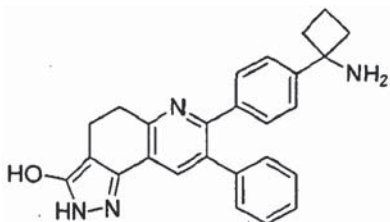
10

15

Eksempel 7: 7-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-8-fenyl-4,5-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-f]kinolin-3-ol

20

[0134]



Trinn 1: tert-butyl (1-(4-(6-(bis(metyltio)metylen)-5-okso-3-fenyl-5,6,7,8-tetrahydrokinolin-2-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat

25

[0135] Til en løsning av *tert*-butyl (1-(4-(5-okso-3-fenyl-5,6,7,8-tetrahydrokinolin-2-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (1,00 g, 2,13 mmol) i vannfri tetrahydrofuran (10 ml) ble det tilsatt dråpevis kalium-*tert*-butoksid, 1M i THF (4,69 ml, 4,69 mmol) over en periode på 10 min, hvilket gir en dyp rød suspensjon. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur under en nitrogen-atmosfære i 15 min. Til dette ble det tilsatt

30

dråpevis karbondisulfid (142 µL, 2,35 mmol) over en periode på 5 min, hvilket gir en dyp rød løsning. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur under en nitrogen-atmosfære i 30 min. Metyljodid (294 µL, 4,69 mmol) ble tilsatt og blandingen omrørt ved romtemperatur i 90 min. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med mettet natriumbikarbonat-løsning (40 ml) og ekstrahert med etylacetat (3 x 40 ml). De samlede organiske faser ble vasket med 50:50 vann:saltvann (40 ml), deretter saltvann (40 ml), tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert til tørrhet under redusert trykk, hvilket gir det ønskede produkt som et klart gult, fast stoff (1,21 g, 99% utbytte). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,40 (1H, s), 7,37 (2H, d), 7,31 (2H, d), 7,23-7,28 (3H, m), 7,17-7,21 (2H, m), 3,40 (2H, t), 3,31 (2H, br s), 2,50 (3H, s), 2,46 (3H, s), 2,42-2,57 (4H, m), 2,00-2,12 (1H, m), 1,75-1,87 (1H, m), 1,12-1,47 (9H, br m). LCMS (Metode A) RT = 8,64 min, M+H⁺ = 573,13.

Trinn 2: metyl 2-(4-(1-((tert-butoksykarbonyl)amino)cyklobutyl)fenyl)-5-okso-3-fenyl-5,6,7,8-tetrahydrokinolin-6-karboksylat

[0136] Til en omrørt løsning av tert-butyl (1-(4-(6-(bis(metyltio)metylen)-5-okso-3-fenyl-5,6,7,8-tetrahydrokinolin-2-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (140 mg, 0,24 mmol) i vannfri tetrahydrofuran (2,8 ml) ble det tilsatt en løsning av natriumhydroksid (96 mg, 2,4 mmol) i metanol (2,2 ml). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 50°C under en nitrogen-atmosfære i 2 timer. Etter å latt bli avkjølt til romtemperatur ble blandingen fortynnet med 1 M HCl løsning (3 ml) og ekstrahert med etylacetat (3 x 6 ml). De samlede organiske faser ble vasket med saltvann (3 x 6 ml), tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert til tørrhet under redusert trykk, hvilket gir det ønskede produkt som et brunt, fast stoff (126 mg, kvantitativt utbytte). LCMS (Metode A) RT = 7,56 min, M+H⁺ = 527,14.

Trinn 3: tert-butyl (1-(4-(3-hydroksy-8-fenyl-4,5-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-f]kinolin-7-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat

[0137] Til en løsning av metyl 2-(4-(1-((tert-butoksykarbonyl)amino)cyklobutyl)fenyl)-5-okso-3-fenyl-5,6,7,8-tetrahydrokinolin-6-karboksylat (60 mg, 0,11 mmol) i vannfri etanol (1500 µL) ble det tilsatt hydrazinmonohydrat (9 µL, 0,19 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til tilbakeløp under en nitrogen-atmosfære i 18 timer. Etter avkjøling til romtemperatur ble reaksjonsblandingen konsentrert til tørrhet under redusert trykk, rensed ved Biotage kromatografi (silika, diklormetan:metanol, gradient eluering fra 99:1 til 90:10) og oppslemmet i dietyleter (1 ml), hvilket gir det ønskede produkt som et hvitt, fast stoff (19 mg, 33% utbytte). ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7,94 (1H, s), 7,32

(2H, d), 7,21-7,29 (5H, m), 7,14-7,21 (2H, m), 3,18 (2H, t), 2,81 (2H, t), 2,31-2,50 (4H, m), 2,00-2,12 (1, br m), 1,76-1,91 (1H, br m), 1,09-1,48 (br m). LCMS (Metode A) RT = 5,57 min, $M+H^+$ = 509,17.

Trinn 4: 7-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-8-fenyl-4,5-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-f]kinolin-3-ol

5

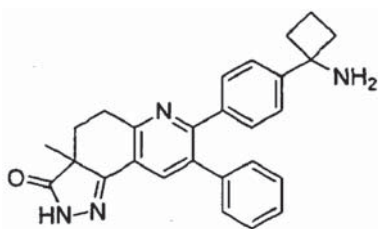
[0138] tert-butyl (1-(4-(3-hydroksy-8-fenyl-4,5-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-f]kinolin-7-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat (19 mg, 0,037 mmol) ble oppløst i TFA (1 ml) og omrørt i 30 sekunder. Løsningen ble umiddelbart konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble oppløst i dietyleter (~2 ml) og konsentrert til tørrhet under redusert trykk tre ganger. Residuet ble deretter oppslemmet i dietyleter (2 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Dette ble gjentatt tre ganger. Det gjenværende løsningsmiddel ble fjernet under redusert trykk og tørket, hvilket gir det ønskede produkt som et gråhvitt, fast stoff (3 mg, 17% utbytte). 1H -NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,05 (1H, s), 7,49 (2H, d), 7,44 (2H, d), 7,27-7,34 (3H, m), 7,20-7,27 (2H, m), 3,25 (2H, t), 2,87 (2H, t), 2,72-2,82 (2H, m), 2,54-2,65 (2H, m), 2,18-2,30 (1H, m), 1,90-2,03 (1H, m). LCMS (Metode A) RT = 3,40 min, $M+H^+$ = 409,19.

15

Eksempel 8: 7-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-3a-metyl-8-fenyl-4,5-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-f]kinolin-3(3aH)-on

20

[0139]



7-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-3a-metyl-8-fenyl-4,5-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-f]kinolin-3(3aH)-on

25

Trinn 1: metyl 2-(4-(1-((tert-butoksykarbonyl)amino)cyklobutyl)fenyl)-6-metyl-5-okso-3-fenyl-5,6,7,8-tetrahydrokinolin-6-karboksylat

30

[0140] en løsning av metyl 2-(4-(1-((tert-butoksykarbonyl)amino)cyklobutyl)fenyl)-5-okso-3-fenyl-5,6,7,8-tetrahydrokinolin-6-karboksylat (65 mg, 0,12 mmol) i vannfri THF (1,0 ml) ble avkjølt til 0°C under en nitrogen-atmosfære, fulgt av dråpevis tilsetning av kalium-tert-butoksid løsning (1M i THF, 150 μ L, 0,15 mmol). Blandingen ble omrørt ved 0°C i 15 minutter fulgt av tilsetning av metyljodid (10 μ L, 0,16 mmol).

Reaksjonsblandingen fikk oppvarmes til romtemperatur og omrørt i ytterligere 4 timer. Blandingen ble fortynnet med etylacetat (2,0 ml), vasket med 1M HCl løsning (2,0 ml), saltvann (2 x 2,0 ml), tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert til tørrhet under redusert trykk, hvilket gir det ønskede produkt som et brunt, fast stoff (54 mg, 83% utbytte). LCMS (Metode A) RT = 7,92 min, M+H⁺ = 541,18.

Trinn 2: tert-butyl (1-(4-(3a-metyl-3-okso-8-fenyl-3,3a,4,5-tetrahydro-2H-pyrazolo[3,4-f]kinolin-7-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat

[0141] Til en løsning av metyl 2-(4-(1-((tert-

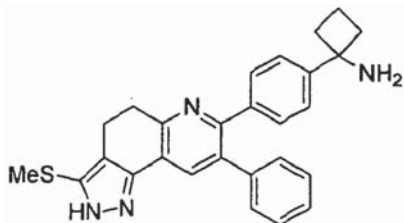
butoksykarbonyl)amino)cyklobutyl)fenyl)-6-metyl-5-okso-3-fenyl-5,6,7,8-tetrahydrokinolin-6-karboksylat (54 mg, 0,10 mmol) i vannfri etanol (1300 µL) ble det tilsatt hydrazinmonohydrat (8 µL, 0,16 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til tilbakeløp under en nitrogen-atmosfære i 5 timer, ytterligere hydrazinmonohydrat (40 µL, 0,82 mmol) ble tilsatt og blandingen oppvarmet ved tilbakeløp i 18 timer. Etter avkjøling til romtemperatur ble reaksjonsblandingen konsentrert til tørrhet under redusert trykk, rensed ved Biotage kromatografi (silika, heksan:etylacetat, gradient eluering fra 88:12 til 0:100), hvilket gir det ønskede produkt som et gult, fast stoff (12 mg, 23% utbytte). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,72 (1H, s), 8,09 (1 H, s), 7,34 (2H, d), 7,30 (2H, d), 7,23-7,28 (3H, m), 7,16-7,22 (2H, m), 5,05 (1H, br s), 3,32-3,44 (1H, m), 3,19-3,32 (1H, br m), 2,41-2,60 (4H, br m), 2,26-2,35 (1H, dd), 1,97-2,11 (2H, m), 1,74-1,86 (1H, m), 1,45 (3H, s), 1,14-1,44 (9H, br m). LCMS (Metode A) RT = 6,60 min, M+H⁺ = 523,17.

Trinn 3: 7-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-3a-metyl-8-fenyl-4,5-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-f]kinolin-3(3aH)-on

[0142] tert-butyl (1-(4-(3a-metyl-3-okso-8-fenyl-3,3a,4,5-tetrahydro-2H-pyrazolo[3,4-f]kinolin-7-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (12 mg, 0,023 mmol) ble oppløst i TFA (1 ml) og omrørt i 30 sekunder. Løsningen ble umiddelbart konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble oppløst i dietyleter (~2 ml) og konsentrert til tørrhet under redusert trykk tre ganger. Residuet ble deretter oppslemmet i dietyleter (2 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Dette ble gjentatt tre ganger. Det gjenværende løsningsmiddel ble fjernet under redusert trykk og tørket, hvilket gir det ønskede produkt som et gråhvitt, fast stoff (9 mg, 60% utbytte). ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8,15 (1H, s), 7,49 (2H, d), 7,44 (2H, d), 7,29-7,36 (3H, m), 7,20-7,26 (2H, m), 3,35-3,45 (1H, m), 3,16-3,26 (1H, dd), 2,72-2,84 (2H, m), 2,54-2,66 (2H, m), 2,19-2,39 (2H, m), 1,92-2,09 (2H, m), 1,43 (3H, s). LCMS (Metode A) RT = 3,76 min, M+H⁺ = 423,16.

Eksempel 9: 1-(4-(3-(metyltio)-8-fenyl-4,5-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-f]kinolin-7-yl)fenyl)cyklobutanamin

[0143]



Trinn 1: tert-butyl (1-(4-(3-(metyltio)-8-fenyl-4,5-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-f]kinolin-7-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat

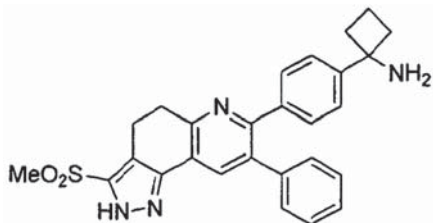
[0144] Til en løsning av tert-butyl (1-(4-(6-(bis(metyltio)metylen)-5-okso-3-fenyl-5,6,7,8-tetrahydrokinolin-2-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (200 mg, 0,35 mmol) i vannfri etanol (1,7 ml) ble det tilsatt hydrazinmonohydrat (25 μ L, 0,52 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 80°C under en nitrogen-atmosfære i 2 timer. Etter avkjøling til romtemperatur ble reaksjonsblandingen konsentrert til tørrhet under redusert trykk, rensed ved Biotage kromatografi (silika, heksan:etylacetat, gradient eluering fra 90:10 til 80:20), hvilket gir det ønskede produkt som et gult, fast stoff (53 mg, 28% utbytte). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,94 (1H, s), 7,16-7,24 (4H, m), 7,11-7,16 (3H, m), 7,06-7,10 (2H, m), 3,16 (2H, t), 2,83 (2H, t), 2,35 (3H, s), 2,15-2,45 (4H, br m), 1,88-2,01 (1H, m), 1,64-1,77 (1 H, m), 1,00-1,35 (9H, br m). LCMS (Metode A) RT = 6,94 min, $\text{M}+\text{H}^+$ = 539,15.

Trinn 2: 1-(4-(3-(metyltio)-8-fenyl-4,5-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-f]kinolin-7-yl)fenyl)cyklobutanamin

[0145] tert-butyl (1-(4-(3-(metyltio)-8-fenyl-4,5-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-f]kinolin-7-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (53 mg, 0,098 mmol) ble oppløst i TFA (2 ml) og omrørt i 30 sekunder. Løsningen ble umiddelbart konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble oppløst i dietyleter (~2 ml) og konsentrert til tørrhet under redusert trykk tre ganger. Residuet ble deretter oppslemmet i dietyleter (2 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Dette ble gjentatt tre ganger. Det gjenværende løsningsmiddel ble fjernet under redusert trykk og frysetørket, hvilket gir det ønskede produkt som et gråhvitt, fast stoff (24 mg, 37% utbytte). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 8,14 (1H, br s), 7,48 (2H, d), 7,43 (2H, d), 7,27-7,34 (3H, m), 7,21-7,27 (2H, m), 3,26 (2H, t), 2,97 (2H, br t), 2,72-2,82 (2H, m), 2,53-2,63 (2H, m), 2,49 (3H, s), 2,19-2,30 (1H, m), 1,91-2,02 (1H, m). LCMS (Metode A) RT = 4,06 min, $\text{M}+\text{H}^+$ = 439,14.

Eksempel 10: 1-(4-(3-(metylsulfonyl)-8-fenyl-4,5-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-f]kinolin-7-yl)fenyl)cyklobutanamin

[0146]



Trinn 1: tert-butyl (1-(4-(3-(metylsulfonyl)-8-fenyl-4,5-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-f]kinolin-7-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat

[0147] Til en løsning av tert-butyl (1-(4-(3-(metyltio)-8-fenyl-4,5-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-f]kinolin-7-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat (158 mg, 0,29 mmol) i en blanding av THF (2 ml) og metanol (2 ml) ble det tilsatt en løsning av okson® (monopersulfatforbindelse, 1,08 g, 1,76 mmol) i vann (4 ml) dråpevis.

Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 4 timer, deretter quenched ved dråpevis tilsetning av mettet NaHCO₃ løsning (4 ml) og ekstrahert med etylacetat (3 x 8 ml). De samlede organiske faser ble vasket med mettet NaHCO₃ løsning (8 ml), saltvann (8 ml), tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble rensert ved Biotage kromatografi (silika, heksan:etylacetat, gradient eluering fra 92:12 til 100:0), hvilket gir det ønskede produkt som et hvitt, fast stoff (44 mg, 26% utbytte). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,85 (1 H, s), 7,27 (2H, d), 7,17-7,25 (5H, m), 7,11-7,16 (2H, m), 3,24 (2H, t), 3,14 (2H, t), 3,15 (3H, s), 2,18-2,51 (4H, br m), 1,96-2,10 (1H, br m), 1,68-1,80 (1H, br m), 1,09-1,38 (9H, br m). LCMS (Metode A) RT = 6,59 min, M+H⁺ = 571,11.

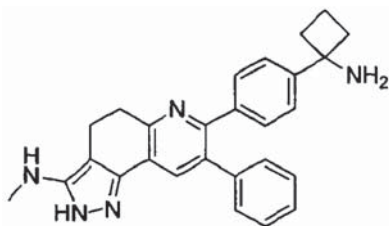
Trinn 2: 1-(4-(3-(metylsulfonyl)-8-fenyl-4,5-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-f]kinolin-7-yl)fenyl)cyklobutanamin

[0148] tert-butyl (1-(4-(3-(metylsulfonyl)-8-fenyl-4,5-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-f]kinolin-7-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat (40 mg, 0,070 mmol) ble oppløst i TFA (2 ml) og omrørt i 30 sekunder. Løsningen ble umiddelbart konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble oppløst i dietyleter (~2 ml) og konsentrert til tørrhet under redusert trykk tre ganger. Residuet ble deretter oppslemmet i dietyleter (2 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Dette ble gjentatt tre ganger. Det gjenværende løsningsmiddel ble fjernet under redusert trykk og frysetørket, hvilket gir det ønskede produkt som et gråhvitt, fast stoff (18 mg, 37% utbytte). ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8,10 (1H, s), 7,50 (2H, d), 7,44 (2H, d), 7,31-

7,35 (3H, m), 7,24-7,29 (2H, m), 3,32 (2H, t), 3,28 (3H, s), 3,24 (2H, t), 2,74-2,82 (2H, m), 2,54-2,64 (2H, m), 2,19-2,30 (1H, m), 1,92-2,03 (1H, m). LCMS (Metode A) RT = 3,81 min, $M+H^+$ = 471,16.

Eksempel 11: 7-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-N-metyl-8-fenyl-4,5-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-f]kinolin-3-amin

[0149]



Trinn 1: tert-butyl (1-(4-(3-(metylamino)-8-fenyl-4,5-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-f]kinolin-7-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat

[0150] Til en løsning av tert-butyl (1-(4-(6-(bis(metyltio)metylen)-5-okso-3-fenyl-5,6,7,8-tetrahydrokinolin-2-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat (100 mg, 0,18 mmol) i etanol (873 μ l) ble det tilsatt metylamin (2M i THF, 87 μ l, 0,18 mmol) og blandingen oppvarmet til 80°C under en nitrogen-atmosfære i 2 timer. Ytterligere metylamin (2M i THF, 873 μ l, 1,746 mmol) ble tilsatt og blandingen oppvarmet til 80°C under en nitrogen-atmosfære i 2 timer. Hydrazinmonohydrat (25,4 μ l, 0,52 mmol) ble tilsatt og blandingen oppvarmet til 80°C i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert til tørrhet under redusert trykk og rensset ved Biotage kromatografi (silika, DCM:MeOH, gradient eluering fra 100:0 til 90:10), hvilket gir et fargeløst, fast stoff (47 mg, 52% utbytte). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,63 (1H, s), 7,32 (2H, d), 7,27 (2H, d), 7,16-7,22 (3H, m), 7,09-7,16 (2H, m), 5,06 (1H, br s), 3,10 (2H, t), 2,68 (3H, s), 2,22-2,60 (6H, br m), 1,97-2,09 (1H, m), 1,72-1,84 (1H, m), 1,03-1,53 (9H, br m). LCMS (Metode A) RT = 5,34 min, $M+H^+$ = 522,19.

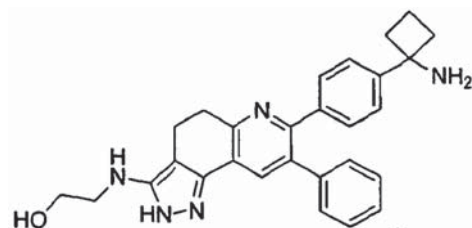
Trinn 2: 7-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-N-metyl-8-fenyl-4,5-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-f]kinolin-3-amin

[0151] tert-butyl (1-(4-(3-(metylamino)-8-fenyl-4,5-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-f]kinolin-7-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat (47 mg, 0,090 mmol) ble oppløst i TFA (2 ml) og omrørt i 30 sekunder. Løsningen ble umiddelbart konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble oppløst i dietyleter (~2 ml) og konsentrert til tørrhet under redusert trykk tre ganger. Residuet ble deretter oppslemmet i dietyleter (2 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Dette ble gjentatt tre ganger. Det gjenværende løsningsmiddel ble fjernet under redusert trykk og

frysetørket, hvilket gir det ønskede produkt som et gråhvitt, fast stoff (31 mg, 53% utbytte). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 8,08 (1 H, s), 7,50 (2H, d), 7,44 (2H, d), 7,30-7,50 (3H, m), 7,23-7,27 (2H, m), 3,30 (2H, t), 2,98 (3H, s), 2,87 (2H, t), 2,73-2,81 (2H, m), 2,54-2,64 (2H, m), 2,19-2,31 (1H, m), 1,92-2,04 (1H, m). LCMS (Metode A) RT = 3,28 min, $\text{M}+\text{H}^+ = 422,18$.

Eksempel 12: 2-((7-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-8-fenyl-4,5-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-f]kinolin-3-yl)amino)etanol

[0152]



Trinn 1: tert-butyl (1-(4-(3-((2-hydroksyetyl)amino)-8-fenyl-4,5-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-f]kinolin-7-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat

[0153] Til en løsning av tert-butyl (1-(4-(6-(bis(metyltio)metylen)-5-okso-3-fenyl-5,6,7,8-tetrahydrokinolin-2-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat (100 mg, 0,18 mmol) i etanol (873 μl) ble det tilsatt etanolamin (10,6 μl , 0,18 mmol) og blandingen oppvarmet til 80 $^{\circ}\text{C}$ under en nitrogen-atmosfære i 2 timer. Ytterligere etanolamin (106 μl , 1,75 mmol) ble tilsatt og blandingen oppvarmet til 80 $^{\circ}\text{C}$ under en nitrogen-atmosfære i 18 timer. Hydrazinmonohydrat (25,4 μl , 0,52 mmol) ble tilsatt og blandingen oppvarmet til 80 $^{\circ}\text{C}$ i 3 timer. Reaksjonsblanding ble konsentrert til tørrhet under redusert trykk og renses ved Biotage kromatografi (silika, $\text{DCM}:\text{MeOH}$, gradient eluering fra 100:0 til 90:10), hvilket gir et fargeløst, fast stoff (51 mg, 53% utbytte). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,67 (1H, s), 7,18-7,28 (4H, br m), 7,10-7,16 (3H, m), 7,01-7,08 (2H, m), 5,11 (1H, br s), 3,74 (2H, t), 3,35 (2H, t), 3,15 (2H, t), 2,66 (2H, t), 2,19-2,58 (4H, br m), 1,95-2,08 (1H, m), 1,69-1,81 (1H, m), 1,03-1,49 (9H, br m). LCMS (Metode A) RT = 5,20 min, $\text{M}+\text{H}^+ = 552,24$.

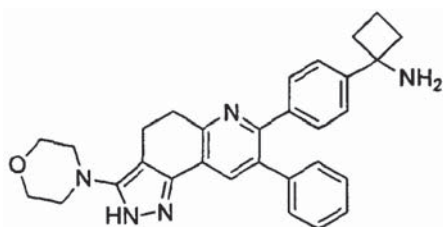
Trinn 2: 2-((7-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-8-fenyl-4,5-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-f]kinolin-3-yl)amino)etanol

[0154] tert-butyl (1-(4-(3-((2-hydroksyetyl)amino)-8-fenyl-4,5-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-f]kinolin-7-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat (25 mg, 0,045 mmol) ble oppløst i TFA (1 ml) og omrørt i 30 sekunder. Løsningen ble umiddelbart konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble oppløst i dietyleter (~2 ml) og konsentrert til tørrhet under redusert trykk tre ganger. Residuet ble deretter

oppslemmet i dietyleter (2 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Dette ble gjentatt tre ganger. Det gjenværende løsningsmiddel ble fjernet under redusert trykk og frysetørket, hvilket gir det ønskede produkt som et gråhvitt, fast stoff (22 mg, 71% utbytte). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 8,06 (1H, s), 7,50 (2H, d), 7,44 (2H, d), 7,29-7,34 (3H, m), 7,22-7,28 (2H, m), 3,78 (2H, t), 3,41 (2H, t), 3,30 (2H, t), 2,90 (2H, t), 2,71-2,82 (2H, m), 2,54-2,66 (2H, m), 2,19-2,30 (1H, m), 1,91-2,03 (1H, m). LCMS (Metode A) RT = 3,30 min, $\text{M}+\text{H}^+$ = 452,17.

Eksempel 13: 1-(4-(3-morfolino-8-fenyl-4,5-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-f]kinolin-7-yl)fenyl)cyclobutanamin

[0155]



Trinn 1: tert-butyl (1-(4-(3-morfolino-8-fenyl-4,5-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-f]kinolin-7-yl)fenyl)cyclobutyl)karbamat

[0156] Til en løsning av tert-butyl (1-(4-(6-(bis(metyltio)metylen)-5-okso-3-fenyl-5,6,7,8-tetrahydrokinolin-2-yl)fenyl)cyclobutyl)karbamat (100 mg, 0,18 mmol) i etanol (873 μl) ble det tilsatt morfolin (76 μl , 0,87 mmol) og blandingen oppvarmet til 80 $^{\circ}\text{C}$ under en nitrogen-atmosfære i 2 timer. Hydrazinmonohydrat (12,7 μl , 0,26 mmol) ble tilsatt og blandingen oppvarmet til 80 $^{\circ}\text{C}$ i 1 time. Ytterligere hydrazinmonohydrat (72 μl , 1,48 mmol) ble tilsatt og blandingen oppvarmet til 80 $^{\circ}\text{C}$ i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert til tørrhet under redusert trykk og renses ved Biotage kromatografi (silika, cykloheksan:etylacetat, gradient eluering fra 92:2 til 100:0), hvilket gir et hvitt, fast stoff (30 mg, 30% utbytte). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,67 (1H, s), 7,31 (2H, d), 7,23-7,28 (2H, m), 7,18-7,24 (3H, m), 7,07-7,14 (2H, m), 4,95-5,44 (1H, br m), 3,82 (4H, t), 3,24 (2H, t), 3,21 (4H, t), 2,91 (2H, t), 2,19-2,64 (4H, br m), 1,97-2,09 (1 H, m), 1,73-1,84 (1 H, m), 1,10-1,46 (9H, br m). LCMS (Metode A) RT = 6,18 min, $\text{M}+\text{H}^+$ = 578,24.

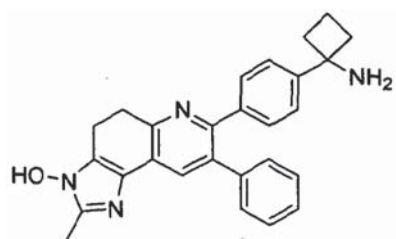
Trinn 2: 1-(4-(3-morfolino-8-fenyl-4,5-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-f]kinolin-7-yl)fenyl)cyclobutanamin

[0157] tert-butyl (1-(4-(3-morfolino-8-fenyl-4,5-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-f]kinolin-7-yl)fenyl)cyclobutyl)karbamat (30 mg, 0,052 mmol) ble oppløst i TFA (2 ml) og omrørt i 30 sekunder. Løsningen ble umiddelbart konsentrert til tørrhet under redusert

trykk. Residuet ble oppløst i dietyler (∼2 ml) og konsentrert til tørrhet under redusert trykk tre ganger. Residuet ble deretter oppslemmet i dietyler (2 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Dette ble gjentatt tre ganger. Det gjenværende løsningsmiddel ble fjernet under redusert trykk og frysetørket, hvilket gir det ønskede produkt som et gråhvitt, fast stoff (23 mg, 63% utbytte). ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8,08 (1H, s), 7,49 (2H, d), 7,44 (2H, d), 7,29-7,33 (3H, m), 7,22-7,27 (2H, m), 3,86 (4H, t), 3,26 (2H, t), 3,22 (4H, t), 2,98 (2H, t), 2,73-2,82 (2H, m), 2,54-2,64 (2H, m), 2,19-2,30 (1H, m), 1,92-2,03 (1H, m). LCMS (Metode A) RT = 3,74 min, M+H⁺ = 478,23.

Eksempel 14: 7-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-2-metyl-8-fenyl-4,5-dihydro-3H-imidazo[4,5-f]kinolin-3-ol

[0158]



Trinn 1: tert-butyl (1-(4-(6-(hydroksyimino)-5-okso-3-fenyl-5,6,7,8-tetrahydrokinolin-2-yl)fenyl)cyclobutyl)karbammat

[0159] Til en løsning av tert-butyl (1-(4-(5-okso-3-fenyl-5,6,7,8-tetrahydrokinolin-2-yl)fenyl)cyclobutyl)karbammat (1,00 g, 2,134 mmol) i vannfri THF (30 ml) ble det tilsatt dråpevis kalium-tert-butoksid (1M i THF, 2,56 ml, 2,56 mmol) over en periode på 10 min, hvilket gir en dyp rød løsning. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur under en nitrogen-atmosfære i 30 min. Til dette ble det tilsatt dråpevis isopentylnitritt (0,286 ml, 2,134 mmol) over en periode på 5 min, hvilket gir en rød løsning. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 50°C under en nitrogen-atmosfære i 1 time deretter fikk avkjøles til romtemperatur og konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble gjenoppløst i vann (5 ml), surgjort med 1 M HCl løsning (5 ml) og ekstrahert med etylacetat (3 x 10 ml). De samlede organiske faser ble vasket med vann (20 ml), saltvann (20 ml), tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble rensert ved Biotage kromatografi (silika, heksan:etylacetat, gradient eluering fra 88:12 til 0:100), hvilket gir det ønskede produkt som et brunt, fast stoff (436 mg, 41% utbytte)). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,40 (1H, s), 7,40 (2H, d), 7,32 (2H, d), 7,25-7,29 (3H, m), 7,18-7,22 (2H, m), 5,04 (1H, br s), 3,38 (2H, t), 3,29 (2H, t), 2,26-2,59 (4H, br m), 2,01-2,12 (1H, m), 1,76-

1,86 (1 H, m), 1,15-1,45 (9H, br m). LCMS (Metode A) RT = 6,74 min, $M+H^+$ = 498,13.

Trinn 2: tert-butyl (1-(4-(3-hydroksy-2-metyl-8-fenyl-4,5-dihydro-3H-imidazo[4,5-f]kinolin-7-yl)fenyl)cyclobutyl)karbamat

5

[0160] Til en løsning av tert-butyl (1-(4-(6-(hydroksyimino)-5-okso-3-fenyl-5,6,7,8-tetrahydrokinolin-2-yl)fenyl)cyclobutyl)karbamat (300 mg, 0,603 mmol) i etanol (3,0 ml) ble det tilsatt acetaldehyd (68,1 μ l, 1,206 mmol) fulgt av ammoniumhydroksid (329 μ l, 2,53 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 80°C under en nitrogen-atmosfære i 2 timer, fikk deretter avkjøles til romtemperatur og konsentrert til tørrhet under redusert trykk og tørket, hvilket gir råproduktet som et brunt, fast stoff (306 mg, 97% utbytte).

10

[0161] En 50 mg porsjon av dette ble ytterligere rensset ved Biotage kromatografi (silika, DCM:MeOH, gradient eluering fra 100:0 til 50:50), hvilket gir det ønskede produkt som et brunt, fast stoff (10 mg). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,70 (1H, s), 7,15-7,24 (7H, m), 7,09-7,14 (2H, br m), 3,19 (2H, t), 2,91 (2H, t), 2,20-2,52 (4H, br m), 2,30 (3H, s), 1,93-2,06 (1H, m), 1,69-1,79 (1 H, m), 1,06-1,45 (9H, br m). LCMS (Metode A) RT = 5,00 min, $M+H^+$ = 523,19.

15

Trinn 3: 7-(4-(1-aminocyclobutyl)fenyl)-2-metyl-8-fenyl-4,5-dihydro-3H-imidazo[4,5-f]kinolin-3-ol

20

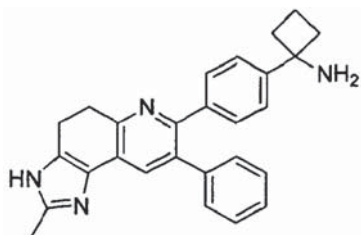
[0162] tert-butyl (1-(4-(3-hydroksy-2-metyl-8-fenyl-4,5-dihydro-3H-imidazo[4,5-f]kinolin-7-yl)fenyl)cyclobutyl)karbamat (10 mg, 0,019 mmol) ble oppløst i TFA (1 ml) og omrørt i 30 sekunder. Løsningen ble umiddelbart konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble oppløst i dietyleter (~2 ml) og konsentrert til tørrhet under redusert trykk tre ganger. Residuet ble deretter oppslemmet i dietyleter (2 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Dette ble gjentatt tre ganger. Det gjenværende løsningsmiddel ble fjernet under redusert trykk og frysetørket, hvilket gir det ønskede produkt som et blekbrunt, fast stoff (10 mg, 80% utbytte). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 7,92 (1H, s), 7,48 (2H, d), 7,43 (2H, d), 7,30-7,34 (3H, m), 7,22-7,26 (2H, m), 3,42 (2H, t), 3,18 (2H, t), 2,72-2,81 (2H, m), 2,63 (3H, s), 2,54-2,64 (2H, m), 2,18-2,29 (1H, m), 1,91-2,02 (1H, m). LCMS (Metode A) RT = 3,14 min, $M+H^+$ = 423,12.

25

30

Eksempel 15: 1-(4-(2-metyl-8-fenyl-4,5-dihydro-3H-imidazo[4,5-f]kinolin-7-yl)fenyl)cyclobutanamin

35

[0163]

Trinn 1: tert-butyl (1-(4-(2-metyl-8-fenyl-4,5-dihydro-3H-imidazo[4,5-f]kinolin-7-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat

5

[0164] Til en løsning av tert-butyl (1-(4-(3-hydroksy-2-metyl-8-fenyl-4,5-dihydro-3H-imidazo[4,5-f]kinolin-7-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (276 mg, 0,528 mmol) i vannfri DMF (1,4 ml) ble det tilsatt trietylfosfitt (181 µl, 1,056 mmol) og oppvarmet til 100 °C under en nitrogen-atmosfære natten over. Reaksjonsblandingen fikk avkjøles til romtemperatur, fortynnet med 50:50 vann:saltvann (10 ml) og ekstrahert med etylacetat (3 x 5 ml). De samlede organiske faser ble vasket med 50:50 vann:saltvann (2 x 10 ml), saltvann (10 ml) tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble rensert ved Biotage kromatografi (silika, DCM:MeOH, gradient eluering fra 100:0 til 90:10), hvilket gir det ønskede produkt som et blekbrunt, fast stoff (100 mg, 37% utbytte). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,74 (1H, s), 7,28 (2H, d), 7,23 (2H, d), 7,13-7,17 (3H, m), 7,06-7,11 (2H, m), 5,09 (1H, br s), 3,25 (2H, t), 2,92 (2H, t), 2,16-2,59 (4H, br m), 2,41 (3H, s), 1,95-2,08 (1H, m), 1,70-1,82 (1H, m), 1,05-1,47 (9H, br m). LCMS (Metode A) RT = 4,66 min, M+H⁺ = 507,20.

20

Trinn 2: 1-(4-(2-metyl-8-fenyl-4,5-dihydro-3H-imidazo[4,5-f]kinolin-7-yl)fenyl)cyklobutanamin

[0165] tert-butyl (1-(4-(2-metyl-8-fenyl-4,5-dihydro-3H-imidazo[4,5-f]kinolin-7-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (25 mg, 0,049 mmol) ble oppløst i TFA (1 ml) og omrørt i 30 sekunder. Løsningen ble umiddelbart konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble oppløst i dietyleter (~2 ml) og konsentrert til tørrhet under redusert trykk tre ganger. Residuet ble deretter oppslemmet i dietyleter (2 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Dette ble gjentatt tre ganger. Det gjenværende løsningsmiddel ble fjernet under redusert trykk og frysetørket, hvilket gir det ønskede produkt som et gråhvitt, fast stoff (23 mg, 74% utbytte). ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7,90 (1H, s), 7,49 (2H, d), 7,44 (2H, d), 7,31-7,35 (3H, m), 7,23-7,27 (2H, m), 3,44 (2H, t), 3,20 (2H, t), 2,73-2,81 (2H, m), 2,72 (3H, s), 2,55-2,65 (2H,

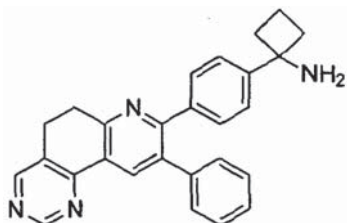
30

m), 2,19-2,30 (1H, m), 1,92-2,03 (1 H, m). LCMS (Metode A) RT = 3,02 min, $M+H^+ = 407,14$.

Eksempel 16: 1-(4-(9-fenyl-5,6-dihydropyrido[2,3-h]kinazolin-8-yl)fenyl)-cyklobutanamin

5

[0166]



Trinn 1: tert-butyl (1-(4-(9-fenyl-5,6-dihydropyrido[2,3-h]kinazolin-8-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat

10

[0167] Til en løsning av *tert*-butyl 1-(4-(6-((dimetylamino)metylen)-5-okso-3-fenyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (50 mg, 0,09 mmol) i vannfri etanol (1000 μ L) ble det tilsatt natriumetoksidløsning (21% i etanol, 150 μ L, 0,38 mmol) og formamidinacetat (20 mg, 0,19 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 80°C under en nitrogen-atmosfære i 2 timer. Den ble konsentrert til tørrhet under redusert trykk, renses ved Biotage kromatografi (silika, heksan: etylacetat, gradient eluering fra 95:5 til 60:40) og oppslemmet i dietyleter (1 ml), hvilket gir det ønskede produkt som et gråhvitt, fast stoff (12 mg, 26% utbytte). ^1H NMR (500 MHz, CH_3OD) 9,03 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,31 (bs, 4H), 7,25 (dd, 3H), 7,21 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,31-2,45 (m, 4H), 1,92-1,97 (m, 1H), 1,72-1,74 (m, 1H), 1,2-1,5 (br s, 9H). LCMS (Metode A): $R_T = 7,64$ min, $M+H^+ = 505$.

20

Trinn 2: 1-(4-(9-fenyl-5,6-dihydropyrido[2,3-h]kinazolin-8-yl)fenyl)cyklobutanamin

25

[0168] *Tert*-butyl (1-(4-(9-fenyl-5,6-dihydropyrido[2,3-h]kinazolin-8-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (12 mg, 0,023 mmol) ble oppløst i TFA (1 ml) og omrørt i 30 sekunder. Løsningen ble umiddelbart konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble oppløst i dietyleter (~2 ml) og konsentrert til tørrhet under redusert trykk tre ganger. Residuet ble deretter oppslemmet i dietyleter (2 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Dette ble gjentatt tre ganger. Det gjenværende løsningsmiddel ble fjernet under redusert trykk og tørket, hvilket gir det ønskede produkt som et gråhvitt, fast stoff (8 mg, 70% utbytte). ^1H NMR (500 MHz, CH_3OD) 9,09 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,32 (m,

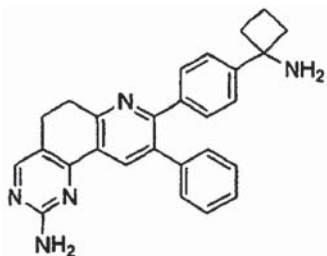
30

3H), 7,26 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,59 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 1,98 (m, 1H). LCMS (Metode A): $R_T = 4,26$ min, $M+2H^+ = 406$.

Eksempel 17: 8-(4-(1-aminocyklobutyl)-fenyl)9-fenyl-5,6-dihydropyrido[2,3-h]kinazolin-2-amin

5

[0169]



Trinn 1: tert-butyl (1-(4-(2-amino-9-fenyl-5,6-dihydropyrido[2,3-h]kinazolin-8-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat

10

[0170] Til en løsning av *tert*-butyl 1-(4-(6-((dimetylamino)metylen)-5-okso-3-fenyl-5,6,7,8-tetrahydropyridin-2-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (45 mg, 0,085 mmol) i vannfri etanol (1500 μ L) ble det tilsatt natriumetoksid løsning (21% i etanol, 130 μ L, 0,34 mmol) og guanidinnitrat (22 mg, 0,17 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 80°C under en nitrogen-atmosfære i én time. Den ble konsentrert til tørrhet under redusert trykk, renses ved Biotage kromatografi (silika, diklormetan: metanol, gradient eluering fra 99:1 til 90:10) og oppslemmet i dietyleter (1 ml), hvilket gir det ønskede produkt som et gråhvitt, fast stoff (10 mg, 23% utbytte). 1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO) 8,36 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,31 (m, 5H), 7,25 (m, 4H), 6,56 (bs, 1H), 3,11 (t, 2H), 2,91 (t, 2H), 2,33 (br m, 4H), 1,93-2,04 (m, 1H), 1,70-1,82 (m, 1H), 1,1-1,41 (br s, 9H). LCMS (Metode A): $R_T = 6,23$ min, $M+H^+ = 520$.

15

20

Trinn 2: 8-(4-(9-fenyl-5,6-dihydropyrido[2,3-h]kinazolin-2-amin

[0171] *Tert*-butyl (1-(4-(2-amino-9-fenyl-5,6-dihydropyrido[2,3-h]kinazolin-8-

25

yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (10 mg, 0,019 mmol) ble oppløst i TFA (1 ml) og omrørt i 30 sekunder. Løsningen ble umiddelbart konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble oppløst i dietyleter (~2 ml) og konsentrert til tørrhet under redusert trykk tre ganger. Residuet ble deretter oppslemmet i dietyleter (2 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Dette ble gjentatt tre ganger. Det gjenværende løsningsmiddel ble fjernet under redusert trykk og tørket, hvilket gir det ønskede produkt som et gråhvitt, fast stoff (2 mg, 20% utbytte). 1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO) 8,04 (br s, 2H), 8,31 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,29

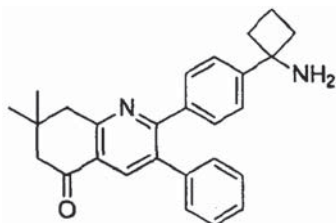
30

(m, 3H), 7,20 (m, 2H), 3,13 (t, 2H), 2,94 (t, 2H), 2,56 (m, 4H), 2,07-2,19 (br m, 1H), 1,74-1,85 (br m, 1H). LCMS (Metode A): $R_T = 3,58$ min, $M+H^+ = 420$.

Eksempel 18: 2-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-7,7-dimetyl-3-fenyl-7,8-dihydrokinolin-5(6H)-on

5

[0172]



Trinn 1: tert-butyl (1-(4-(7,7-dimetyl-5-okso-3-fenyl-5,6,7,8-tetrahydrokinolin-2-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat

10

[0173] Til en løsning av tert-butyl (1-(4-(3-(dimetylamino)-2-fenylakryloyl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (166 mg, 0,40 mmol) i eddiksyre (1 ml) ble det tilsatt molekylsikter (10 mg) og 3-amino-5,5-dimetylcykloheks-2-enon (82 mg, 0,59 mmol) under nitrogen. Den resulterende blandingen ble oppvarmet ved 100 °C i 2 timer. Etter avkjølt til romtemperatur, blandingen ble fordelt mellom vann (10 ml) og diklormetan (10 ml). Lagene ble separert og den vandige fasen ekstrahert inn i diklormetan (2 x 10 ml). De samlede organiske faser ble vasket med mettet NaHCO_3 løsning (20 ml), tørket over Na_2SO_4 , filtrert og konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Det resulterende residuet ble rensert ved Biotage silikagel kromatografi (gradient 0 til 20% EtOAc i heksan), hvilket gir tittelforbindelsen (80 mg, 41%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 8,27 (1H, s), 7,37 (2H, d), 7,30 (2H, d), 7,25 -7,24 (3H, m), 7,19 -7,17 (2H, m), 5,06 (1H, br s), 3,13 (2H, s), 2,59 (2H, s), 2,55-2,25 (4H, m), 2,09 -2,01 (1H, m), 1,82 -1,77 (1H, m), 1,44-1,15 (9H, br), 1,17 (6H, s).

20

Trinn 2: 2-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-7,7-dimetyl-3-fenyl-7,8-dihydrokinolin-5(6H)-on

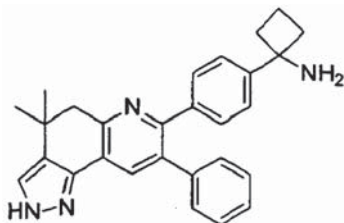
25

[0174] Ved å følge metoden for 2-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-3-fenyl-7,8-dihydrokinolin-5(6H)-on, ble tert-butyl (1-(4-(7,7-dimetyl-5-okso-3-fenyl-5,6,7,8-tetrahydrokinolin-2-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (30 mg, 0,06 mmol) omsatt, hvilket gir tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff (27 mg, 87%). LCMS (Metode A): $R_T = 4,48$ min, $M-\text{NH}_2 = 380$. ^1H NMR (500 MHz, MeOD): 8,26 (1H, s), 7,50 (2H, d), 7,43 (2H, d), 7,31-7,29 (3H, m), 7,21-7,19 (2H, m), 3,15 (2H, s), 2,78-2,72 (2H, m), 2,66 (2H, s), 2,60-2,54 (2H, m), 2,27-2,18 (1H, m), 2,00 -1,91 (1H, m), 1,17 (6H, s).

30

Eksempel 19:1-(4-(4,4-dimetyl-8-fenyl-4,5-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-f]kinolin-7-yl)fenyl)cyklobutanamin

[0175]



Trinn 1: tert-butyl (1-(4-(6-((dimetylamino)metylen)-7,7-dimetyl-5-okso-3-fenyl-5,6,7,8-tetrahydrokinolin-2-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat

[0176] Tert-butyl (1-(4-(7,7-dimetyl-5-okso-3-fenyl-5,6,7,8-tetrahydrokinolin-2-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (1 g, 2 mmol) ble oppløst i 10 ml vannfri N,N-dimetylfomamid dimetylacetale. Den resulterende blandingen ble oppvarmet til 100°C under en nitrogen-atmosfære i 48 timer. TLC og LC-MS analyse viste fullstendig forbruk av utgangsmaterialet. Reaksjonsblandingen ble konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Det rå residuet ble oppslemmet i n-heksan (10 ml) i 1 time. Suspensjonen ble filtrert og det faste stoffet ble tørket inntil konstant vekt, hvilket gir det ønskede produkt som et klart gult, fast stoff (420 mg, 76% utbytte). LCMS (Metode A): $R_T = 8,51$ min, $M+H^+ = 552$; $R_T = 8,81$ min, $M+H^+ = 525$ (tert-butyl(1-(4-(6-(hydroksymetylen)-7,7-dimetyl-5-okso-3-fenyl-5,6,7,8-tetrahydrokinolin-2-yl)cyklobutyl)karbamat.

Trinn 2: tert-butyl (1-(4-(4,4-dimetyl-8-fenyl-4,5-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-f]kinolin-7-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat

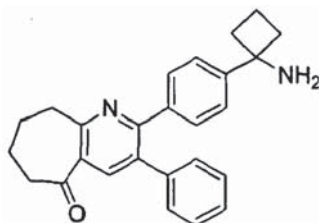
[0177] Til en løsning av tert-butyl (1-(4-(6-((dimetylamino)metylen)-7,7-dimetyl-5-okso-3-fenyl-5,6,7,8-tetrahydrokinolin-2-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (180 mg, 0,33 mmol) i vannfri etanol (4 ml) ble det tilsatt hydrazinhydrat (48 μ L, 1 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur under en nitrogen-atmosfære i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert til tørrhet under redusert trykk, renses ved Biotage kromatografi (silika, heksan: etylacetat, gradient eluering fra 99:1 til 60:40) og PREP HPLC (Metode A), hvilket gir det ønskede produkt som et hvitt, fast stoff (8 mg, 5% utbytte). 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 8,12 (s, 1H), 7,27-7,48 (br m, 5H), 7,25-7,18 (br m, 5H), 5,03 (br s, 1 H), 3,16 (s, 2H), 2,23-2,68 (br m, 4H), 1,97-2,12 (m, 1 H), 1,75-1,88 (m, 1 H), 1,11-1,57 (br s, 9H + 6H). LCMS (Metode A): $R_T = 6,62$ min, $M+H^+ = 521$.

Trinn 3: 1-(4-(4,4-dimetyl-8-fenyl-4,5-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-f]kinolin-7-yl)fenyl)cyklobutanamin

[0178] tert-butyl (1-(4-(4,4-dimetyl-8-fenyl-4,5-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-f]kinolin-7-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (8 mg, 0,015 mmol) ble oppløst i TFA (0,5 ml) og omrørt i 30 sekunder. Løsningen ble umiddelbart konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble oppløst i dietyleter (~1 ml) og konsentrert til tørrhet under redusert trykk tre ganger. Residuet ble deretter oppslemmet i dietyleter (1 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Dette ble gjentatt tre ganger. Det gjenværende løsningsmiddel ble fjernet under redusert trykk og tørket, hvilket gir det ønskede produkt som et gråhvitt, fast stoff (4 mg, 50% utbytte). ¹H NMR (500 MHz, CH₃OD) 8,18 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,19-7,33 (br m, 5H), 3,08 (s, 2H), 2,68-2,79 (br m, 2H), 2,51-2,64 (br m, 2H), 2,15-2,30 (br m, 1H), 1,87-2,01 (br m, 1 H), 1,35 (s, 6H). LCMS (Metode A): R_T = 3,03 min, M+H⁺ = 421.

Eksempel 20: 2-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-3-fenyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyklohepta[b]pyridin-5-on

[0179]



Trinn 1: tert-butyl (1-(4-(5-okso-3-fenyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyklohepta[b]pyridin-2-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat

[0180] Til en løsning av tert-butyl (1-(4-(3-(dimetylamino)-2-fenylakryloyl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (119 mg, 0,28 mmol) i eddiksyre (1 ml) ble det tilsatt molekylsikter (10 mg) og cykloheptan-1,3-dion (36 µL, 0,42 mmol) under nitrogen. Den resulterende blandingen ble oppvarmet ved 100 °C i 2 timer. Etter avkjøling til romtemperatur, ble blandingen fordelt mellom vann (10 ml) og diklormetan (10 ml). Lagene ble separert og den vandige fasen ekstrahert inn i diklormetan (2 x 10 ml). De samlede organiske faser ble vasket med mettet NaHCO₃ løsning (20 ml), saltvann (20 ml), tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Det resulterende residuet ble rensert ved Biotage silikagel kromatografi (gradient 0 til 20% EtOAc i heksan), hvilket gir tittelforbindelsen (32 mg, 24%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8,09 (1 H, s), 7,38 (2H, d), 7,30 (2H, d), 7,25 -7,24

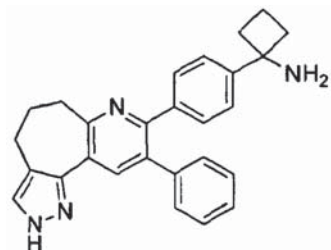
(3H, m), 7,19 -7,17 (2H, m), 5,04 (1H, br s), 3,29 (2H,t), 2,87 (2H, t), 2,60 -2,25 (4H, m), 2,07 -2,01 (3H, m), 1,99-1,94 (2H, m), 1,84 -1,75 (1H, m), 1,42-1,15 (9H, br).

Trinn 2: 2-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-3-fenyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyklohepta[b]pyridin-5-on

[0181] Ved å følge metoden for 2-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-3-fenyl-7,8-dihydrokinolin-5(6H)-on, ble tert-butyl (1-(4-(5-okso-3-fenyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyklohepta[b]pyridin-2-yl)fenyl)cyclobutyl)karbamat (14 mg, 0,03 mmol) omsatt, hvilket gir tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff (14 mg, 100%). LCMS (Metode A): $R_T = 4,26$ min, $M-NH_2 = 366$. 1H NMR (500 MHz, MeOD): 8,06 (1H, s), 7,50 (2H, d), 7,42 (2H, d), 7,29-7,28 (3H, m), 7,20-7,18 (2H, m), 3,30 (2H, t), 2,89 (2H, t), 2,78-2,72 (2H, m), 2,59 - 2,54 (2H, m), 2,25-2,19 (1H, m), 2,06-2,01 (2H, m), 1,98 -1,92 (3H, m).

Eksempel 21: 1-(4-(9-fenyl-2,4,5,6-tetrahydropyrazolo[3',4':3,4]cyklohepta[1,2-b]pyridin-8-yl)fenyl)cyclobutanamin

[0182]



Trinn 1: tert-butyl (1-(4-(6-((dimetylamino)metylen)-5-okso-3-fenyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyklohepta[b]pyridin-2-yl)fenyl)cyclobutyl)karbamat

[0183] Tert-butyl (1-(4-(5-okso-3-fenyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyklohepta[b]pyridin-2-yl)fenyl)cyclobutyl)karbamat (270 mg, 0,56 mmol) ble oppløst i 3 ml vannfri N,N-dimetylformamid dimetylacetale. Den resulterende blandingen ble oppvarmet til 100°C under en nitrogen-atmosfære i 18 timer. TLC og LC-MS analyse viste fullstendig forbruk av utgangsmaterialet. Reaksjonsblandingens ble konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Det rå residuet ble oppslemmet i n-heksan (5 ml) i 1 time. Suspensjonen ble filtrert og det faste stoffet ble tørket inntil konstant vekt, hvilket gir det ønskede produkt som et klart gult, fast stoff (190 mg, 63% utbytte). LCMS (Metode A): $R_T = 6,55$ min, $M+H^+ = 538$; $R_T = 8,43$ min, $M+H^+ = 511$ (tert-butyl(1-

(4-(6-(hydroksymetylen)-5-okso-3-fenyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyklohepta[b]pyridin-2-yl)cyklobutyl)karbamat.

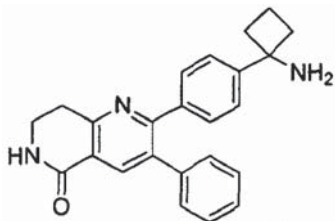
Trinn 2: tert-butyl (1-(4-(9-fenyl-2,4,5,6-tetrahydropyrazolo[3',4':3,4]cyklohepta[1,2-b]pyridin-8-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat

[0184] Til en løsning av tert-butyl (1-(4-(6-((dimetylamino)metylen)-5-okso-3-fenyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyklohepta[b]pyridin-2-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (90 mg, 0,17 mmol) i vannfri etanol (2 ml) ble det tilsatt hydrazinhydrat (25 µL, 0,5 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur under en nitrogen-atmosfære i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert til tørrhet under redusert trykk, rensed ved Biotage kromatografi (silika, heksan: etylacetat, gradient eluering fra 99:1 til 60:40) og preparativ HPLC (Metode G, gradient 5 til 95% 0,1%FA/ACN i 0,1%FA/H₂O, 20 minutter kjørt), hvilket gir det ønskede produkt som et hvitt, fast stoff (50 mg, 58% utbytte). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7,49 (s, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 7,21-7,25 (br m, 5H + 1H), 3,25 (m, 2H), 2,94 (t, 2H), 2,53-2,61 (br m, 1H), 2,42-2,52 (m, 2H), 2,31-2,41 (br m, 1H), 2,14-2,21 (m, 2H), 1,98-2,10 (m, 1H), 1,74-1,85 (m, 1H), 1,30-1,43 (br s, 9H). LCMS (Metode A): R_T = 6,09 min, M+H⁺ = 507.

Trinn 3: 1-(4-(9-fenyl-2,4,5,6-tetrahydropyrazolo[3',4':3,4]cyklohepta[1,2-b]pyridin-8-yl)fenyl)cyklobutanamin

[0185] Tert-butyl (1-(4-(9-fenyl-2,4,5,6-tetrahydropyrazolo[3',4':3,4]cyklohepta[1,2-b]pyridin-8-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (10 mg, 0,019 mmol) ble oppløst i TFA (0,5 ml) og omrørt i 30 sekunder. Løsningen ble umiddelbart konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble oppløst i dietyleter (~1 ml) og konsentrert til tørrhet under redusert trykk tre ganger. Residuet ble deretter oppslemmet i dietyleter (1 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Dette ble gjentatt tre ganger. Det gjenværende løsningsmiddel ble fjernet under redusert trykk og tørket, hvilket gir det ønskede produkt som et gråhvitt, fast stoff (2 mg, 20% utbytte). ¹H NMR (500 MHz, CH₃OD) 8,69 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,2 (d, 2H), 7,34 (m, 3H), 7,29 (m, 2H), 3,47-3,53 (m, 1H), 3,03 (m, 2H), 2,74-2,82 (br m, 2H), 2,56-2,67 (br m, 2H), 2,19-2,34 (br m, 3H), 1,91- 2,03 (m, 1H). LCMS (Metode A): R_T = 3,03 min, M+H⁺ = 407.

Eksempel 22: 2-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-3-fenyl-7,8-dihydro-1,6-naftyridin-5(6H)-on

[0186]

Trinn 1: tert-butyl (1-(4-(5-okso-3-fenyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-2-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat

[0187] Til en løsning av tert-butyl (1-(4-(3-(dimetylamino)-2-

fenylakryloyl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (952 mg, 2,27 mmol) i eddiksyre (10 ml) ble det tilsatt molekylsikter (100 mg), ammoniumacetat (524 mg, 6,80 mmol) og

piperidin-2,4-dion (385 mg, 3,40 mmol) under nitrogen. Den resulterende blandingen ble oppvarmet ved 100 °C i 2 timer. Etter avkjøling til romtemperatur, ble blandingen fordelt mellom vann (100 ml) og diklormetan (100 ml). Lagene ble separert og den vandige fasen ekstrahert inn i diklormetan (2 x 50 ml). De samlede organiske faser

ble vasket med mettet NaHCO₃ løsning (100 ml), tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Det resulterende residuet ble rensert ved Biotage silikagel kromatografi (gradient 0 til 100% EtOAc i heksan), hvilket gir

tittelforbindelsen som et gult, fast stoff (353 mg, 33%). ¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8,28 (1H, s), 7,38-7,34 (4H, m), 7,32-7,29 (3H, m), 7,23-7,21 (2H, m), 3,69 (2H, t), 3,25 (2H, t), 2,51-2,40 (4H, m), 2,13-2,05 (1H, m), 1,91-1,84 (1H, m), 1,44-1,18 (9H, br).

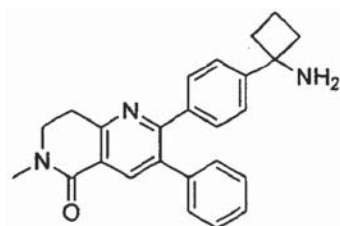
Trinn 2: 2-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-3-fenyl-7,8-dihydro-1,6-naftyridin-5(6H)-on

[0188] Ved å følge metoden i 2-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-3-fenyl-7,8-

dihydrokinolin-5(6H)-on, ble tert-butyl (1-(4-(5-okso-3-fenyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-2-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (10 mg, 0,021 mmol) omsatt, hvilket gir

tittelforbindelsen (7 mg, 69%). LCMS (Metode A): R_T = 3,62 min, M+H⁺ = 370. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 8,30 (1 H, s), 7,51 (2H, d), 7,45 (2H, d), 7,31 (3H, m), 7,22 (2H, m), 3,70 (2H, t), 3,27(2H, t), 2,85-2,70 (2H, m), 2,65-2,50 (2H, m), 2,30-2,20 (1H, m), 2,05-1,90 (1H,m).

Eksempel 23: 2-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-6-metyl-3-fenyl-7,8-dihydro-1,6-naftyridin-5(6H)-on

[0189]

Trinn 1: tert-butyl (1-(4-(6-metyl-5-okso-3-fenyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-2-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat

5

[0190] Til en løsning av tert-butyl (1-(4-(5-okso-3-fenyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-2-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat (30 mg, 0,06 mmol) i tørr DMF (1 ml) ble det tilsatt natriumhydrid (3 mg, 0,07 mmol) ved 0 °C under nitrogen. Etter 1 time ved 0 °C, ble jodmetan (17 µL, 0,19 mmol) tilsatt og den resulterende blandingen ble omrørt i ytterligere 10 min ved 0 °C. En mettet løsning av NH₄Cl ble tilsatt og blandingen ble ekstrahert med diklormetan (3x) ved anvendelse av en fase separator (Isolute® SPE). De samlede organiske faser ble konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Det resulterende residuet ble renset ved silikagel kromatografi (gradient 0 til 50% EtOAc i heksan), hvilket gir tittelforbindelsen (22 mg, 71%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8,35 (1H, s), 7,34 (2H, d), 7,29 (2H, d), 7,24-7,22 (3H, m), 7,19-7,17 (2H, m), 5,06 (1H, brs), 3,70 (2H, t), 3,29 (2H, t), 3,19 (3H, s), 2,54-2,30 (4H, m), 2,08-2,00 (1 H, m), 1,83-1,74 (1 H, m), 1,44-1,18 (9H, br).

15

Trinn 2: 2-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-3-fenyl-7,8-dihydro-1,6-naftyridin-5(6H)-on

20

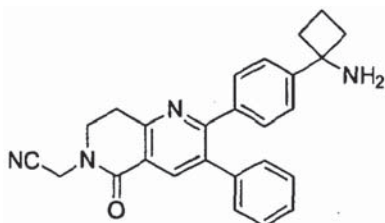
[0191] Ved å følge metoden i 2-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-3-fenyl-7,8-dihydrokinolin-5(6H)-on, ble tert-butyl (1-(4-(6-metyl-5-okso-3-fenyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-2-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat (29 mg, 0,06 mmol) omsatt, hvilket gir tittelforbindelsen (32 mg, 87%). LCMS (Metode A): R_T = 3,76 min, M-NH₂ = 367. ¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8,29 (1H, s), 7,49 (2H, d), 7,42 (2H, d), 7,30-7,29 (3H, m), 7,21 -7,19 (m, 2H), 3,80 (2H, t), 3,30 (2H, t), 3,20 (3H, s), 2,78 -2,72 (m, 2H), 2,60-2,54 (m, 2H), 2,27-2,18 (m, 1H), 2,00-1,91 (m, 1H).

25

Eksempel 24: 2-(2-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-5-okso-3-fenyl-7,8-dihydro-1,6-naftyridin-6(5H)-yl)acetonitril

30

[0192]



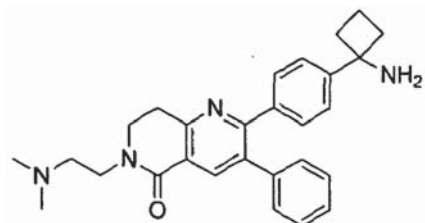
Trinn 1: tert-butyl (1-(4-(6-(cyanometyl)-5-okso-3-fenyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-2-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat

[0193] Til en løsning av tert-butyl (1-(4-(5-okso-3-fenyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-2-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (31 mg, 0,07 mmol) i tørr DMF (1 ml) ble det tilsatt natriumhydrid (3 mg, 0,07 mmol) ved 0 °C under nitrogen. Etter 1 time ved 0 °C, 2-bromacetonitril (14 µL, 0,20 mmol) ble tilsatt og den resulterende blandingen ble omrørt i ytterligere 30 min ved 0 °C. En mettet løsning av NH₄Cl ble tilsatt og blandingen ble ekstrahert med diklormetan (3x) ved anvendelse av en fase separator (Isolute® SPE). De samlede organiske faser ble konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Det resulterende residuet ble rensed ved silikagel kromatografi (gradient 0 til 40% EtOAc i heksan), hvilket gir tittelforbindelsen (10 mg, 29%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8,36 (1 H, s), 7,35 (2H, d), 7,30 (2H, d), 7,27-7,26 (3H, m), 7,20-7,18 (2H, m), 5,05 (1H, br s), 4,59 (2H, s), 3,86 (2H, t), 3,40 (2H, t), 2,55-2,25 (4H, m), 2,10-2,02 (1H, m), 1,85-1,76 (1 H, m), 1,44-1,18 (9H, br).

Trinn 2: 2-(2-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-5-okso-3-fenyl-7,8-dihydro-1,6-naftyridin-6(5H)-yl)acetonitril

[0194] Ved å følge metoden i 2-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-3-fenyl-7,8-dihydrokinolin-5(6H)-on, ble tert-butyl (1-(4-(6-(cyanometyl)-5-okso-3-fenyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-2-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (17 mg, 0,03 mmol) omsatt, hvilket gir tittelforbindelsen (15 mg, 71%). LCMS (Metode A): R_T = 3,80 min, M-NH₂ = 392. ¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8,33 (1 H, s), 7,50 (2H, d), 7,42 (2H, d), 7,31 - 7,29 (3H, m), 7,22-7,20 (m, 2H), 4,66 (2H, s), 3,92 (2H, t), 3,38 (2H, t), 2,78 - 2,72 (m, 2H), 2,60-2,54 (m, 2H), 2,27-2,18 (m, 1H), 2,00-1,91 (m, 1H).

Eksempel 25: 2-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-6-(2-dimetylamino)etyl)-3-fenyl-7,8-dihydro-1,6-naftyridin-5(6H)-on

[0195]

Trinn 1: tert-butyl (1-(4-(6-(2-(dimetylamino)etyl)-5-okso-3-fenyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-2-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat

[0196] Til en løsning av *tert*-butyl (1-(4-(5-okso-3-fenyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-2-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat (25 mg, 0,05 mmol) i tørr DMF (1 ml) ble det tilsatt natriumhydrid (5 mg, 0,106 mmol) ved 0 °C under nitrogen. Etter 1 time ved 0 °C, en løsning av 2-klor-N,N-dimetyletanamin-hydroklorid (9 mg, 0,064 mmol) og kaliumkarbonat (9 mg, 0,064) i 1 ml DMF ble tilsatt og den resulterende blandingen ble omrørt i én time ved 40°C. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 0°C og en mettet løsning av NH₄Cl ble tilsatt under omrøring, mens temperaturen ble holdt under 10°C. Den resulterende blandingen ble ekstrahert med diklormetan (3x) ved anvendelse av en fase separator (Isolute® SPE). De samlede organiske faser ble konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Det resulterende residuet ble rensed ved PREP HPLC (metode G), hvilket gir det ønskede produkt som et hvitt, fast stoff (5 mg, 17% utbytte). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8,35 (1H, s), 7,34 (2H, d), 7,29 (2H, d), 7,23-7,25 (3H, m), 7,17-7,20 (2H, m), 5,01 (1H, s), 3,77 (4H, m), 3,28 (2H, t), 2,63 (2H, t), 2,47 (2H + 1H, m), 2,35 (6H, s), 2,24-2,32 (2H, m), 1,98-2,12 (1H, m), 1,67-1,89 (9H, br s).

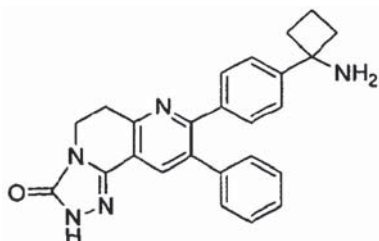
Trinn 2: 2-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-6-(2-dimetylamino)etyl)-3-fenyl-7,8-dihydro-1,6-naftyridin-5(6H)-on

[0197] *Tert*-butyl (1-(4-(6-(2-(dimetylamino)etyl)-5-okso-3-fenyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-2-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat (5 mg, 0,01 mmol) oppløst i TFA (0,5 ml) og omrørt i 30 sekunder. Løsningen ble umiddelbart konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble oppløst i dietyleter (~1 ml) og konsentrert til tørrhet under redusert trykk tre ganger. Residuet ble deretter oppslemmet i dietyleter (1 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Dette ble gjentatt tre ganger. Det gjenværende løsningsmiddel ble fjernet under redusert trykk og tørket, hvilket gir det ønskede produkt som et gråhvitt, fast stoff (1,66 mg, 35% utbytte). ¹H NMR (500 MHz, CH₃OD) 8,22 (s, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,18-7,22 (m, 3H), 7,08-7,13 (m, 2H), 3,90 (t, 2H), 3,76 (t,

2H), 3,39 (t, 2H), 3,24 (t, 2H), 2,94 (s, 6H), 2,60-2,70 (br m, 2H), 2,43-2,52 (br m, 2H), 2,09-2,19 (br m, 1H), 1,80-1,95 (br m, 1 H). LCMS (Metode A): $R_T = 3,03$ min, $M+H^+ = 441$.

Eksempel 26: 8-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-9-fenyl-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,6]naftyridin-3(2H)-on

[0198]



Step1: tert-butyl (1-(4-(3-fenyl-5-tiokso-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-2-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat

[0199] Til en løsning av tert-butyl (1-(4-(5-okso-3-fenyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-2-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (223 mg, 0,47 mmol) i toluen (15 ml) ble det tilsatt lawesson's reagens (192 mg, 0,47 mmol) under nitrogen. Den resulterende blandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 2 timer. Etter avkjøling til romtemperatur, ble blandingen konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Det resulterende residuet ble rensed ved Biotage silikagel kromatografi (gradient 0 til 1 % MeOH i diklormetan), hvilket gir tittelforbindelsen som et gult, fast stoff (231 mg, kvantitativt). 1H NMR (500 MHz, MeOD): 8,76 (1 H, s), 7,37 -7,33 (4H, m), 7,31-7,28 (3H, m), 7,22-7,20 (2H, m), 3,69 (2H, t), 3,25 (2H, t), 2,49 -2,39 (4H, m), 2,15-2,05 (1H, m), 1,91-1,80 (1H, m), 1,45-1,15 (9H, br).

Trinn 2: tert-butyl (1-(4-(3-okso-9-fenyl-2,3,5,6-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,6]naftyridin-8-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat

[0200] Til en løsning av tert-butyl (1-(4-(3-fenyl-5-tiokso-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-2-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (55 mg, 0,113 mmol) i THF (7 ml) ble det tilsatt etyl karbozat (23,6 mg, 0,226 mmol) og kvikksølv acetat (54,1 mg, 0,17 mmol) under nitrogen. Den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Blandingens ble konsentrert til tørrhet under redusert trykk og fordelt mellom DCM (15 ml) og vann (15 ml). Den organiske fasen ble separert og konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Det resulterende residuet ble suspendert i toluen (7 ml). Den resulterende blandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 3 timer. Etter avkjøling til romtemperatur, ble blandingen konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Det

resulterende residuet ble renset ved Biotage silikagel kromatografi (gradient 0 til 4% MeOH i diklormetan), hvilket gir tert-butyl (1-(4-(3-okso-9-fenyl-2,3,5,6-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,6]naftyridin-8-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (32 mg, 56%).

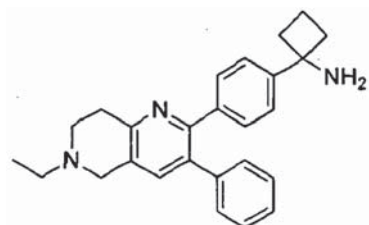
LCMS (Metode A): $R_T = 6,29$ min, $M+1 = 510$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 9,83 (1H, s), 8,10 (1H, s), 7,29 (2H, d), 7,22 (2H, d), 7,19-7,18 (3H, m), 7,13-7,11 (2H, m), 5,1 (1H, br), 4,01 (2H, t), 3,36 (2H, t), 2,43-2,28 (4H, m), 2,02-1,97 (1H, m), 1,76-1,70 (1H, m), 1,30-1,14 (9H, br).

Trinn 3: 8-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-9-fenyl-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,6]naftyridin-3(2H)-on

[0201] Ved å følge metoden i 2-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-3-fenyl-7,8-dihydrokinolin-5(6H)-on, ble tert-butyl (1-(4-(3-okso-9-fenyl-2,3,5,6-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,6]naftyridin-8-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (10 mg, 0,019 mmol) omsatt, hvilket gir tittelforbindelsen (6 mg, 58%). LCMS (Metode A): $R_T = 3,51$ min, $M+2 = 411,2$. ^1H NMR (500 MHz, MeOD): 8,23 (1H, s), 7,52 (2H, d), 7,43 (2H, d), 7,34-7,32 (3H, m), 7,26-7,24 (2H, m), 4,09 (2H, t), 3,46 (2H, t), 2,81-2,75 (2H, m), 2,62-2,56 (2H, m), 2,28-2,22 (1H, m), 2,01-1,95 (1H, m).

Eksempel 27: 1-(4-(6-etyl-3-fenyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-2-yl)fenyl)cyklobutanamin

[0202]



Trinn 1: tert-butyl (1-(4-(6-etyl-3-fenyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-2-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat

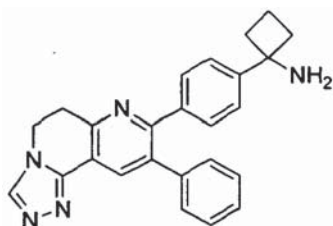
[0203] Til en løsning av tert-butyl (1-(4-(3-fenyl-5-tiokso-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-2-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (41 mg, 0,08 mmol) i tørr etanol (1 ml) ble det tilsatt Raney-nikkel (1 ml) under nitrogen. Den resulterende blandingen ble oppvarmet under tilbakesløp i 4 timer. Etter avkjøling til romtemperatur, ble blandingen filtrert på celite (skylt få ganger med etanol) og konsentrert til tørrhet under redusert trykk, hvilket gir tittelforbindelsen (28 mg, 74%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 7,29 (1H, s), 7,22-7,18 (4H, m), 7,15-7,14 (3H, m), 7,07-7,06 (2H, m), 4,98 (1H, br s), 3,64 (2H, s), 3,09 (2H, t), 2,83 (2H, t), 2,58 (2H, q), 2,50-2,20 (4H, m), 2,00-1,91 (1H, m), 1,74-1,66 (1H, m), 1,40-1,10 (9H, br), 1,15 (3H, t).

Trinn 2: 1-(4-(6-etyl-3-fenyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-2-yl)fenyl)cyklobutanamin

[0204] Ved å følge metoden i 2-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-3-fenyl-7,8-dihydrokinolin-5(6H)-on, ble tert-butyl (1-(4-(6-etyl-3-fenyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-2-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (14 mg, 0,03 mmol) omsatt, hvilket gir tittelforbindelsen (18 mg, kvantitativt). LCMS (Metode A): $R_T = 0,44$ min, $M-NH_2 = 367$. 1H NMR (500 MHz, MeOD) 7,76 (1H, s), 7,45 (2H, d), 7,42 (2H, d), 7,30-7,29 (3H, m), 7,19-7,18 (2H, m), 3,47 (2H, q), 3,46 (2H, t), 3,39 (2H, br s), 3,32 (2H, m), 2,77-2,71 (2H, m), 2,60-2,54 (2H, m), 2,27-2,18 (1 H, m), 1,99-1,90 (1 H, m), 1,50 (3H, t).

Eksempel 28: 1-(4-(9-fenyl-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,6]naftyridin-8-yl)fenyl)cyklobutanamin

[0205]



Trinn 1: tert-butyl (1-(4-(5-hydrazono-3-fenyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-2-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat

[0206] Til en løsning av tert-butyl (1-(4-(3-fenyl-5-tiokso-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-2-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (127 mg, 0,26 mmol) i THF (2 ml) ble det tilsatt hydrazin.H₂O (63 μ L, 1,31 mmol) og kvikksølv(II) acetat (125 mg, 0,39 mmol), hvilket gir en sort løsning under nitrogen. Den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Etter avkjøling til romtemperatur, ble blandingen filtrert på celite (skylde med diklormetan) og konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Den resulterende sort gule olje ble anvendt direkte i de følgende trinn uten noen ytterligere rensning. LCMS (Metode A): $R_T = 4,77$ min, $M+H^+ = 484$.

Trinn 2: tert-butyl (1-(4-(9-fenyl-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,6]naftyridin-8-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat

30

[0207] En løsning av tert-butyl (1-(4-(5-hydrazono-3-fenyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-2-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (40 mg, 0,08 mmol) i trietyl orhtoformat (1 ml) ble oppvarmet ved 150 °C i 1,5 timer under mikrobølge bestråling. Den resulterende reaksjonsblanding ble konsentrert til tørrhet under redusert trykk og

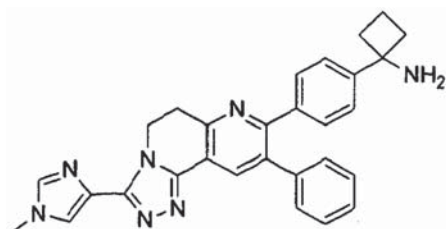
renset ved preparativ HPLC (metode G, gradient 5 til 95% 0,1%FA/ACN i 0,1%FA/H₂O), hvilket gir tittelforbindelsen (9 mg, 22%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8,47 (1H, s), 8,29 (1 H, s), 7,37 (2H, d), 7,31 (2H, d), 7,28-7,26 (3H, m), 7,23-7,21 (2H, m), 5,07 (1H, br s), 4,42 (2H, t), 3,50 (2H, t), 2,55-2,25 (4H, m), 2,10-2,02 (1H, m), 1,85-1,76 (1H, m), 1,45-1,20 (9H, br).

Trinn 3: 1-(4-(9-fenyl-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,6]naftyridin-8-yl)fenyl)cyklobutanamin

[0208] Ved å følge metoden i 2-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-3-fenyl-7,8-dihydrokinolin-5(6H)-on, ble tert-butyl (1-(4-(9-fenyl-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,6]naftyridin-8-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat (9 mg, 0,02 mmol) omsatt, hvilket gir tittelforbindelsen (10 mg, kvantitativt). LCMS (Metode A): R_T = 3,53 min, M-NH₂ = 377. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) 8,70 (1H, s), 8,41 (1H, s), 7,52 (2H, d), 7,43 (2H, d), 7,33-7,31 (3H, m), 7,29-7,27 (2H, m), 4,57 (2H, t), 3,51 (2H, t), 2,79-2,73 (2H, m), 2,60 - 2,54 (2H, m), 2,27-2,20 (1H, m), 1,99-1,92 (1H, m).

Eksempel 29: 1-(4-(3-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-9-fenyl-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,6]naftyridin-8-yl)fenyl)cyklobutanamin

[0209]



Trinn 1: tert-butyl (1-(4-(3-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-9-fenyl-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,6]naftyridin-8-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat

[0210] Til en løsning av tert-butyl (1-(4-(5-hydrazono-3-fenyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-2-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat (22 mg, 0,04 mmol) i tørr DMF (1 ml) ble det tilsatt EDCI (11 mg, 0,06 mmol), HOBt.H₂O (8 mg, 0,06 mmol) og 1-metyl-1H-imidazol-4-karboksytsyre (8 mg, 0,06 mmol) under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 60 °C natten over. Etter avkjøling til romtemperatur, ble blandingen fordelt mellom mettet NaHCO₃ løsning og etylacetat. Lagene ble separert og den organiske fasen vasket med vann og saltvann, tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Det resulterende residuet ble renset ved preparativ HPLC (metode G, gradient 5 til 95% 0,1%FA/ACN i 0,1%FA/H₂O), hvilket gir tittelforbindelsen (1 mg, 5%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8,49 (1 H, s), 7,74 (1H,

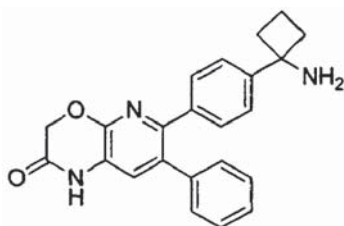
s), 7,54 (1H, s), 7,38 (2H, d), 7,31 (2H, d), 7,28-7,23 (5H, m), 5,01 (1H, br s), 4,94 (2H, t), 3,81 (3H, s), 3,49 (2H, t), 2,60-2,30 (4H, m), 2,10-2,01 (1H, m), 1,85-1,76 (1 H, m), 1,45-1,20 (9H, br).

Trinn 2: 1-(4-(3-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-9-fenyl-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,6]naftyridin-8-yl)fenyl)cyklobutanamin

[0211] Ved å følge metoden i 2-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-3-fenyl-7,8-dihydrokinolin-5(6H)-on, ble tert-butyl (1-(4-(3-(1-metyl-1 H-imidazol-4-yl)-9-fenyl-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,6]naftyridin-8-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat (9 mg, 0,02 mmol) ble omsatt, hvilket gir tittelforbindelsen (10 mg, kvantitativt). LCMS (Metode A): $R_T = 3,53$ min, $M-NH_2 = 377$. 1H NMR (500 MHz, MeOD): 8,43 (1 H, s), 7,99 (1H, br s), 7,91 (1H, br s), 7,52 (2H, d), 7,44 (2H, d), 7,33-7,27 (5H, m), 3,89 (3H, s), 3,54 (2H, t), 3,32 (2H, t), 2,79-2,73 (2H, m), 2,61-2,55 (2H, m), 2,27-2,20 (1H, m), 2,00-1,92 (1H, m).

Eksempel 30: 6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

[0212]



Trinn 1: tert-butyl (1-(4-(5-cyano-6-hydroksy-3-fenylpyridin-2-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat

[0213] Til en suspensjon av natriumhydrid (3,58 g, 0,089 mol) i DMF (150 ml) ved 0°C ble det tilsatt en løsning av 2-cyanoacetamid (3,48 g, 0,041 mol) og (E)-tert-butyl (1-(4-(3-(dimetylamino)-2-fenylakryloyl)fenyl)cyklobutyl)karbammat (15 g, 0,0357 mol) i metanol (5,5 ml) og DMF (150 ml). Den resulterende blandingen ble oppvarmet ved 40 °C i 16 timer. Etter avkjøling til romtemperatur, ble blandingen satt til en løsning av eddiksyre (50 ml) i vann (300 ml) langsomt. Det resulterende utfelte stoff ble filtrert og filterkaken ble fordelt mellom vann (250 ml) og diklormetan (150 ml). Lagene ble separert og den vandige fasen ekstrahert inn i diklormetan (150 ml). De samlede organiske faser ble vasket med vann (200 ml) og saltvann (150 ml), tørket over Na_2SO_4 , filtrert og konsentrert til tørrhet under redusert trykk, hvilket gir tittelforbindelsen som et gult, fast stoff (14,6 g, 93%). LCMS (Metode A): $R_T = 6,59$ min, $M+1 = 442$. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7,89 (1H, s), 7,37-7,32 (2H, m), 7,22-

7,16 (5H, m), 7,03-6,98 (2H, m), 2,50-2,37 (4H, m), 2,06-1,97 (1H, m), 1,82-1,77 (1H, m), 1,45-1,05 (9H, br).

Trinn 2: tert-butyl (1-(4-(5-karbamoyl-6-hydroksy-3-fenylpyridin-2-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat

5

[0214] Til en suspensjon av tert-butyl (1-(4-(5-cyano-6-hydroksy-3-fenylpyridin-2-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (14,6 g, 3,58 g, 0,033 mol) i etanol (112 ml) og vann (112 ml) ved romtemperatur ble det tilsatt natriumhydroksid-løsning (6M, 54,4 ml) og hydrogenperoksid (30%, 21,9 ml). Den resulterende blandingen ble oppvarmet ved 50 °C i 16 timer. Etter avkjølt til 0 °C, blandingen ble det tilsatt eddiksyre for å regulere pH≈4. Det resulterende utfelte stoff ble filtrert og filterkaken ble tørket, hvilket gir tittelforbindelsen som hvitt fast stoff (10,8 g, 72%). LCMS (Metode A): $R_T = 5,88$ min, $M+1 = 460$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 9,65 (1H, br), 8,10 (1H, s), 7,25-7,05 (7H, m), 6,98 (2H, m), 2,45-2,25 (4H, m), 2,0-1,95 (1H, m), 1,79-1,75 (1H, m), 1,3-1,0 (9H, br).

15

Trinn 3: tert-butyl (1-(4-(5-amino-6-hydroksy-3-fenylpyridin-2-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat

[0215] Til en løsning av brom (5,99 g, 0,037 mol) i vann (350 ml) ble det tilsatt en løsning av natriumhydroksid (15,02 g, 0,37 mol) i vann (350 ml). Den resulterende løsningen ble omrørt ved 0 °C i 10 min. Til denne løsningen ble det tilsatt tert-butyl (1-(4-(5-karbamoyl-6-hydroksy-3-fenylpyridin-2-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (10,8 g, 0,0235 mol). Den resulterende blandingen ble oppvarmet ved 65 °C i 24 timer. Etter avkjøling til romtemperatur, ble blandingen ekstrahert med etylacetat (200 ml). Lagene ble separert og den vandige fasen ekstrahert med etylacetat (2 x 200 ml). De samlede organiske faser ble vasket med vann (400 ml) og saltvann (300 ml), tørket over Na_2SO_4 , filtrert og konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Det resulterende residuet ble rensert ved Biotage silikagel kromatografi (gradient 0 til 5% metanol i DCM), hvilket gir tittelforbindelsen (1,8 g, 18%). LCMS (Metode A): $R_T = 6,13$ min, $M+1 = 432$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 7,45-6,9 (10H, m), 7,37 (2H, d), 5,0 (1H, br), 2,4-2,1 (4H, m), 2,09 -1,95 (1 H, m), 1,85 -1,7 (1 H, m), 1,4-1,0 (9H, br).

30

Trinn 4: tert-butyl (1-(4-(2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat

35

[0216] Til en løsning av tert-butyl (1-(4-(5-amino-6-hydroksy-3-fenylpyridin-2-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (1,8 g, 4,17 mmol), DIPEA (3,63 ml, 20 mmol) i DCM (100 ml) ved 0 °C ble det tilsatt en løsning av kloracetylklorid (0,465 ml) i DCM (20

ml). Den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 16 timer.

Reaksjonsblanding ble konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Til residuet ble

det tilsatt MIBK (120 ml) og mettet natriumbikarbonat (120 ml). Den resulterende

blanding ble oppvarmet ved 115 °C i 16 timer. Etter avkjølt til romtemperatur,

5 MIBK ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble ekstrahert med etylacetat (75 ml).

Lagene ble separert og den vandige fasen ekstrahert med etylacetat (2 x 50 ml). De

samlede organiske faser ble vasket med vann (150 ml) og saltvann (150 ml), tørket

over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Det resulterende

residuet ble rensert ved Biotage silikagel kromatografi (gradient 0 til 2% metanol i

10 DCM), hvilket gir tittelforbindelsen (0,82 g, 42%). LCMS (Metode A): R_T = 6,55 min,

M+1 = 472. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7,3-7,0 (10H, m), 4,96 (1 H, br), 4,82 (2H,

s), 2,55-2,25 (4H, m), 2,1 -1,9 (1H, m), 1,8-1,65 (1H, m), 1,35-1,1 (9H, br).

Trinn 5: 6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

15

[0217] Ved å følge metoden i 2-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-3-fenyl-7,8-

dihydrokinolin-5(6H)-on, ble tert-butyl (1-(4-(2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-

pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat (8 mg, 0,017 mmol)

omsatt, hvilket gir tittelforbindelsen (6 mg, 73%). LCMS (Metode A): R_T = 3,59 min,

20

M+1 = 373. ¹H NMR (500 MHz, MeOD): 7,40 (2H, d), 7,37 (2H, d), 7,33 (1H, s),

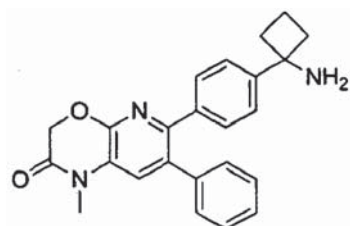
7,32-7,28 (3H, m), 7,19-7,17 (2H, m), 4,93 (2H, s), 2,78-2,72 (2H, m), 2,60-2,54

(2H, m), 2,27-2,19 (1 H, m), 2,00-1,91 (1H, m).

Eksempel 31: 6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1-metyl-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

25

[0218]



Trinn 1: tert-butyl (1-(4-(1-metyl-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat

30

[0219] Til en løsning av tert-butyl (1-(4-(2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-

b)[1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat (60 mg, 0,13 mmol) i tørr DMF (1 ml)

ble det tilsatt natriumhydrid (6 mg, 0,14 mmol) ved 0 °C under nitrogen. Etter 1 time

ved 0 °C, jodmetan (9 µL, 0,14 mmol) ble tilsatt og den resulterende blandingen ble

omrørt i ytterligere 10 min ved 0 °C. En mettet løsning av NH₄Cl ble tilsatt og blandingen ble ekstrahert med diklormetan (3x) ved anvendelse av en fase separator (Isolute® SPE). De samlede organiske faser ble konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Det resulterende residuet ble rensert ved Biotage silikagel kromatografi

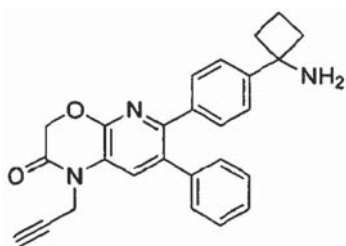
(gradient 0 til 30% EtOAc i cykloheksan), hvilket gir tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff (38 mg, 60%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7,31-7,24 (8H, m), 7,21-7,19 (2H, m), 5,01 (1H, br s), 4,90 (2H, s), 3,39 (3H, s), 2,55-2,25 (4H, m), 2,09-2,01 (1H, m), 1,84-1,76 (1H, m), 1,44-1,15 (9H, br).

Trinn 2: 6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1-metyl-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

[0220] Ved å følge metoden i 2-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-3-fenyl-7,8-dihydrokinolin-5(6H)-on, ble tert-butyl (1-(4-(1-metyl-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (37 mg, 0,08 mmol) omsatt, hvilket gir tittelforbindelsen (25 mg, 78%). LCMS (Metode A): R_T = 3,90 min, M+2H⁺ = 387. ¹H NMR (500 MHz, MeOD): 7,54 (1H, s), 7,40 (2H, d), 7,37 (2H, d), 7,29-7,27 (3H, m), 7,23-7,21 (m, 2H), 4,95 (2H, s), 3,42 (3H, s), 2,77-2,71 (m, 2H), 2,59-2,53 (m, 2H), 2,26-2,17 (m, 1H), 1,99-1,90 (m, 1H).

Eksempel 32: 6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-7-fenyl-1-(prop-2-yn-1-yl)-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

[0221]



Trinn 1: tert-butyl (1-(4-(2-okso-7-fenyl-1-(prop-2-yn-1-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat

[0222] Til en løsning av tert-butyl (1-(4-(2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (23 mg, 0,05 mmol) i tørr DMF (1 ml) ble det tilsatt natriumhydrid (3 mg, 0,05 mmol) ved 0 °C under nitrogen. Etter 1 time ved 0 °C, propargyl bromid (16 µL, 0,15 mmol) ble tilsatt og den resulterende blandingen ble omrørt i ytterligere 1 time ved 0 °C. En mettet løsning av NH₄Cl ble tilsatt og blandingen ble ekstrahert med diklormetan (3x) ved anvendelse av en fase separator (Isolute® SPE). De samlede organiske faser ble konsentrert til tørrhet under

redusert trykk. Det resulterende residuet ble renset ved silikagel kromatografi (gradient 0 til 30% EtOAc i cykloheksan), hvilket gir tittelforbindelsen (17 mg, 68%).

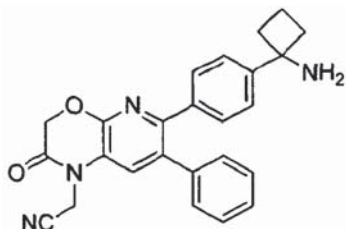
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 7,50 (1H, s), 7,31-7,24 (7H, m), 7,22-7,20 (2H, m), 5,01 (1H, brs), 4,92 (2H, s), 4,73 (2H, d), 2,55-2,25 (4H, m), 2,32 (1 H, t), 2,09-2,01 (1 H, m), 1,85-1,76 (1H, m), 1,44-1,15 (9H, br).

Trinn 2: 6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-7-fenyl-1-(prop-2-yn-1-yl)-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

[0223] Ved å følge metoden i 2-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-3-fenyl-7,8-dihydrokinolin-5(6H)-on ble tert-butyl (1-(4-(2-okso-7-fenyl-1-(prop-2-yn-1-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyclobutyl)karbammat (6 mg, 0,01 mmol) omsatt, hvilket gir tittelforbindelsen (3 mg, 40%). LCMS (Metode A): $R_T = 4,12$ min, $M+2H^+ = 411$. ^1H NMR (500 MHz, MeOD): 7,69 (1H, s), 7,41 (2H, d), 7,38 (2H, d), 7,30-7,29 (3H, m), 7,23 -7,21 (m, 2H), 4,98 (2H, s), 4,85 (2H, s), 2,80 (1H, t), 2,77 -2,71 (m, 2H), 2,59-2,53 (m, 2H), 2,26-2,17 (m, 1H), 1,97-1,92 (m, 1H).

Eksempel 33: 2-(6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-1-yl)acetonitril

[0224]



Trinn 1: tert-butyl (1-(4-(1-cyanometyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyclobutyl)karbammat

[0225] Til en løsning av tert-butyl (1-(4-(2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyclobutyl)karbammat (14 mg, 0,03 mmol) i tørr DMF (1 ml) ble det tilsatt natriumhydrid (2 mg, 0,05 mmol) ved 0 °C under nitrogen. Etter 1 time ved 0 °C, 2-bromacetonitril (7 μL , 0,09 mmol) ble tilsatt og den resulterende blandingen ble omrørt i ytterligere 4 timer ved romtemperatur. Vann ble tilsatt og blandingen ble ekstrahert med etylacetat (3x). De samlede organiske faser ble tørket over Na_2SO_4 , filtrert og konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Det resulterende residuet ble renset ved silikagel kromatografi (gradient 0 til 40% EtOAc i heksan), hvilket gir tittelforbindelsen (6 mg, 40%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 7,36 (1H, s),

7,30-7,26 (7H, m), 7,22-7,20 (2H, m), 5,01 (1H, br s), 4,96 (2H, s), 4,88 (2H, s), 2,55-2,25 (4H, m), 2,10-2,02 (1H, m), 1,85-1,76 (1H, m), 1,44-1,15 (9H, br).

Trinn 2: 2-(6-4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-1-yl)acetonitril

5

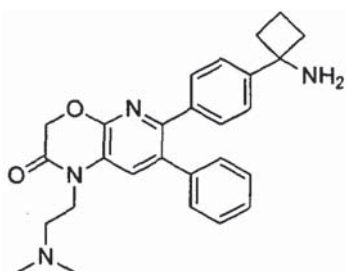
[0226] Ved å følge metoden i 2-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-3-fenyl-7,8-dihydrokinolin-5(6H)-on, ble tert-butyl (1-(4-(1-(cyanometyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (6 mg, 0,02 mmol) omsatt, hvilket gir tittelforbindelsen (6 mg, kvantitativt). LCMS (Metode A): R_T = 3,95 min, $M+2H^+ = 412$. 1H NMR (500 MHz, MeOD): 7,69 (1H, s), 7,43 (2H, d), 7,38 (2H, d), 7,31-7,30 (3H, m), 7,25-7,24 (m, 2H), 5,13 (2H, s), 5,03 (2H, s), 2,77-2,72 (m, 2H), 2,59-2,53 (m, 2H), 2,26-2,17 (m, 1 H), 1,99-1,92 (m, 1 H).

10

Eksempel 34: 6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1-(2-(dimetylamino)etyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

15

[0227]



Trinn 1: tert-butyl, (1-(4-(1-(2-(dimetylamino)etyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat

20

[0228] Til en løsning av tert-butyl (1-(4-(2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (19 mg, 0,04 mmol) i tørr DMF (1 ml) ble det tilsatt natriumhydrid (8 mg, 0,18 mmol) ved 0 °C under nitrogen. Etter 1 time ved 0 °C, 2-klor-N,N-dimetyletanamin.hydroklorid (18 mg, 0,12 mmol) ble tilsatt og den resulterende blandingen ble omrørt i ytterligere 5 timer ved 40 °C. Vann ble tilsatt og blandingen ble ekstrahert med etylacetat (3x). De samlede organiske faser ble tørket over Na_2SO_4 , filtrert og konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Det resulterende residuet ble rensert ved silikagel kromatografi (gradient 0 til 3% MeOH i diklormetan), hvilket gir tittelforbindelsen (7 mg, 32%). 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7,38 (1H, s), 7,24 (7H, m), 7,20-7,18 (2H, m), 5,01 (1H, br s), 4,88 (2H, s), 4,08 (2H, t), 2,60 (2H, t), 2,55-2,25 (4H, m), 2,33 (6H, s), 2,09-2,01 (1H, m), 1,85-1,76 (1H, m), 1,44-1,15 (9H, br).

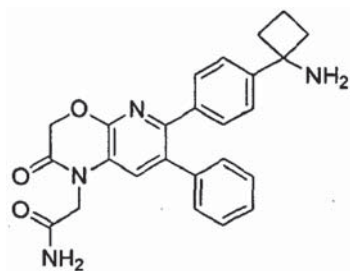
30

Trinn 2: 6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1-(2-(dimetylamino)etyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

[0229] Ved å følge metoden for 2-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-3-fenyl-7,8-dihydrokinolin-5(6H)-on, ble tert-butyl (1-(4-(1-(2-(dimetylamino)etyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat (7 mg, 0,01 mmol) omsatt, hvilket gir tittelforbindelsen (7 mg, kvantitativt). LCMS (Metode A): $R_T = 2,92$ min, $M+H^+ = 443$. 1H NMR (500 MHz, MeOD): 7,63 (1H, s), 7,41 (2H, d), 7,38 (2H, d), 7,31-7,29 (3H, m), 7,25-7,23 (m, 2H), 5,00 (2H, s), 4,45 (2H, t), 3,48 (2H, t), 3,02 (6H, s), 2,77-2,72 (m, 2H), 2,59-2,53 (m, 2H), 2,25-2,19 (m, 1H), 1,99-1,92 (m, 1 H).

Eksempel 35: 2-(6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-1-yl)acetamid

[0230]



Trinn 1: tert-butyl (1-(4-(1-(2-amino-2-oksoetyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat

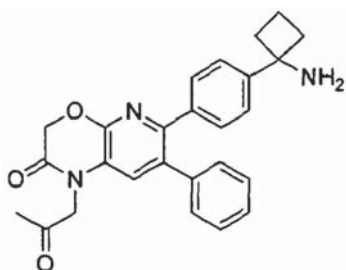
[0231] Til en løsning av tert-butyl (1-(4-(2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat (19 mg, 0,04 mmol) i tørr DMF (1 ml) ble det tilsatt kaliumkarbonat (12 mg, 0,08 mmol) og 2-kloracetamid (12 mg, 0,12 mmol) ved romtemperatur under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble omrørt natten over ved romtemperatur og konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Det resulterende residuet ble rensert ved silikagel kromatografi (gradient 0 til 80% AcOEt i heksan), hvilket gir tittelforbindelsen (14 mg, 67%). 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7,32 (1H, s), 7,28-7,23 (7H, m), 7,16-7,14 (2H, m), 6,22 (1H, br s), 5,65 (1H, br s), 5,09 (1H, br s), 4,94 (2H, s), 4,52 (2H, s), 2,55-2,25 (4H, m), 2,09-2,01 (1H, m), 1,85-1,76 (1H, m), 1,44-1,15 (9H, br).

Steep 2: 2-(6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-1-yl)acetamid

[0232] Ved å følge metoden i 2-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-3-fenyl-7,8-dihydrokinolin-5(6H)-on, ble *tert*-butyl (1-(4-(1-(2-amino-2-oksoetyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (10 mg, 0,02 mmol) omsatt, hvilket gir tittelforbindelsen (10 mg, kvantitativt). LCMS (Metode A): $R_T = 3,43$ min, $M-NH_2 = 412$. 1H NMR (500 MHz, MeOD): 7,39 (2H, d), 7,36 (2H, d), 7,34 (1H, s), 7,28-7,26 (3H, m), 7,18-7,17 (m, 2H), 5,01 (2H, s), 4,72 (2H, s), 2,76-2,70 (m, 2H), 2,57-2,51 (m, 2H), 2,25-2,16 (m, 1H), 1,98-1,89 (m, 1H).

Eksempel 36: 6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1-(2-oksopropyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

[0233]



Trinn 1: *tert*-butyl (1-(4-(1-(2-okso-1-(2-oksopropyl)-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido(2,3-b)[1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat

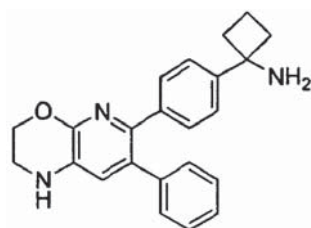
[0234] Til en løsning av *tert*-butyl (1-(4-(2-okso-1-(2-oksopropyl)-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (60 mg, 0,13 mmol) i tørr DMF (2,5 ml) ble det tilsatt natriumhydrid (5 mg, 0,14 mmol) ved 0 °C under nitrogen. Etter 1 time ved 0 °C, kloraceton (11 μ L, 0,14 mmol) ble tilsatt og den resulterende blandingen ble omrørt i to timer ved 0°C. En mettet løsning av NH_4Cl ble tilsatt under omrøring, mens temperaturen ble holdt under 10°C. Den resulterende blandingen ble ekstrahert med diklormetan (3x) ved anvendelse av en fase separator (Isolute® SPE). De samlede organiske faser ble konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Det resulterende residuet ble rensert ved Biotage kromatografi (silika, heksan: etylacetat, gradient eluering fra 100:0 til 55:45), hvilket gir det ønskede produkt som et hvitt, fast stoff (41 mg, 60% utbytte). 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7,12-7,28 (9H, m), 6,82 (1H, s), 4,95 (2H, s), 4,54 (2H, s), 2,36-2,52 (4H, m), 2,23 (3H, s), 1,98-2,12 (1 H, m), 1,69-1,75 (1 H, m), 1,47 (9H, br s). LCMS (Metode A): $R_T = 6,87$ min, $M+H^+ = 528$.

Trinn 2: 6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1-(2-oksopropyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

[0235] Tert-butyl (1-(4-(1-(2-okso -1-(2-oksopropyl)-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (5 mg, 0,009 mmol) ble oppløst i TFA (0,5 ml) og omrørt i 30 sekunder. Løsningen ble umiddelbart konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble oppløst i dietyleter (~1 ml) og konsentrert til tørrhet under redusert trykk tre ganger. Residuet ble deretter oppslemmet i dietyleter (0,5 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Dette ble gjentatt tre ganger. Det gjenværende løsningsmiddel ble fjernet under redusert trykk og tørket, hvilket gir det ønskede produkt som et gråhvitt, fast stoff (2,2 mg, 46% utbytte). ¹H NMR (500 MHz, CH₃OD) 7,15-7,50 (m, 10H), 5,01 (s, 2H), 4,98 (s, 2H), 2,71-2,81 (m, 2H), 2,53-2,63 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,18-2,27 (br m, 1H), 1,92- 2,03 (br m, 1 H). LCMS (Metode A): R_T = 3,03 min, M+H⁺ = 428.

Eksempel 37: 1-(4-(7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutanamin

[0236]



Trinn 1: tert-butyl (1-(4-(7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat

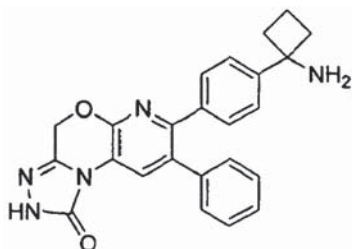
[0237] Til en løsning av tert-butyl (1-(4-(2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (143 mg, 0,42 mmol) i tørr THF (4 ml) ble det tilsatt bortrifluoriddietylaterat (91 µL, 0,73 mmol) og natrium-borhydrid (27 mg, 0,73 mmol) ved 0 °C under nitrogen. Den resulterende blandingen ble omrørt i 4 timer ved 0 °C. AcOEt (5 ml) og en mettet løsning av NaHCO₃ (10 ml) ble tilsatt. Den vandige fasen ble ekstrahert med diklormetan (3x) ved anvendelse av en fase separator (Isolute[®] SPE). De samlede organiske faser ble konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Det resulterende residuet ble rensert ved Biotage silikagel kromatografi (gradient 0 til 2% MeOH i DCM), hvilket gir tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff (66 mg, 48%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7,21-7,26 (7H, m), 7,14-7,12 (2H, m), 6,97 (1H, s), 4,48 (2H, t), 3,48 (2H, br s), 2,55-2,25 (4H, m), 2,06-1,98 (1H, m), 1,82-1,73 (1H, m), 1,44-1,15 (9H, br).

Trinn 2: 1-(4-(7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutanamin

[0238] Ved å følge metoden i 2-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-3-fenyl-7,8-dihydrokinolin-5(6H)-on, ble tert-butyl (1-(4-(7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat (15 mg, 0,03 mmol) omsatt, hvilket gir tittelforbindelsen (15 mg, kvantitativt). LCMS (Metode A): $R_T = 3,80$ min, $M-NH_2 = 341$. 1H NMR (500 MHz, MeOD): 7,31 (4H, s), 7,22-7,21 (3H, m), 7,12-7,11 (2H, m), 7,01 (1H, s), 4,45 (2H, t), 3,45 (2H, t), 2,75-2,70 (m, 2H), 2,56-2,50 (m, 2H), 2,24-2,15 (m, 1H), 1,97-1,88 (m, 1H).

Eksempel 38: 7-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-8-fenyl-2,4-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-1-on

[0239]



Trinn 1: tert-butyl (1-(4-(7-fenyl-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat

[0240] Til en løsning av tert-butyl (1-(4-(2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat (211 mg, 0,45 mmol) i toluen (15 ml) ble det tilsatt lawesson's reagens (181 mg, 0,45 mmol) under nitrogen. Den resulterende blandingen ble oppvarmet under tilbakesløp i 2 timer. Etter avkjøling til romtemperatur, ble blandingen konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Det resulterende residuet ble rensert ved Biotage silikagel kromatografi (gradient 0 til 5% MeOH i diklormetan), hvilket gir tittelforbindelsen som et gult, fast stoff (124 mg, 57%). 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 9,47 (1H, br s), 7,30-7,24 (7H, m), 7,18 (1H, s), 7,16-7,14 (2H, m), 5,17 (2H, s), 5,04 (1H, br s), 2,55-2,25 (4H, m), 2,10-2,01 (1H, m), 1,85-1,76 (1H, m), 1,44-1,15 (9H, br).

Trinn 2: Etyl 2-(6-(4-(1-(tert-butoksykarbonylamino)cyklobutyl)fenyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-yliden)hydrazinkarboksylat

[0241] Til en løsning av tert-butyl (1-(4-(7-fenyl-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat (20 mg, 0,04 mmol) i tørr THF (1 ml) ble det tilsatt etylhydrazinkarboksylat (21 mg, 0,20 mmol) og kvikksølv(II)

acetat (21 mg, 0,06 mmol) under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 2 timer ved romtemperatur, filtrert på celite og konsentrert til tørrhet under redusert trykk, hvilket gir tittelforbindelsen som ble anvendt uten rensning i neste trinn.

Trinn 3: tert-butyl (1-(4-(1-okso-8-fenyl-2,4-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamate

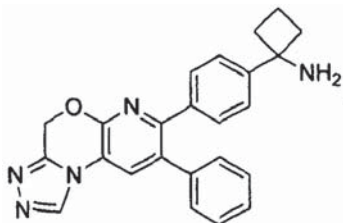
[0242] en løsning av Etyl 2-(6-(4-(1-(tert-butoksykarbonylamino)cyklobutyl)fenyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-yliden)hydrazinkarboksylat (24 mg, 0,04 mmol) i tørr DMF (1 ml) ble oppvarmet ved 200 °C i 10 min under mikrobølge bestråling. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med diklormetan, filtrert på celite og konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Det resulterende residuet ble rensed ved preparativ HPLC (metode G, gradient 5 til 95% 0,1%FA/ACN i 0,1%FA/H₂O), hvilket gir tittelforbindelsen (7 mg, 32%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 9,18 (1H, br s), 8,54 (1H, s), 7,32 (2H, d), 7,28-7,26 (5H, m), 7,22-7,20 (2H, m), 5,32 (2H, s), 5,07 (1H, br s), 2,55-2,25 (4H, m), 2,10-2,03 (1H, m), 1,86-1,78 (1H, m), 1,44-1,15 (9H, br).

Trinn 4: 7-4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-8-fenyl-2,4-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-1-on

[0243] Ved å følge metoden i 2-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-3-fenyl-7,8-dihydrokinolin-5(6H)-on, ble tert-butyl (1-(4-(1-okso-8-fenyl-2,4-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamate (7 mg, 0,01 mmol) omsatt, hvilket gir tittelforbindelsen (7 mg, kvantitativt). LCMS (Metode A): R_T = 3,54 min, M+2H⁺ = 413. ¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8,56 (1H, s), 7,44 (2H, d), 7,38 (2H, d), 7,30-7,29 (3H, m), 7,23-7,21 (m, 2H), 5,41 (2H, s), 2,78-2,72 (m, 2H), 2,59-2,53 (m, 2H), 2,25-2,18 (m, 1H), 1,99-1,91 (m, 1H).

Eksempel 39: 1-(4-(8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutanamin

[0244]



Trinn 1: tert-butyl (1-(4-(2-hydrazono-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamate

[0245] Til en løsning av tert-butyl (1-(4-(7-fenyl-2-tio-2,3-dihydro-1H-

pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat (20 mg, 0,04 mmol) i THF (2 ml) ble det tilsatt hydrazin.H₂O (10 µL, 0,20 mmol) under nitrogen. Den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1,5 timer. Etter avkjøling til romtemperatur, ble blandingen konsentrert til tørrhet under redusert trykk, hvilket gir

Trinn 2: tert-butyl (1-(4-(8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat

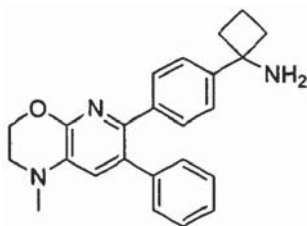
[0246] En løsning av tert-butyl (1-(4-(2-hydrazono-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat (20 mg, 0,04 mmol) i trietyl ortoformiat (1 ml) ble oppvarmet ved 150 °C i 10 min under mikrobølge bestråling. Reaksjonsblandingens ble konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Det resulterende residuet ble renses ved silikagel kromatografi (gradient 0 til 2% MeOH i diklormetan), hvilket gir tittelforbindelsen (3 mg, 15%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8,68 (1H, s), 7,75 (1H, s), 7,34-7,26 (7H, m), 7,22-7,20 (2H, m), 5,70 (2H, s), 5,02 (1H, br s), 2,55-2,25 (4H, m), 2,10-2,03 (1 H, m), 1,86-1,78 (1H, m), 1,44-1,15 (9H, br).

Trinn 3: 1-(4-(8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutanamin

[0247] Ved å følge metoden 2-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-3-fenyl-7,8-dihydrokinolin-5(6H)-on ble tert-butyl (1-(4-(8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat (2 mg, 0,004 mmol) omsatt, hvilket gir tittelforbindelsen (2 mg, kvantitativt). LCMS (Metode A): R_T = 3,60 min, M+2H⁺ = 397. ¹H NMR (500 MHz, MeOD): 9,31 (1H, s), 8,30 (1H, s), 7,44 (2H, d), 7,38 (2H, d), 7,32-7,31 (3H, m), 7,27-7,25 (m, 2H), 5,77 (2H, s), 2,78-2,72 (m, 2H), 2,59-2,53 (m, 2H), 2,25-2,18 (m, 1 H), 1,99-1,91 (m, 1 H).

Eksempel 40: 1-(4-(1-metyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutanamin

[0248]



Trinn 1: tert-butyl (1-(4-(1-metyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat

[0249] Til en løsning av tert-butyl (1-(4-(7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (20 mg, 0,04 mmol) i tørr DMF (1 ml) ved 0°C ble det tilsatt natriumhydrid (2 mg, 0,05 mmol) og metyljodid (5 µl, 0,05 mmol) under nitrogen. Den resulterende blandingen ble omrørt i 30 minutter ved 0°C.

5 En mettet løsning av NH₄Cl ble tilsatt og blandingen ble ekstrahert med DCM (3 x 10 ml). De samlede organiske faser ble tørket over Na₂SO₄ og konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Det resulterende residuet ble rensert ved Biotage silikagel kromatografi (gradient 0 til 20% EtOAc i cykloheksan), hvilket gir tittelforbindelsen (8 mg, 44%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7,39 -7,19 (9H, m), 6,85 (1H, s), 4,51-4,50

10 (2H, d), 3,45-3,43 (2H, d), 2,80-2,70 (2H, m), 2,61-2,51 (4H, m), 2,01-1,88 (1H, m), 2,00 (3H, s), 1,40-1,10 (9H, br).

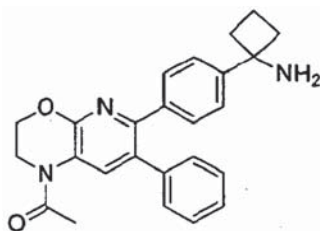
Trinn 2: 1-(4-(1-metyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutanamin

[0250] Ved å følge metoden i 1-((1H-imidazol-2-yl)metyl)-6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on, ble 2-((1r,3r)-1-(4-(1-etyl-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)-3-hydroksy-3-metylcyklobutyl)isoindolin-1,3-dion (21 mg, 0,04 mmol) omsatt, hvilket gir tittelforbindelsen (3 mg, kvantitativt). LCMS (Metode A): R_T = 4,21 min, M+1 =

20 355. ¹H NMR (500 MHz, MeOD): 7,36- 7,32 (4H, m), 7,29-7,20 (3H, m), 7,19 -7,15 (2H, m), 7,00 (1 H, s), 4,45 (2H, d), 3,45 (2H, d), 2,88 (3H, s), 2,75-2,70 (2H, m), 2,61-2,51 (2H, m), 2,28-2,17 (1H, m), 2,01-1,88 (1H, m).

Eksempel 41:1-(6-14-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-1-yl)etanon

[0251]



Trinn 1: tert-butyl (1-(4-(1-acetyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat

[0252] Til en løsning av tert-butyl (1-(4-(7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (22 mg, 0,05 mmol) i tørr DCM (1 ml) ble det tilsatt trietylamin (10 µl, 0,07 mmol) og acetylklorid (5 µl, 0,07 mmol) under

nitrogen. Den resulterende blandingen ble omrørt i 1 time ved romtemperatur. En mettet løsning av NaHCO₃ ble tilsatt og blandingen ble ekstrahert med diklormetan (3 x 10 ml) ved anvendelse av en fase separator (Isolute® SPE). De samlede organiske faser ble konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Det resulterende residuet ble

5 rensed ved Biotage silikagel kromatografi (gradient 0 til 80% EtOAc i cykloheksan), hvilket gir tittelforbindelsen (20 mg, 83%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8,50 (1H, brs), 7,25 (2H, d), 7,19-7,17 (5H, m), 7,11-7,10 (2H, m), 4,95 (1H, s), 4,43 (2H, t), 3,94 (2H, br s), 2,55-2,25 (7H, m), 2,06-1,98 (1H, m), 1,82-1,73 (1H, m), 1,44-1,15 (9H, br).

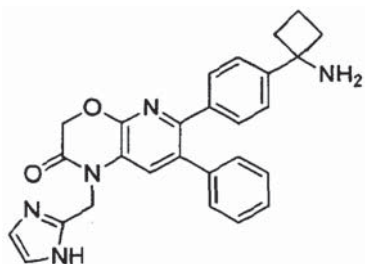
10 **Trinn 2: 1-(6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-1-yl)etanon**

[0253] Tert-butyl (1-(4-(1-acetyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat (20 mg, 0,04 mmol) ble oppløst i 2M HCl i Et₂O (1 ml).

15 Den resulterende blandingen ble omrørt natten over ved romtemperatur og inndampet under redusert trykk. Den avbeskyttete forbindelsen ble tatt tilbake to ganger i dietyleter. Det gjenværende løsningsmiddel ble fjernet under redusert trykk og tørket, hvilket gir tittelforbindelsen (21 mg, kvantitativt). LCMS (Metode A): R_T = 3,87 min, M-16 = 383. ¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8,70 (1H, br s), 7,44-7,43 (4H, m), 7,30-7,28 (3H, m), 7,21-7,19 (2H, m), 4,63 (2H, t), 4,11 (2H, t), 2,75 -2,70 (2H, m), 2,56-2,50 (2H, m), 2,42 (3H, s), 2,24-2,15 (1H, m), 1,97-1,88 (1H, m).

20 **Eksempel 42: 1-((1H-imidazol-2-yl)metyl)-6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on**

25 **[0254]**



Trinn 1: tert-butyl (1-(4-(1-((1H-imidazol-2-yl)metyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat

30 **[0255]** Til en løsning av tert-butyl (1-(4-(2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat (26 mg, 0,05 mmol) i tørr DMF (1 ml) ble det tilsatt natriumhydrid (5 mg, 0,13 mmol) ved 0 °C under nitrogen. Etter 1 time ved 0 °C, ble 2-(klormetyl)-1H-imidazol.HCl (10 mg, 0,07 mmol) tilsatt og den

resulterende blandingen ble omrørt i ytterligere 1 time ved romtemperatur. En mettet løsning av NaHCO₃ ble tilsatt og blandingen ble ekstrahert med diklormetan (3 x 10 ml) ved anvendelse av en fase separator (Isolute® SPE). De samlede organiske faser ble konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Det resulterende residuet ble rensset ved preparativ HPLC (metode G, gradient 5 til 95% 0,1%FA/ACN i 0,1%FA/H₂O), hvilket gir tittelforbindelsen (5 mg, 17%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7,83 (1H, s), 7,22-7,15 (7H,m), 7,14-7,13 (2H,m), 6,94 (2H,s), 6,22 (1H, br s), 5,14 (2H, s), 4,98 (1 H, br s), 4,83 (2H, s), 2,52-2,20 (4H, m), 2,00-1,95 (1H, m), 1,75 -1,70 (1H, m), 1,44-1,15 (9H, br).

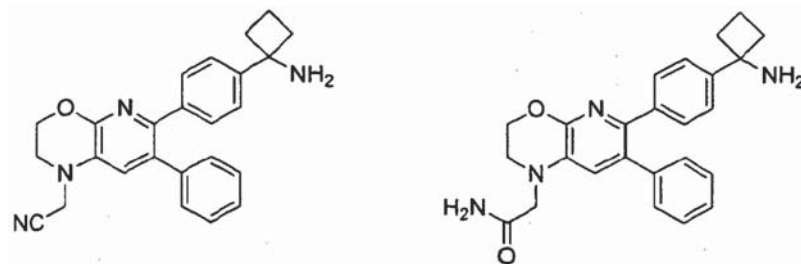
Trinn 2: 1-((1H-imidazol-2-yl)metyl)-6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

[0256] Tert-butyl (1-(4-(1-((1H-imidazol-2-yl)metyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat (5 mg, 0,001 mmol) ble oppløst i TFA (1 ml). Den resulterende blandingen ble omrørt i 30 sekunder ved romtemperatur og inndampet under redusert trykk. Den avbeskyttete forbindelsen ble tatt tilbake to ganger i dietyleter og det faste stoffet dannet ble vasket to ganger med DCM. Det gjenværende løsningsmiddel ble fjernet under redusert trykk og tørket, hvilket gir tittelforbindelsen (5 mg, kvantitativt). LCMS (Metode A): R_T = 2,80 min, M-NH₂ = 435. ¹H NMR (500 MHz, MeOD): 7,44 (1H, s), 7,41 (2H, s), 7,31-7,26 (4H,m), 7,18-7,16 (3H,m), 7,06 -7,05 (2H, m), 5,44 (2H, s), 4,97 (2H, s), 2,66 -2,60 (2H, m), 2,49-2,43 (2H, m), 2,14-2,10 (1H, m), 1,89-1,82 (1H, m).

Eksempel 43: 2-(6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3,b][1,4]oksazin-1-yl)acetonitril

Eksempel 44: 2-(6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-1-yl)acetamid

[0257]



Trinn 1: tert-butyl (1-(4-(1-(cyanometyl)-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat

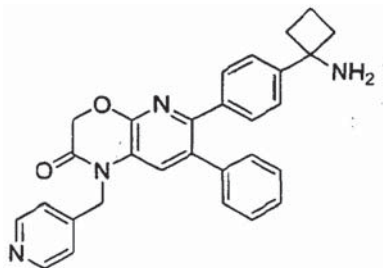
[0258] Til en løsning av tert-butyl (1-(4-(7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (24 mg, 0,05 mmol) i tørr DMF (1 ml) ble det tilsatt kaliumkarbonat (93 mg, 1,57 mmol) og bromacetonitril (110 µl, 1,57 mmol) under nitrogen. Den resulterende blandingen ble omrørt i 4 timer ved 80°C. En
 5 mettet løsning av NaHCO₃ ble tilsatt og blandingen ble ekstrahert med diklormetan (3 x 10 ml) ved anvendelse av en fase separator (Isolute® SPE). De samlede organiske faser ble konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Det resulterende residuet ble rensert ved Biotage silikagel kromatografi (gradient 0 til 60% EtOAc i sykloheksan), hvilket gir tittelforbindelsen (5 mg, 19%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7,22-7,11 (9H, m), 6,93 (1H, s), 4,92 (1H, s), 4,51-4,49 (2H, m), 4,15 (2H, s), 3,39-3,37 (2H, m),
 10 2,55-2,25 (4H, m), 1,99-1,94 (1H, m), 1,75-1,63 (1H, m), 1,44-1,15 (9H, br).

Trinn 2: 2-(6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-1-yl)acetonitril

15 **2-(6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-1-yl)acetamid**

[0259] Ved å følge metoden i 1-(6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-1-yl)etanon, ble 1-((1H-imidazol-2-yl)metyl)-6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on, tert-butyl (1-(4-(1-(cyanometyl)-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (5 mg, 0,01 mmol) omsatt, hvilket gir de to
 20 tittelforbindelsene (1 mg, 25% og 2 mg, 41%). LCMS: R_T = 3,99 min, M-16 = 380. ¹H NMR (500 MHz, MeOD): 7,20-7,13 (8H, m), 7,09-7,07 (2H, m), 4,46 (2H, t), 3,54 (2H, s), 3,22 (2H, t), 2,46-2,40 (2H, m), 2,17-2,11 (2H, m), 1,97-1,94 (1H, m), 1,66-1,62 (1H, m). LCMS (Metode A): R_T = 3,99 min, M-16 = 398. ¹H NMR (500 MHz, D₂O): 8,39 (2H, s), 7,27-7,22 (7H, m), 7,11-7,09 (2H, m), 6,89 (1 H, s), 4,78 (2H, s), 4,48 (2H, t), 4,00 (2H, s), 3,50 (2H, t), 2,65-2,60 (2H, m), 2,53-2,47 (2H, m), 2,09-2,05 (1H, m), 1,86-1,79 (1H, m).

30 **Eksempel 45: 6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-7-fenyl-1-(pyridin-4-ylmetyl)-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on**

[0260]

Trinn 1: tert-butyl (1-(4-(2-okso-7-fenyl-1-(pyridin-4-ylmetyl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat

5

[0261] Til en løsning av tert-butyl (1-(4-(2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat (35 mg, 0,07 mmol) i tørr DMF (1 ml) ble det tilsatt natriumhydrid (7 mg, 0,18 mmol) og 4-(brommetyl)pyridin.HBr (23 mg, 0,09 mmol) under nitrogen. Den resulterende blandingen ble omrørt i 1 time ved romtemperatur. En mettet løsning av NaHCO₃ ble tilsatt og blandingen ble ekstrahert med diklormetan (3 x 10 ml) ved anvendelse av en fase separator (Isolute® SPE). De samlede organiske faser ble konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Det resulterende residuet ble rensed ved Biotage silikagel kromatografi (gradient 0 til 80% EtOAc i cykloheksan), hvilket gir tittelforbindelsen (21 mg, 50%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8,54 (2H, s), 7,19-7,12 (9H, m), 6,97 (1 H, s), 6,93-6,91 (2H, m), 5,11 (2H, s), 4,98 (1H, brs), 4,95 (2H, s), 2,52-2,20 (4H, m), 2,00-1,95 (1H, m), 1,75-1,70 (1H, m), 1,44-1,15 (9H, br).

15

Trinn 2: 6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-7-fenyl-1-(pyridin-4-ylmetyl)-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

20

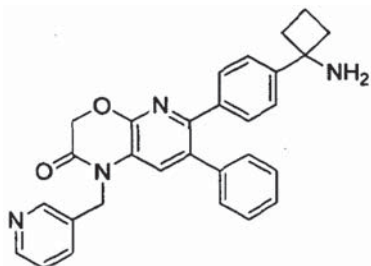
[0262] Ved å følge metoden i 1-((1H-imidazol-2-yl)metyl)-6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on, ble tert-butyl (1-(4-(2-okso-7-fenyl-1-(pyridin-4-ylmetyl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat (21 mg, 0,04 mmol) omsatt, hvilket gir tittelforbindelsen (26 mg, kvantitativt). LCMS (Metode A): R_T = 3,25 min, M+1 = 464. ¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8,57 (2H, s), 7,67 (2H, s), 7,28-7,24 (4H, m), 7,23 (1H, s), 7,14-7,10 (3H, m), 6,96-6,94 (2H, m), 5,37 (2H, s), 5,03 (2H, s), 2,66-2,60 (2H, m), 2,49-2,43 (2H, m), 2,14-2,10 (1H, m), 1,89-1,82 (1H, m).

25

Eksempel 46: 6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-7-fenyl-1-(pyridin-3-ylmetyl)-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

30

[0263]



Trinn 1: tert-butyl (1-(4-(2-okso-7-fenyl-1-(pyridin-3-ylmetyl)-2,3-dihydro-1H-pyido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat

5

[0264] Til en løsning av tert-butyl (1-(4-(2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (51 mg, 0,11 mmol) i tørr DMF (1 ml) ble det tilsatt natriumhydrid (11 mg, 0,26 mmol) og 3-(brommetyl)pyridin.HBr (33 mg, 0,13 mmol) under nitrogen. Den resulterende blandingen ble omrørt i 1 time ved romtemperatur. En mettet løsning av NaHCO₃ ble tilsatt og blandingen ble ekstrahert med diklormetan (3 x 10 ml) ved anvendelse av en fase separator (Isolute® SPE). De samlede organiske faser ble konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Det resulterende residuet ble rensset ved Biotage silikagel kromatografi (gradient 0 til 80% EtOAc i cykloheksan), hvilket gir tittelforbindelsen (23 mg, 38%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8,60-8,50 (2H, brs), 7,60 (2H, d), 7,28 (1H, s), 7,19 -7,15 (6H, m), 7,12 (1H, s), 6,97 (2H, d), 5,13 (2H, s), 4,93 (3H, s), 2,52-2,20 (4H, m), 2,00-1,95 (1H, m), 1,75-1,70 (1H, m), 1,44-1,15 (9H, br).

15

Trinn 2: 6-(4-(1-aminocyklobutyl)feny)-7-fenyl-1-(pyridin-3-ylmetyl)-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

20

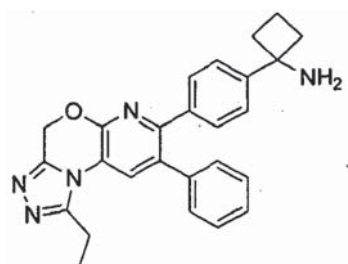
[0265] Ved å følge metoden i 1-((1H-imidazol-2-yl)metyl)-6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on, ble tert-butyl (1-(4-(2-okso-7-fenyl-1-(pyridin-3-ylmetyl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamate (23 mg, 0,04 mmol) omsatt, hvilket gir tittelforbindelsen (27 mg, kvantitativt). LCMS (Metode A): R_T = 3,48 min, M+1 = 464. ¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8,75 (1H, brs), 8,60 (1H, br s), 8,12 (1H, d), 7,67 (1H, s), 7,49 (1H, s), 7,40 -7,36 (4H, m), 7,28-7,24 (3H, m), 7,09 (2H, d), 5,42 (2H, s), 5,12 (2H, s), 2,77 - 2,72 (2H, m), 2,59-2,53 (2H, m), 2,25 -2,21 (1 H, m), 1,98-1,94 (1 H, m).

25

30

Eksempel 47:1-(4-(1-etyl-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutanamin

[0266]



Trinn 1: tert-butyl (1-(4-(7-fenyl-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat

[0267] Til en løsning av tert-butyl (1-(4-(2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (5 g, 10,60 mmol) i toluen (380 ml) ble det tilsatt Lawesson's reagens (4,29 g, 10,60 mmol). Den resulterende blandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 5 timer. Deretter ble den avkjølt til romtemperatur, blandingen ble konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Det resulterende residuet ble oppløst i minimum mengde av diklormetan (500 ml) og behandlet med diisopropyleter (800 ml). Et gult, fast stoff ble knust ut. Det ble filtrert og tørket inntil konstant vekt (4,7 g, 91%). LCMS (Metode D): $R_T = 1,526$ min, $M+1 = 488$.

Trinn 2: (E)-tert-butyl (1-(4-(2-hydrazono-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat

[0268] Til en løsning av tert-butyl (1-(4-(7-fenyl-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (2 g, 2,05 mmol) i THF (350 ml) ble det tilsatt hydrazinmonohydrat (645 μ l, 20,51 mmol), hvilket gir en gul løsning. Den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Blandingen ble filtrert for å fjerne uoppløselige sorte partikler og konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Det resulterende, gule, faste stoff ble anvendt direkte i de følgende trinn som rå uten noen ytterligere rensning. LCMS (Metode D): $R_T = 1,04$ min, $M+1 = 486$.

Trinn 3: tert-butyl (1-(4-(9-fenyl-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolol[3,4-f][1,6]naftyridin-8-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat

[0269] En løsning av (E)-tert-butyl (1-(4-(2-hydrazono-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (50 mg, 0,103 mmol) i trietylortopropionat (1 ml) ble oppvarmet til 150 °C i 15 minutter under mikrobølge bestråling. Den resulterende reaksjonsblanding ble konsentrert til tørrhet under redusert trykk og renses ved Biotage silikagel kromatografi (gradient 0% til 100%

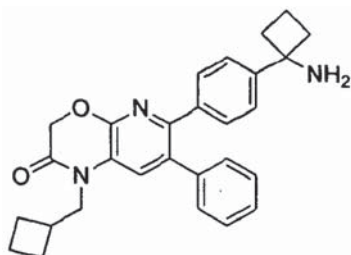
etylacetat i n-heksaner), hvilket gir tittelforbindelsen (30 mg, 55%). LCMS (Metode D): $R_T = 1,43$ min, $M+1 = 524$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 7,80 (1H, s), 7,27-7,26 (5H, m), 7,22 (2H, d), 7,15 (2H, m), 5,56 (2H, s), 3,22 (2H, q), 2,50-2,33 (4H, m), 2,07-1,94 (1H, m), 1,81-1,68 (1H, m), 1,52 (3H, t), 1,38-1,11 (9H, br).

5 **Trinn 4: 1-(4-(1-etyl-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutanamin**

[0270] Tert-butyl (1-(4-(9-fenyl-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,6]naftyridin-8-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (30 mg, 0,057 mmol) ble oppløst i TFA (2 ml) og omrørt i 30 sekunder. Løsningen ble umiddelbart konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble oppløst i dietyleter (~2 ml) og konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Dette ble gjentatt tre ganger. Residuet ble deretter oppslemmet i dietyleter (2 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Dette ble gjentatt tre ganger. Residuet ble deretter oppslemmet i n-heksaner (2 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Dette ble gjentatt tre ganger. Det gjenværende løsningsmiddel ble fjernet under redusert trykk og residuet ble tørket, hvilket gir det ønskede produkt som et gråhvitt, fast stoff (15 mg, 61% utbytte). LCMS (Metode A) $R_T = 3,78$ min, $M+1 = 425$. ^1H -NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,10 (1H, s), 7,49 (2H, d), 7,35 (3H, m), 7,29 (4H, m), 5,66 (2H, s), 3,26 (2H, t), 2,84-2,71 (2H, m), 2,64-2,54 (2H, m), 2,31-2,14 (1H, m), 2,04-1,93 (1 H, m), 1,51 (3H, t).

Eksempel 48: 6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1-(cyklobutylmetyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

25 **[0271]**



Trinn 1: tert-butyl (1-(4-(1-(cyklobutylmetyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat

30 **[0272]** Til en løsning av tert-butyl (1-(4-(2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (44 mg, 0,09 mmol) i tørr DMF (1 ml) ble det tilsatt natriumhydrid (9 mg, 0,22 mmol) og (brommetyl)cyklobutan (13 μl , 0,11 mmol) under nitrogen. Den resulterende blandingen ble omrørt i 1 time ved 80°C.

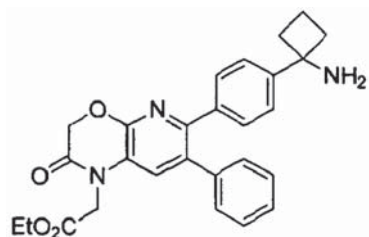
En mettet løsning av NaHCO_3 ble tilsatt og blandingen ble ekstrahert med diklormetan (3 x 10 ml) ved anvendelse av en fase separator (Isolute® SPE). De samlede organiske faser ble konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Det resulterende residuet ble rensert ved Biotage silikagel kromatografi (gradient 0 til 40% EtOAc i cykloheksan), hvilket gir tittelforbindelsen (8 mg, 16%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 7,23-7,17 (8H, m), 7,13-7,11 (2H, m), 4,95 (1H, s), 4,80 (2H, s), 3,96 (2H, d), 2,68-2,64 (1H, m), 2,52-2,20 (4H, m), 2,00-1,95 (3H, m), 1,86 -1,50 (5H, m), 1,44-1,15 (9H, br).

Trinn 2: 6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1-(cyklobutylmetyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

[0273] Ved å følge metoden i 1-((1H-imidazol-2-yl)metyl)-6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on, ble tert-butyl (1-(4-(1-(cyklobutylmetyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat (8 mg, 0,02 mmol) omsatt, hvilket gir tittelforbindelsen (8 mg, 97%). LCMS (Metode A): $R_T = 4,65$ min, $M-16 = 423$. ^1H NMR (500 MHz, MeOD): 7,56 (1H, s), 7,42-7,37 (4H, m), 7,32 -7,30 (3H, m), 7,23-7,21 (2H, m), 4,97 (1H, s), 4,59 (2H, s), 4,14 (2H, d), 2,80 -2,72 (3H, m), 2,59-2,53 (2H, m), 2,24-2,20 (1H, m), 2,10-2,06 (2H, m), 1,98-1,87 (5H, m).

Eksempel 49: etyl 2-(6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-1-yl)acetat

[0274]



Trinn 1: etyl 2-(6-(4-(1-(tert-butoksykarbonylamino)cyklobutyl)fenyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-1-yl)acetat

[0275] I et 15 ml reaksjonsrør ble det tilsatt tert-butyl 1-(4-(2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutylkarbammat (50 mg, 0,106 mmol) i vannfri N,N-dimetylformamid (1 ml), hvilket gir en rød løsning, deretter avkjølt til 0°C under en nitrogen-atmosfære. Natriumhydrid, 60% i olje (6,4 mg, 0,159 mmol) ble tilsatt og blandingen omrørt ved 0°C i 15 minutter. Etyl 2-bromacetat (0,035 ml, 0,318 mmol) ble tilsatt og blandingen omrørt ved 0°C i 30 minutter, fikk

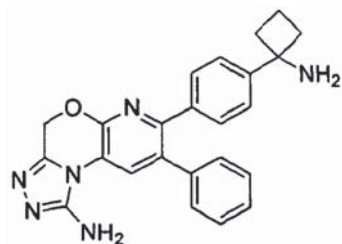
oppvarmes til romtemperatur deretter omrørt i én time. Reaksjonsblandingen ble quenched ved tilsetning av mettet ammoniumklorid-løsning (5 ml) og ekstrahert med etylacetat (3 x 3 ml). Den organiske fasen ble vasket med 50:50 vann:saltvann (2 x 5 ml) deretter saltvann (5 ml), tørket over Na_2SO_4 , filtrert og konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble rensert ved Biotage kromatografi (cykloheksan:etylacetat, gradient eluering fra 88:12 til 0:100), hvilket gir det ønskede produkt som et gråhvitt, fast stoff (22 mg, 39% utbytte). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,13-7,28 (8H, m), 7,37-7,43 (2H, m), 5,24 (1H, br s), 5,18 (2H, s), 4,89 (2H, s), 4,49 (2H, q), 2,40-2,90 (4H, m), 2,21-2,35 (1H, m), 1,90-2,10 (1H, m), 1,20-1,75 (9H, br m), 1,53 (3H, t). LCMS (Metode A) RT = 7,20 min, $\text{M}+\text{H}^+$ = 558,13.

Trinn 2: etyl 2-(6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-1-yl)acetat

[0276] Etyl 2-(6-(4-(1-(tert-butoksykarbonylamino)cyclobutyl)fenyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-1-yl)acetat (22 mg, 0,039 mmol) ble oppløst i TFA (2 ml) og omrørt i 30 sekunder. Løsningen ble umiddelbart konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble oppløst i dietyleter (~2 ml) og konsentrert til tørrhet under redusert trykk tre ganger. Residuet ble deretter oppslemmet i dietyleter (2 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Dette ble gjentatt tre ganger. Det gjenværende løsningsmiddel ble fjernet ved frysetørking natten over, hvilket gir den ønskede forbindelse som et gråhvitt, fast stoff (22 mg, 98% utbytte). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD) δ 7,37-7,48 (5H, m), 7,25-7,37 (3H, m), 7,15-7,25 (2H, m), 5,01 (2H, s), 4,85 (2H, s), 4,26 (2H, q), 2,70-2,83 (2H, m), 2,48-2,62 (2H, m), 2,15-2,30 (1H, m), 1,90-2,05 (1H, m), 1,28 (3H, t). LCMS (Metode A) RT = 4,08 min, $\text{M}+2\text{H}^+$ = 459,20.

Eksempel 50: 7-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-1-amin

[0277]



Trinn 1: tert-butyl (1-(4-(1-amino-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[3,4-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyclobutyl)karbamate

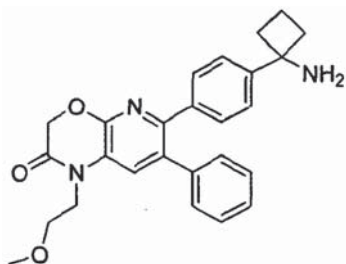
[0278] En løsning av (E)-tert-butyl (1-(4-(2-hydrazono-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat (50 mg, 0,103 mmol), cyanogen bromid (33 mg, 0,309 mmol) og natriumkarbonat (22 mg, 0,206 mmol) i en blanding av etanol (1 ml) og 1,4-dioksan (1 ml) ble omrørt ved romtemperatur i én time. Den resulterende reaksjonsblanding ble konsentrert til tørrhet under redusert trykk og renses ved Biotage silikagel kromatografi (gradient 100% til 94:6 diklormetan i metanol), hvilket gir tittelforbindelsen (15 mg, 30%). LCMS (Metode A): $R_T = 5,73$ min, $M+1 = 511$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 7,80 (1H, s), 7,36-7,28 (7H, m), 7,23-7,19 (2H, m), 5,48 (2H, s), 2,56-2,41 (4H, m), 2,13-2,02 (1H, m), 1,89-1,77 (1H, m), 1,46-1,21 (9H, bs).

Trinn 2: 7-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-1-amin

[0279] Tert-butyl (1-(4-(1-amino-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[3,4-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat (15 mg, 0,029 mmol) ble oppløst i TFA (2 ml) og omrørt i 30 sekunder. Løsningen ble umiddelbart konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble oppløst i dietyleter (~2 ml) og konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Dette ble gjentatt tre ganger. Residuet ble deretter oppslemmet i dietyleter (2 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Dette ble gjentatt tre ganger. Residuet ble deretter oppslemmet i n-heksaner (2 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Dette ble gjentatt tre ganger. Det gjenværende løsningsmiddel ble fjernet under redusert trykk og residuet ble tørket, hvilket gir det ønskede produkt som et gråhvitt, fast stoff (10 mg, 80% utbytte). LCMS (Metode A) $R_T = 3,40$ min, $M+1 = 412$. ^1H -NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,21 (1H, s), 7,41- 7,36 (2H, d), 7,35-7,30 (2H, d), 7,27-7,19 (5H, m), 5,44 (2H, s), 2,72-2,62 (2H, m), 2,53-2,43 (2H, m), 2,20-2,09 (1H, m), 1,92-1,82 (1H, m).

Eksempel 51: 6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1-(2-metoksyetyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

[0280]



Trinn 1: tert-butyl (1-(4-(1-(2-metoksyetyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyclobutyl)karbamat

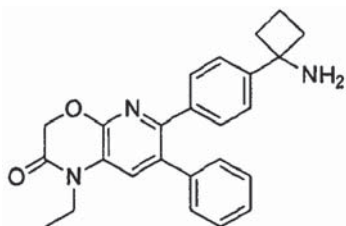
[0281] Til en løsning av tert-butyl (1-(4-(2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyclobutyl)karbamat (48 mg, 0,10 mmol) i tørr DMF (1 ml) ble det tilsatt natriumhydrid (16 mg, 0,41 mmol) og 1-brom-2-metoksyetan (28 mg, 0,20 mmol) under nitrogen. Den resulterende blandingen ble omrørt i 2 timer ved 80°C. En mettet løsning av NaHCO₃ ble tilsatt og blandingen ble ekstrahert med diklormetan (3 x 10 ml) ved anvendelse av en fase separator (Isolute® SPE). De samlede organiske faser ble konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Det resulterende residuet ble rensert ved Biotage silikagel kromatografi (gradient 0 til 40% EtOAc i cykloheksan), hvilket gir tittelforbindelsen (10 mg, 18%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7,49 (1H, s), 7,23 -7,17 (7H, m), 7,12-7,11 (2H, m), 4,95 (1 H, s), 4,82 (2H, s), 4,05 (2H, t), 3,61 (2H, t), 3,29 (3H, s), 2,52-2,20 (4H, m), 2,00-1,95 (1H, m), 1,79-1,65 (1H, m), 1,40-1,10 (9H, br).

Trinn 2: 6-(4-(1-aminocyclobutyl)fenyl)-1-(2-metoksyetyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

[0282] Ved å følge metoden i 1-((1H-imidazol-2-yl)metyl)-6-(4-(1-aminocyclobutyl)fenyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on, ble tert-butyl (1-(4-(1-(2-metoksyetyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyclobutyl)karbamat (10 mg, 0,02 mmol) omsatt, hvilket gir tittelforbindelsen (7 mg, 68%). LCMS (Metode D): R_T = 4,11 min, M-16 = 423. ¹H NMR (500 MHz, MeOD): 7,77 (1H,s), 7,43-7,38 (4H,m), 7,33-7,28 (3H, m), 7,23-7,21 (2H, m), 4,96 (2H, s), 4,24-4,22 (2H, t), 3,72-3,70 (2H, t), 3,36 (3H, s), 2,77 -2,72 (2H, m), 2,59-2,53 (2H, m), 2,25-2,21 (1H, m), 1,98-1,94 (1H, m).

Eksempel 52: 6-(4-(1-aminocyclobutyl)fenyl)-1-etyl-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

[0283]



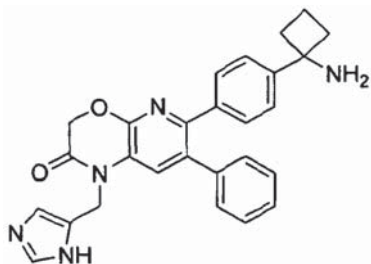
Trinn 1: tert-butyl 1-(4-(1-etyl-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyclobutylkarbamat

[0284] I et 15 ml reaksjonsrør ble det tilsatt tert-butyl 1-(4-(2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutylkarbammat (50 mg, 0,106 mmol) i vannfri N,N-dimetylformamid (1 ml), hvilket gir en gul løsning, deretter avkjølt til 0°C under en nitrogen-atmosfære. Natriumhydrid, 60% i olje (10 mg, 0,254 mmol) ble tilsatt og blandingen omrørt ved 0°C i 15 minutter. Jodetan (10 µl, 0,127 mmol) ble tilsatt og blandingen omrørt ved 0°C i 30 minutter, fikk oppvarmes til romtemperatur deretter omrørt i én time. Ytterligere natriumhydrid, 60% i olje (10,18 mg, 0,254 mmol) ble tilsatt og reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 40°C under en nitrogen-atmosfære i én time. Ytterligere jodetan (10 µl, 0,127 mmol) ble tilsatt og blandingen omrørt ved romtemperatur i 30 minutter. Reaksjonsblandingen ble quenched ved tilsetning av mettet natriumbikarbonat-løsning (5 ml) og ekstrahert med etylacetat (3 x 5 ml). Den organiske fasen ble vasket med 50:50 vann:saltvann (2 x 10 ml) deretter saltvann (10 ml), tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble rensert ved Biotage kromatografi (cykloheksan:etylacetat, gradient eluering fra 88:12 til 0:100), hvilket gir det ønskede produkt som et blekgult, fast stoff (7 mg, 13% utbytte). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,10-7,28 (10H, m), 4,93 (1H, br s), 4,81 (2H, s), 3,94 (2H, q), 2,10-2,55 (4H, m), 1,90-2,08 (1H, m), 1,65-1,80 (1 H, m), 1,00-1,40 (9H, br m), 1,14 (3H, t). LCMS (Metode A) RT = 7,29 min, M+H⁺ = 500,12.

Trinn 2: 6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1-etyl-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

[0285] tert-butyl 1-(4-(1-etyl-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutylkarbammat (7 mg, 0,014 mmol) ble oppløst i TFA (2 ml) og omrørt i 30 sekunder. Løsningen ble umiddelbart konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble oppløst i dietyleter (~2 ml) og konsentrert til tørrhet under redusert trykk tre ganger. Residuet ble deretter oppslemmet i dietyleter (2 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Dette ble gjentatt tre ganger. Det gjenværende løsningsmiddel ble fjernet ved frysetørking natten over, hvilket gir de ønskede forbindelse som et gråhvitt, fast stoff (6 mg, 83% utbytte). ¹H-NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,57 (1 H, s), 7,42 (2H, d), 7,38 (2H, d), 7,28-7,35 (3H, m), 7,20-7,28 (2H, m), 4,95 (2H, s), 4,10 (2H, q), 2,68-2,85 (2H, m), 2,50-2,65 (2H, m), 2,15-2,30 (1H, m), 1,90-2,05 (1H, m), 1,30 (3H, t). LCMS (Metode A) RT = 4,04 min, M+2H⁺ = 401,18.

Eksempel 53: 1-((1H-imidazol-5-yl)metyl)-6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2-(3H)-on

[0286]

Trinn 1: tert-butyl (1-(4-(1-((1H-imidazol-5-yl)methyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat

5

[0287] I en rundbunnet kolbe ble det tilsatt tert-butyl 1-(4-(2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutylkarbammat (150 mg, 0,318 mmol) i DMF (Volum: 8 ml), hvilket gir en brun løsning. natriumhydrid (30,5 mg, 0,763 mmol) og 5-(klormetyl)-1H-imidazol hydrokloridsalt (58,4 mg, 0,501 mmol) ble tilsatt. Den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Ytterligere natriumhydrid (15,2 mg) og imidazol (29 mg) ble tilsatt og den resulterende blandingen omrørt i en ytterligere time. Reaksjonsblanding ble konsentrert til tørrhet. Residuet ble fordelt mellom etylacetat (35 ml) og vann (30 ml). Den organiske fasen ble separert og vasket med vann (2X25 ml), saltvann og konsentrert. Residuet ble rensert ved kolonne (biotage 25 g), hvilket gir produkt (14 mg). LCMS (Metode A) RT = 4,58 min, M+H⁺ = 552,1.

15

Trinn 2: 1-((1H-imidazol-5-yl)methyl)-6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-(3H)-on

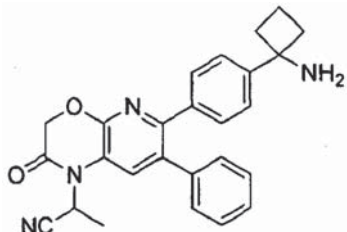
20

[0288] tert-butyl (1-(4-(1-((1H-imidazol-5-yl)methyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat (12 mg, 0,022 mmol) ble oppløst i TFA (1 ml) og omrørt i 30 sekunder. Løsningen ble umiddelbart konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble oppløst i dietyleter (~2 ml) og konsentrert til tørrhet under redusert trykk tre ganger. Residuet ble deretter oppslemmet i dietyleter (2 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Dette ble gjentatt tre ganger. Det gjenværende løsningsmiddel ble fjernet ved frysetørking natten over, hvilket gir den ønskede forbindelse (7,5 mg). ¹H-NMR (500 MHz, MeOD) δ 8,81 (1H, s), 7,62 (2H, br), 7,39-7,41 (m, 4H), 7,28-7,30 (3H, m), 7,16-7,18 (2H, m), 5,39 (2H, s), 5,07 (2H, s), 2,7-2,8 (2H, m), 2,55-2,65 (2H, m), 2,2-2,3 (1H, m), 1,9-2,05 (1H, m), LCMS (Metode A) RT = 2,83 min, M+H⁺ = 453,1.

30

Eksempel 54: 2-(6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-1-yl)propannitril

[0289]



5

Trinn 1: tert-butyl (1-(4-(1-(1-cyanoethyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat

[0290] I en 50 ml rundbunnet kolbe ble det tilsatt tert-butyl 1-(4-(2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutylkarbamat (50 mg, 0,106 mmol) i DMF (Volum: 4 ml), hvilket gir en brun løsning. Natriumhydrid (10,18 mg, 0,254 mmol) og 2-brompropannitril (17,05 mg, 0,127 mmol) ble tilsatt.

Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 50 grad i 1 time deretter romtemperatur natten over. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom DCM (20 ml) og vann (20 ml). Den organiske fasen ble separert og konsentrert. Residuet ble rensset ved kolonne (biotage, 25 g) eluert med etylacetat/cykloheksan (0-50%), hvilket gir produkt (19 mg). LCMS (Metode A): $R_T = 7,14$ min, $M+H^+ = 525,0$.

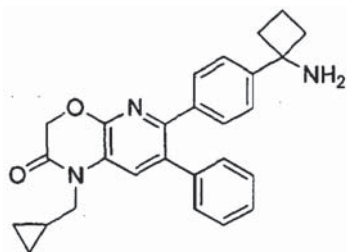
Trinn 2: 2-(6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-1-yl)propannitril

20

[0291] Ved å følge metoden i 3-(6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-1-yl)propannitril, ble tert-butyl (1-(4-(1-(1-cyanoethyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (7 mg, 0,013 mmol) omsatt, hvilket gir tittelforbindelsen (5,5 mg). 1H NMR (500 MHz, CH_3OD) 7,77 (1 H, s), 7,44 (2H, d), 7,40 (2H, d), 7,30-7,34 (3H, m), 7,25-7,28 (2H, m), 6,03 (1H, q), 4,99 (2H, s), 2,7-2,85 (2H, m), 2,55-2,65 (2H, m), 2,2-2,3 (1H, m), 1,9- 2,1 (1H,m), 1,81 (3H, d). LCMS (Metode A): $R_T = 4,11$ min, $M+H^+ = 426,1$.

Eksempel 55: 6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1-(cyklopropylmetyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

30

[0292]

Trinn 1: tert-butyl 1-(4-(1-(cyklopropylmetyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyclobutylkarbamat

5

[0293] I et 15 ml reaksjonsrør ble det tilsatt *tert*-butyl 1-(4-(2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyclobutylkarbamate (50 mg, 0,106 mmol), kaliumkarbonat (44 mg, 0,318 mmol) og (brommetyl)cyklopropan (0,031 ml, 0,318 mmol) i vannfri N,N-dimetylformamid (1 ml), hvilket gir en oransje suspensjon. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 80°C i én time. Reaksjonsblandingen fikk avkjøles til romtemperatur, fortynnet med mettet natriumbikarbonat-løsning (5 ml) og ekstrahert inn i diklormetan (3 x 3 ml). De samlede organiske faser ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert til tørrhet under redusert trykk, hvilket gir en gul olje. Dette ble rensed ved Biotage kromatografi (cykloheksan:etylacetat, gradient eluering fra 90:10 til 20:80), hvilket gir det ønskede produkt som et gråhvitt, fast stoff (40 mg, 72% utbytte). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,32 (1H, s), 7,10-7,28 (9H, m), 4,98 (1H, br s), 4,82 (2H, s), 3,79 (2H, d), 2,05-2,60 (4H, m), 1,90-2,05 (1H, m), 1,65-1,79 (1H, m), 1,00-1,45 (10H, br m), 0,45-0,57 (2H, m), 0,35-0,45 (2H, m). LCMS (Metode A) RT = 7,79 min, M+H⁺ = 526,18.

15

20

Trinn 2: 6-(4-(1-aminocyclobutyl)fenyl)-1-(cyklopropylmetyl)-7-fenyl-1H-pyridor2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

25

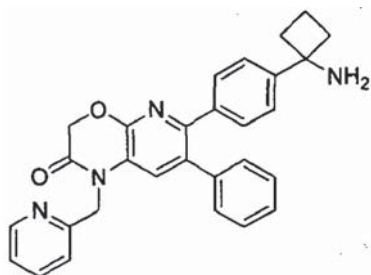
[0294] *tert*-butyl 1-(4-(1-(cyklopropylmetyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyclobutylkarbamate (40 mg, 0,076 mmol) ble oppløst i TFA (2 ml) og omrørt i 30 sekunder. Løsningen ble umiddelbart konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble oppløst i dietyleter (~2 ml) og konsentrert til tørrhet under redusert trykk tre ganger. Residuet ble deretter oppslemmet i dietyleter (2 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Dette ble gjentatt tre ganger. Det gjenværende løsningsmiddel ble fjernet ved frysetørking natten over, hvilket gir den ønskede forbindelse som et

30

gråhvitt, fast stoff (30 mg, 73% utbytte). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD) δ 7,67 (1H, s), 7,43 (2H, d), 7,40 (2H, d), 7,28-7,36 (3H, m), 7,20-7,25 (2H, m), 4,96 (2H, s), 3,98 (2H, d), 2,70-2,80 (2H, m), 2,52-2,63 (2H, m), 2,18-2,30 (1H, m), 1,90-2,03 (1H, m), 1,17-1,30 (1H, m), 0,55-0,65 (2H, m), 0,42-0,50 (2H, m). LCMS (Metode A) RT = 4,44 min, $M+2\text{H}^+ = 427,20$.

Eksempel 56: 6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-7-fenyl-1-(pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

[0295]



Trinn 1: tert-butyl (1-(4-(2-okso-7-fenyl-1-(pyridin-2-ylmetyl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat

[0296] Til en løsning av tert-butyl (1-(4-(2-okso-7-fenyl-1-(pyridin-2-ylmetyl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (75 mg, 0,16 mmol) i tørr DMF (1 ml) ble det tilsatt natriumhydrid (15 mg, 0,38 mmol) og 2-(brommetyl)pyridin.HBr (48 mg, 0,19 mmol) under nitrogen. Den resulterende blandingen ble omrørt i 1 time ved romtemperatur. En mettet løsning av NaHCO_3 ble tilsatt og blandingen ble ekstrahert med diklormetan (3 x 10 ml) ved anvendelse av en fase separator (Isolute[®] SPE). De samlede organiske faser ble konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Det resulterende residuet ble rensert ved Biotage silikagel kromatografi (gradient 0 til 40% EtOAc i cykloheksan), hvilket gir tittelforbindelsen (11 mg, 12%). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 8,49 (1H, d), 7,63 (1H, t), 7,42 (1H, s), 7,27 (1H, d), 7,19 -7,13 (8H, m), 7,01-6,98 (2H, d), 5,23 (2H, s), 4,92 (2H, s), 4,91 (1H, s), 2,52-2,20 (4H, m), 2,00-1,95 (1H, m), 1,75 -1,70 (1H, m), 1,44-1,15 (9H, br).

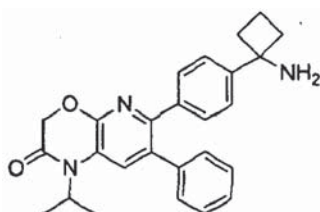
Trinn 2: 6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-7-fenyl-1-(pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

[0297] Ved å følge metoden i 1-((1H-imidazol-2-yl)metyl)-6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on, ble tert-butyl (1-(4-(2-okso-7-fenyl-1-(pyridin-2-ylmetyl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (16 mg, 0,03 mmol) omsatt, hvilket gir

tittelforbindelsen (17 mg, 87%). LCMS (Metode A): $R_T = 4,11$ min, $M-16 = 446$. ^1H NMR (500 MHz, MeOD): 8,54 (1H, d), 7,91-7,87 (1H, t), 7,53 (1H, d), 7,42-7,35 (6H, m), 7,26-7,21 (3H, m), 7,04 (2H, d), 5,39 (2H, s), 5,11 (2H, s), 2,77 -2,72 (2H, m), 2,59-2,53 (2H, m), 2,25 -2,21 (1H, m), 1,98-1,94 (1H, m).

5 **Eksempel 57: 6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1-isopropyl-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on**

[0298]



10 **Trinn 1: tert-butyl 1-(4-(1-isopropyl-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutylkarbamat**

[0299] I et 15 ml reaksjonsrør ble det tilsatt tert-butyl 1-(4-(2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1 H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutylkarbamat (25 mg, 0,053 mmol), kaliumkarbonat (22 mg, 0,159 mmol) og 2-jodpropan (16 μl , 0,159 mmol) i vannfri N,N-dimetylformamid (500 μl), hvilket gir en oransje suspensjon. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 80°C i én time. Reaksjonsblandingen fikk avkjøles til romtemperatur, fortynnet med mettet natriumbikarbonat-løsning (5 ml) og ekstrahert inn i diklormetan (3 x 3 ml). De samlede organiske faser ble tørket over Na_2SO_4 , filtrert og konsentrert til tørrhet under redusert trykk, hvilket gir en gul olje. Dette ble rensert ved Biotage kromatografi (cykloheksan:etylacetat, gradient eluering fra 90:10 til 20:80), hvilket gir det ønskede produkt som et gråhvitt, fast stoff (13 mg, 48% utbytte). ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,37 (1H, s), 7,10-7,28 (9H, m), 4,95 (1H, br s), 4,65-4,77 (3H, m), 2,05-2,60 (4H, m), 1,92-2,06 (1H, m), 1,65-1,80 (1 H, m), 1,50 (6H, d), 1,00-1,45 (9H, br m). LCMS (Metode A) $R_T = 7,73$ min, $M+H^+ = 514,15$.

25 **Trinn 2: 6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1-isopropyl-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on**

30

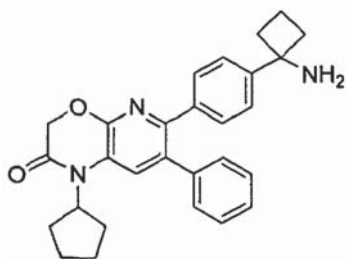
[0300] tert-butyl 1-(4-(1-isopropyl-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutylkarbamat (7 mg, 0,014 mmol) ble oppløst i TFA (2 ml) og omrørt i 30 sekunder. Løsningen ble umiddelbart konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble oppløst i dietyleter (~2 ml) og konsentrert til tørrhet

under redusert trykk tre ganger. Residuet ble deretter oppslemmet i dietyleter (2 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Dette ble gjentatt tre ganger. Det gjenværende løsningsmiddel ble fjernet ved frysetørking natten over, hvilket gir den ønskede forbindelsen som et gråhvitt, fast stoff (7 mg, 97% utbytte).

¹H-NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,64 (1H, s), 7,41 (2H, d), 7,36 (2H, d), 7,26-7,32 (3H, m), 7,19-7,26 (2H, m), 4,80 (2H, s), 4,75 (1 H, sep), 2,68-2,80 (2H, m), 2,50-2,62 (2H, m), 2,13-2,29 (1 H, m), 1,89-2,00 (1H, m), 1,48 (6H, d). LCMS (Metode A) RT = 4,20 min, M+2H⁺ = 415,19.

Eksempel 58: 6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1-cyklopentyl-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

[0301]



Trinn 1: tert-butyl 1-(4-(1-cyklopentyl-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)ciklobutylkarbamat

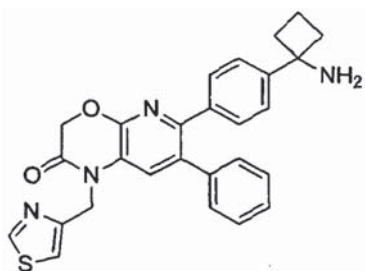
[0302] I et 15 ml reaksjonsrør ble det tilsatt *tert*-butyl 1-(4-(2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)ciklobutylkarbamat (50 mg, 0,106 mmol), kaliumkarbonat (44 mg, 0,318 mmol) og bromcyklopentan (0,034 ml, 0,318 mmol) i vannfri N,N-dimetylformamid (1 ml), hvilket gir en oransje suspensjon. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 80°C i én time. Reaksjonsblandingen fikk avkjøles til romtemperatur, fortynnet med mettet natriumbikarbonat-løsning (5 ml) og ekstrahert inn i diklormetan (3 x 3 ml). De samlede organiske faser ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert til tørrhet under redusert trykk, hvilket gir en gul olje. Dette ble renset ved Biotage kromatografi (cykloheksan:etylacetat, gradient eluering fra 90:10 til 20:80), hvilket gir det ønskede produkt som et gråhvitt, fast stoff (12 mg, 21% utbytte). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,32 (1H, s), 7,17-7,28 (7H, m), 7,10-7,17 (2H, m), 4,94 (1H, br s), 4,83 (1H, kin), 4,72 (2H, s), 2,05-2,60 (6H, m), 1,83-2,03 (5H, m), 1,54-1,82 (3H, m), 1,00-1,45 (9H, br m). LCMS (Metode A) RT = 8,25 min, M+H⁺ = 540,19.

Trinn 2: 6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1-cyklopentyl-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

[0303] tert-butyl 1-(4-(1-cyklopentyl-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutylkarbammat (12 mg, 0,022 mmol) ble oppløst i TFA (2 ml) og omrørt i 30 sekunder. Løsningen ble umiddelbart konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble oppløst i dietyleter (~2 ml) og konsentrert til tørrhet under redusert trykk tre ganger. Residuet ble deretter oppslemmet i dietyleter (2 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Dette ble gjentatt tre ganger. Det gjenværende løsningsmiddel ble fjernet ved frysetørking natten over, hvilket gir den ønskede forbindelsen som et gråhvitt, fast stoff (6 mg, 49% utbytte). ¹H-NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,60 (1H, s), 7,40 (2H, d), 7,36 (2H, d), 7,25-7,36 (3H, m), 7,18-7,25 (2H, m), 4,91 (1H, kin), 4,84 (2H, s), 2,66-2,31 (2H, m), 2,47-2,61 (2H, m), 2,12-2,31 (3H, m), 1,83-2,12 (5H, m), 1,63-1,81 (2H, m). LCMS (Metode A) RT = 4,55 min, M+2H⁺ = 441,19.

Eksempel 59: 6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-7-fenyl-1-(tiazol-4-ylmetyl)-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

[0304]



Trinn 1: tert-butyl 1-(4-(2-okso-7-fenyl-1-(tiazol-4-ylmetyl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutylkarbammat

[0305] I et 15 ml reaksjonsrør ble det tilsatt tert-butyl 1-(4-(2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutylkarbammat (50 mg, 0,106 mmol), kaliumkarbonat (59 mg, 0,424 mmol) og 4-(klormetyl)tiazol HCl salt (54 mg, 0,318 mmol) i vannfri N,N-dimetylformamid (1 ml), hvilket gir en oransje suspensjon. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 80°C i én time. Reaksjonsblandingen fikk avkjøles til romtemperatur, fortynnet med mettet natriumbikarbonat-løsning (5 ml) og ekstrahert inn i diklormetan (3 x 3 ml). De samlede organiske faser ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert til tørrhet under redusert trykk, hvilket gir en gul olje. Dette ble rensed ved Biotage kromatografi (cykloheksan:etylacetat, gradient eluering fra 90:10 til 0:100), hvilket gir det ønskede produkt som et gråhvitt, fast stoff (54 mg, 90% utbytte). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,70 (1H, s), 7,61 (1H, s), 7,28 (1H, s),

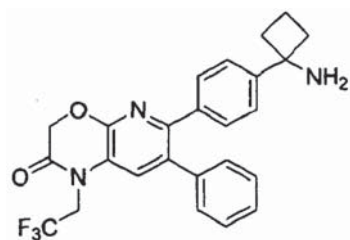
7,12-7,27 (7H, m), 7,03-7,12 (2H, m), 5,23 (2H, s), 4,99 (1H, br s), 4,86 (2H, s), 2,10-2,60 (4H, m), 2,41-2,06 (1H, m), 1,65-1,79 (1H, m), 1,00-1,45 (9H, br m).
LCMS (Metode A) RT = 7,11 min, $M+H^+$ = 569,14.

Trinn 2: 6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-7-fenyl-1-(tiazol-4-ylmetyl)-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

[0306] *tert*-butyl 1-(4-(2-okso-7-fenyl-1-(tiazol-4-ylmetyl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutylkarbamat (54 mg, 0,095 mmol) ble oppløst i TFA (2 ml) og omrørt i 30 sekunder. Løsningen ble umiddelbart konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble oppløst i dietyleter (~2 ml) og konsentrert til tørrhet under redusert trykk tre ganger. Residuet ble deretter oppslemmet i dietyleter (2 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Dette ble gjentatt tre ganger. Det gjenværende løsningsmiddel ble fjernet ved frysetørking natten over, hvilket gir den ønskede forbindelsen som et gråhvitt, fast stoff (30 mg, 54% utbytte). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD) δ 8,97 (1H, s), 7,63 (1H, s), 7,60 (1H, s), 7,32-7,41 (4H, m), 7,20-7,29 (3H, m), 7,05-7,15 (2H, m), 5,39 (2H, s), 5,03 (2H, s), 2,66-2,88 (2H, m), 2,47-2,38 (2H, m), 2,13-2,28 (1H, m), 1,85-1,98 (1H, m). LCMS (Metode A) RT = 3,81 min, $M+2H^+$ = 470,18.

Eksempel 60: 6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-7-fenyl-1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

[0307]



Trinn 1: *tert*-butyl 1-(4-(2-okso-7-fenyl-1-(2,2,2-trifluoretyl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutylkarbamat

[0308] I et 15 ml reaksjonsrør ble det tilsatt *tert*-butyl 1-(4-(2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutylkarbamat (50 mg, 0,106 mmol), kaliumkarbonat (44 mg, 0,318 mmol) og 2-brom-1,1,1-trifluoetan (0,193 ml, 2,121 mmol) i vannfri *N,N*-dimetylformamid (1 ml), hvilket gir en oransje suspensjon. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 80°C i én time. Reaksjonsblandingen fikk avkjøles til romtemperatur, fortynnet med mettet natriumbikarbonat-løsning (5 ml) og ekstrahert inn i diklormetan (3 x 3 ml). De samlede organiske faser ble tørket over

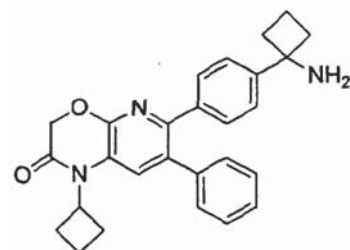
Na₂SO₄, filtrert og konsentrert til tørrhet under redusert trykk, hvilket gir en gul olje. Dette ble rensed ved Biotage kromatografi (cykloheksan:etylacetat, gradient eluering fra 90:10 til 20:80), hvilket gir det ønskede produkt som et gråhvitt, fast stoff (31 mg, 53% utbytte). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,38 (1H, s), 7,25-7,37 (7H, m), 7,17-7,23 (2H, m), 5,05 (1 H, br s), 4,97 (2H, s), 4,63 (2H, q), 2,20-2,58 (4H, m), 2,00-2,15 (1H, m), 1,75-1,88 (1H, m), 1,10-1,50 (9H, br m). LCMS (Metode A) RT = 7,65 min, M+H⁺ = 554,05.

Trinn 2: 6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-7-fenyl-1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

[0309] *tert*-butyl 1-(4-(2-okso-7-fenyl-1-(2,2,2-trifluoretyl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutylkarbammat (31 mg, 0,056 mmol) ble oppløst i TFA (2 ml) og omrørt i 30 sekunder. Løsningen ble umiddelbart konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble oppløst i dietyleter (~2 ml) og konsentrert til tørrhet under redusert trykk tre ganger. Residuet ble deretter oppslemmet i dietyleter (2 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Dette ble gjentatt tre ganger. Det gjenværende løsningsmiddel ble fjernet ved frysetørking natten over, hvilket gir den ønskede forbindelsen som et gråhvitt, fast stoff (6 mg, 19% utbytte). ¹H-NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,74 (1H, s), 7,41 (2H, d), 7,37 (2H, d), 7,25-7,33 (3H, m), 7,17-7,25 (2H, m), 5,01 (2H, s), 4,90 (2H, q), 2,65-2,82 (2H, m), 2,50-2,63 (2H, m), 2,13-2,30 (1H, m), 1,85-2,02 (1H, m). LCMS (Metode A) RT = 4,22 min, M+2H⁺ = 455,19.

Eksempel 61: 6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1-cyklobutyl-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

[0310]



Trinn 1: *tert*-butyl 1-(4-(1-cyklobutyl-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutylkarbammat

[0311] I et 15 ml reaksjonsrør ble det tilsatt *tert*-butyl 1-(4-(2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutylkarbammat (50 mg, 0,106

mmol), kaliumkarbonat (44 mg, 0,318 mmol) og bromcyklobutan (0,030 ml, 0,318 mmol) i vannfri N,N-dimetylformamid (1 ml), hvilket gir en oransje suspensjon.

Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 80°C i én time, deretter 100°C i 2 timer.

Reaksjonsblandingen fikk avkjøles til romtemperatur, fortynnet med mettet

5 natriumbikarbonat-løsning (5 ml) og ekstrahert inn i diklormetan (3 x 3 ml). De samlede organiske faser ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert til tørrhet under redusert trykk, hvilket gir en gul olje. Dette ble renset ved Biotage kromatografi (cykloheksan:etylacetat, gradient eluering fra 90:10 til 20:80), hvilket gir det ønskede produkt som et gråhvitt, fast stoff (15 mg, 27% utbytte). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,25-7,37 (8H, m), 7,16-7,25 (2H, m), 5,03 (1H, br s), 4,78 (2H, s), 4,53 (1H, kin),
10 2,30-2,67 (8H, m), 2,02-2,14 (1H, m), 1,76-1,97 (3H, m), 1,10-1,50 (9H, br m). LCMS (Metode A) RT = 7,76 min, M+H⁺ = 526,16.

Trinn 2: 6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1-cyklobutyl-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

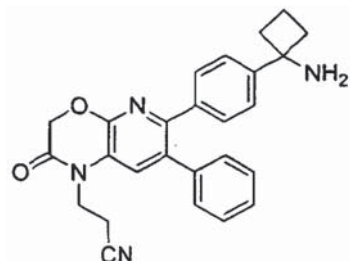
15

[0312] *tert*-butyl 1-(4-(1-cyklobutyl-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutylkarbammat (31 mg, 0,059 mmol) ble oppløst i TFA (2 ml) og omrørt i 30 sekunder. Løsningen ble umiddelbart konsentrert til tørrhet
20 under redusert trykk. Residuet ble oppløst i dietyleter (~2 ml) og konsentrert til tørrhet under redusert trykk tre ganger. Residuet ble deretter oppslemmet i dietyleter (2 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Dette ble gjentatt tre ganger. Det gjenværende løsningsmiddel ble fjernet ved frysetørrking natten over, hvilket gir den ønskede forbindelsen som et gråhvitt, fast stoff (11 mg,
25 35% utbytte). ¹H-NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,35-7,58 (5H, m), 7,25-7,35 (3H, m), 7,10-7,25 (2H, m), 4,80 (2H, s), 4,59 (1H, kin), 2,65-2,83 (2H, m), 2,40-2,65 (6H, m), 2,13-2,29 (1H, m), 1,79-2,02 (3H, m). LCMS (Metode A) RT = 4,58 min, M+2H⁺ = 427,21.

Eksempel 62: 3-(6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-1-yl)propannitril

30

[0313]



Trinn 1: tert-butyl (1-(4-(1-(2-cyanoethyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat

[0314] En blanding av tert-butyl 1-(4-(2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutylkarbamat (100 mg, 0,212 mmol), 3-brompropannitril (85 mg, 0,636 mmol) og kaliumkarbonat (88 mg) i DMF (4 ml) ble oppvarmet ved 80 grad i 16 timer.

Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom diklormetan (20 ml) og vann (20 ml). Den organiske fasen ble separert ved anvendelse av fase separator og konsentrert.

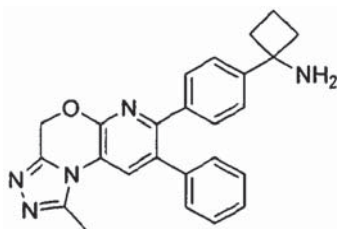
Råproduktet ble rensert på kolonne (biotage, 25 g) eluert med etylacetat/cykloheksan, hvilket gir produktet (45 mg). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7,39 (1H, s), 7,16-7,39 (9H, m), 5,1 (1H, br), 4,91 (2H, s), 4,25 (2H, t), 2,83 (2H, t), 2,3-2,5 (4H, m), 2,04-2,09 (1H, m), 1,79-1,84 (1H, m), 1,27-1,36 (9H, br).

Trinn 2: 3-(6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-1-yl)propannitril

[0315] tert-butyl (1-(4-(1-(2-cyanoethyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (15 mg, 0,029 mmol) ble oppløst i TFA (0,5 ml) og omrørt i 30 sekunder. Løsningen ble umiddelbart konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble oppløst i dietyleter (1 ml) og konsentrert til tørrhet under redusert trykk tre ganger. Residuet ble deretter oppslemmet i dietyleter (0,5 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Dette ble gjentatt tre ganger. Det gjenværende løsningsmiddel ble fjernet under redusert trykk og tørket, hvilket gir det ønskede produkt som et gråhvitt, fast stoff (12 mg). ¹H NMR (500 MHz, CH₃OD) 7,77 (1H, s), 7,43 (2H, d), 7,39 (2H, d), 7,3 (3H, m), 7,27 (2H, m), 4,99 (2H, s), 4,37 (2H, t), 2,94 (2H, t), 2,73-2,79 (2H, m), 2,55-2,61 (2H, m), 2,2-2,27 (1H, m), 1,93-1,99 (1H, m). LCMS (Metode A): R_T = 3,73 min, M+H⁺ = 425.

Eksempel 63: 1-(4-(1-metyl-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutanamin

[0316]



Trinn 1: Tert-butyl (1-(4-(1-metyl-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat

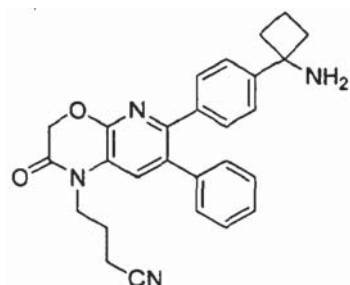
5 **[0317]** En løsning av (E)-tert-butyl (1-(4-(2-hydrazono-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (50 mg, 0,103 mmol) i 1,1,1-trimetoksyetan (1 ml) ble oppvarmet til 150 °C i 15 minutter under mikrobølge bestråling. Den resulterende reaksjonsblanding ble konsentrert til tørrhet under redusert trykk og rensset ved Biotage silikagel kromatografi (gradient 0% til 100% etylacetat i n-heksaner), hvilket gir tittelforbindelsen (24 mg, 47%). LCMS (Metode 10 A): $R_T = 6,71$ min, $M+1 = 510$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 7,84 (1H, s), 7,37-7,33 (5H, m), 7,30-7,27 (2H, m), 7,24- 7,19 (2H, m), 5,59 (2H, s), 2,87 (3H, s), 2,54-2,40 (4H, m), 2,13-2,02 (1H, m), 1,87-1,78 (1 H, m), 1,45-1,27 (9H, br s).

Trinn 2: 1-(4-(1-metyl-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutanamin

15 **[0318]** Tert-butyl (1-(4-(1-metyl-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (11 mg, 0,022 mmol) ble oppløst i TFA (1 ml) og omrørt i 30 sekunder. Løsningen ble umiddelbart konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble oppløst i dietyleter (~2 ml) og konsentrert til 20 tørrhet under redusert trykk. Dette ble gjentatt tre ganger. Residuet ble deretter oppslemmet i dietyleter (2 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Dette ble gjentatt tre ganger. Residuet ble deretter oppslemmet i n-heksaner (2 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Dette ble gjentatt tre ganger. Det gjenværende løsningsmiddel ble fjernet under 25 redusert trykk og residuet ble tørket, hvilket gir det ønskede produkt som et gråhvitt, fast stoff (5 mg, 55% utbytte). LCMS (Metode A): $R_T = 3,71$ min, $M+1 = 411$. ^1H -NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,11 (1H, s), 7,49- 7,44 (2H, d), 7,42- 7,37 (2H, d), 7,35- 7,30 (3H, m), 7,29-7,25 (2H, m), 5,63 (2H, s), 2,84 (3H, s), 2,80-2,70 (2H, m), 2,61-2,51 (2H, m), 2,28-2,17 (1H, m), 2,01-1,88 (1H, m).

30 **Eksempel 64: 4-(6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-1-yl)butannitril**

[0319]



Trinn 1: tert-butyl (1-(4-(1-(3-cyanopropyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat

5

[0320] Ved å følge metoden for tert-butyl (1-(4-(1-(2-cyanoethyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat, ble tert-butyl 1-(4-(2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutylkarbamat (100 mg, 0,212 mmol) omsatt med 4-brombutannitril (94 mg, 0,636 mmol), hvilket gir tittelforbindelsen (68 mg. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 7,20-7,32 (10H, m), 5,1 (1H, br), 4,90 (2H, s), 4,11 (2H, m), 2,44-2,50 (6H, m), 2,05-2,13 (3H, m), 1,79-1,84 (1H, m), 1,27-1,36 (9H, br).

10

Trinn 2: 4-(6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-1-yl)butannitril

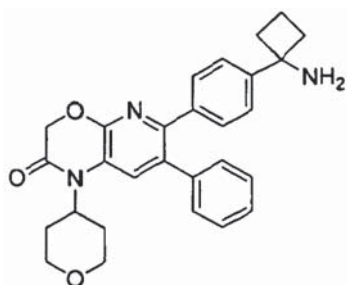
15

[0321] Ved å følge metoden i 3-(6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-1-yl)propanitril, ble tert-butyl (1-(4-(1-(3-cyanopropyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (35 mg, 0,065 mmol) omsatt, hvilket gir tittelforbindelsen (28 mg). ^1H NMR (500 MHz, CH_3OD) 7,62 (1H, s), 7,41 (2H, d), 7,39 (2H, d), 7,3 (3H, m), 7,25 (2H, m), 4,98 (2H, s), 4,19 (2H, t), 2,73-2,79 (2H, m), 2,55-2,61 (4H, m), 2,22-2,25 (1H, m), 2,10-2,25 (2H, m), 1,95-1,99 (1H, m). LCMS (Metode A): $R_T = 4,01$ min, $M+H^+ = 440,2$.

20

Eksempel 65: 6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-7-fenyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

25

[0322]

Trinn 1: tert-butyl (1-(4-(6-hydroksy-3-fenyl-5-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)pyridin-2-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat

5

[0323] Til en løsning av tert-butyl (1-(4-(5-amino-6-hydroksy-3-fenylpyridin-2-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (200 mg, 0,46 mmol) i tørr DCE (2 ml) ble det tilsatt dihydro-2H-pyran-4(3H)-on (88 mg, 0,88 mmol), AcOH (0,16 ml, 2,78 mmol),
 10 natrium triacetoksyborhydrid (275 mg, 1,30 mmol) under nitrogen. Den resulterende blandingen ble omrørt i 3 timer ved romtemperatur. En mettet løsning av NaHCO₃ ble tilsatt og blandingen ble ekstrahert med AcOEt (3 x 10 ml). De samlede organiske faser ble tørket over Na₂SO₄ og konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Det resulterende residuet ble anvendt i neste trinn uten noen rensning.

15

Trinn 2: tert-butyl (1-(4-(2-okso-7-fenyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat

[0324] Til en løsning av tert-butyl (1-(4-(6-hydroksy-3-fenyl-5-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)pyridin-2-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (240 mg, 0,46 mmol) i tørr THF (11 ml) ble det tilsatt N,N-diisopropyletylamin (0,41 ml, 2,32 mmol). 2-kloracetylklorid (0,19 ml, 2,32 mmol) ble tilsatt dråpevis ved 0°C. Den resulterende blandingen ble omrørt natten over ved romtemperatur. En mettet løsning av NaHCO₃ (8 ml) ble tilsatt og blandingen ble omrørt under tilbakeløp i 2 timer. Etter avkjøling til
 25 romtemperatur, ble den organiske fasen separert og den vandige fasen ekstrahert med AcOEt (3 x 10 ml). De samlede organiske faser ble tørket over Na₂SO₄ og konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Det resulterende residuet ble rensset ved Biotage silikagel kromatografi (gradient 0 til 50% EtOAc i cykloheksan), hvilket gir tittelforbindelsen (154 mg, 59%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7,45 (1 H, s), 7,24 -7,22 (5H, m), 7,19-7,17 (2H, m), 7,14-7,12 (2H, m), 4,94 (1H, s), 4,71 (2H, s), 4,60-4,55 (1H, m), 4,07-4,03 (2H, m), 3,45 (2H, t), 2,63-2,54 (2H, m), 2,52-2,20 (4H, m), 2,00-1,95 (1H, m), 1,79 -1,65 (3H, m), 1,40-1,10 (9H, br).

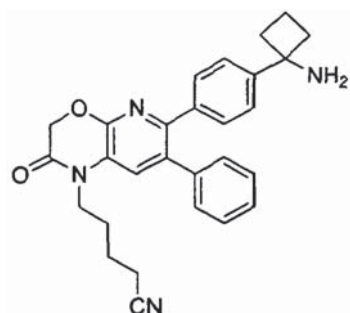
30

Trinn 3: 6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-7-fenyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

[0325] Ved å følge metoden i 1-((1H-imidazol-2-yl)metyl)-6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on, ble tert-butyl (1-(4-(2-okso-7-fenyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat (55 mg, 0,10 mmol) omsatt, hvilket gir tittelforbindelsen (53 mg, 93%). LCMS (Metode A): $R_T = 4,19$ min, $M+1 = 457$. ^1H NMR (500 MHz, MeOD): 7,76 (1H,s), 7,44-7,38 (4H,m), 7,33-7,31 (3H, m), 7,27-7,25 (2H, m), 4,90 (2H, s), 4,59-4,53 (1H, m), 4,09-4,06 (2H, m), 3,60 (2H, t), 2,80-2,72 (4H, m), 2,59-2,53 (2H, m), 2,25 -2,21 (1 H, m), 1,98-1,94 (1 H, m), 1,81-1,79 (2H,m).

Eksempel 66: 5-(6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-1-yl)pentanenitril

[0326]



Trinn 1: tert-butyl (1-(4-(1-(4-cyanobutyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat

[0327] Ved å følge metoden for tert-butyl (1-(4-(1-(2-cyanoetyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat, ble tert-butyl 1-(4-(2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutylkarbammat (100 mg, 0,212 mmol) omsatt med 5-brompentanenitril (103 mg, 0,636 mmol), hvilket gir tittelforbindelsen (82 mg. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 7,20-7,33 (10H, m), 5,03 (1H, br), 4,91 (2H, s), 4,05 (2H, t), 2,45-2,51 (6H, m), 2,05-2,10 (1H, m), 1,88-1,94 (2H, m), 1,67-1,85 (3H, m), 1,27-1,38 (9H, br).

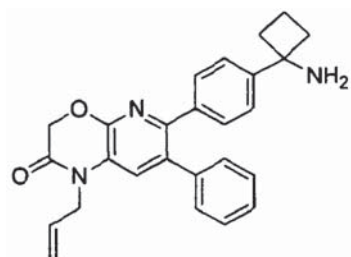
Trinn 2: 5-(6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-1-yl)pentanenitril

[0328] Ved å følge metoden i 3-(6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-

dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-1-yl)propannitril, ble tert-butyl 1-(4-(1-(4-cyanobutyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (25 mg, 0,045 mmol) omsatt, hvilket gir tittelforbindelsen (14,5 mg). ^1H NMR (500 MHz, CH_3OD) 7,60 (1H, s), 7,42 (2H, d), 7,39 (2H, d), 7,31 (3H, m), 7,25 (2H, m), 4,97 (2H, s), 4,11 (2H, t), 2,73-2,79 (2H, m), 2,54-2,61 (4H, m), 2,22-2,25 (1H, m), 1,95-1,97 (1 H, m), 1,84-1,89 (2H, m), 1,74-1,78 (2H, m). LCMS (Metode A): $R_T = 4,19$ min, $M+H^+ = 453,5$.

Eksempel 67: 1-allyl-6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

[0329]



Trinn 1: tert-butyl 1-(4-(1-allyl-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutylkarbamat

[0330] I et forseglet rør ble det tilsatt tert-butyl 1-(4-(2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutylkarbamat (100 mg, 0,212 mmol) i DMF, hvilket gir den brune løsningen bromcyklopropan (76,9652 mg, 0,636 mmol) og kaliumkarbonat ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 80 grad i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter oppvarmet under mikrobølge 100 grad i 2 timer og 130 grad i 8 timer. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom diklormetan (20 ml) og vann (20 ml). Den organiske fasen ble separert ved anvendelse av fase separator og konsentrert. Råproduktet ble rensed ved kolonne (biotage, 25 g) eluert med etylacetat/cykloheksan, hvilket gir produkt (12 mg). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 7,17-7,23 (m, 8H), 7,07-7,10 (m, 2H), 5,77-5,84 (m, 1H), 5,18-5,24 (m, 2H), 4,51 (d, 2H), 2,2-2,5 (m, 4H), 1,9-2,0 (m, 1H), 1,69-1,79 (m, 1H), 1,1-1,35 (br, 9H). LCMS (Metode A): $R_T = 7,9$ min, $M+H^+ = 512,17$.

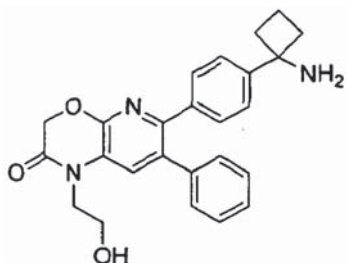
Trinn 2: 1-allyl-6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

[0331] Til en rundbunnet kolbe inneholdende tert-butyl 1-(4-(1-allyl-2-okso-7-fenyl-

2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutylkarbammat (6,5 mg, 0,013 mmol) ble det tilsatt trifluoreddiksyre (0,5 ml). Den resulterende løsningen ble omrørt i 60 sekunder deretter konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble oppløst i dietyleter (1 ml) og konsentrert til tørrhet tre ganger, hvilket gir trifluoreddiksyresalt av produktet (3,55 mg) (3,55 mg). ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) 7,49 (s, 1H), 7,38-7,43 (m, 4H), 7,29-7,30 (m, 3H), 7,18-7,20 (m, 2H), 5,9-6,0 (m, 1H), 5,25-5,35 (m, 2H), 5,01 (s, 2H), 4,68 (d, 2H), 2,7-2,8 (m, 2H), 2,55-2,65 (m, 2H), 2,21-2,27 (m, 1H), 1,9-2,0 (m, 1H), LC-MS (Metode A): $R_T = 4,38$ min, $M+H^+ = 413,18$.

Eksempel 68: 6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1-(2-hydroksyetyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

[0332]



Trinn 1 tert-butyl (1-(4-(1-(2-hydroksyetyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat

[0333] Ved å følge metoden for tert-butyl (1-(4-(1-(2-cyanoetyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat, ble tert-butyl 1-(4-(2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutylkarbammat (100 mg, 0,212 mmol) omsatt med 2-brometanol (80 mg, 0,636 mmol), hvilket gir tittelforbindelsen (75 mg. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 7,47 (s, 1H), 7,23-7,29 (m, 7H), 7,16-7,19 (m, 2H), 5,04 (br, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,12 (m, 2H), 3,94 (m, 2H), 2,37-2,48 (m, 4H), 2,37 (t, 1H), 2,05 (m, 1 H), 1,81 (m, 1 H), 1,2-1,43 (br, 9H).

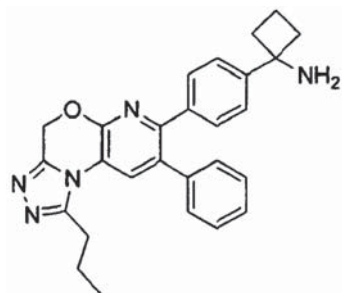
Trinn 2: 6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1-(2-hydroksyetyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

[0334] Til en rundbunnet kolbe inneholdende tert-butyl 1-(4-(1-(2-hydroksyetyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutylkarbammat (25 mg, 0,048 mmol) ble det tilsatt diklormetan (2,5 ml) fulgt med saltsyre (2,5 ml, 2M i dietyleter). Den resulterende løsningen ble omrørt i 16 timer. Fellingen ble filtrert og vasket med eter (2X10 ml) og tørket, hvilket gir produktet (15,5 mg). ^1H NMR (500

MHz, CH₃OD) 7,78 (s, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,30 (m, 3H), 7,22 (m, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,86 (t, 2H), 2,73-2,79 (m, 2H), 2,54-2,60 (m, 2H), 2,21-2,26 (m, 1H), 1,94-1,99 (m, 1H). LCMS (Metode D): R_T = 1,99 min, M+H⁺ = 416,2.

Eksempel 69: 1-(4-(8-fenyl-1-propyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutanamin

[0335]



Trinn 1: Tert-butyl (1-(4-(8-fenyl-1-propyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat

[0336] En løsning av (E)-tert-butyl (1-(4-(2-hydrazono-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat (60 mg, 0,124 mmol) i 1,1,1-trimetoksybutan (1 ml) ble oppvarmet til 150 °C i 15 minutter under mikrobølge bestråling. Den resulterende reaksjonsblanding ble konsentrert til tørrhet under redusert trykk og renses ved Biotage silikagel kromatografi (gradient 0% til 100% etylacetat i n-heksaner), hvilket gir tittelforbindelsen (30 mg, 45%). LCMS (Metode A): R_T = 7,34 min, M+1 = 538. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7,80 (1H, s), 7,36-7,32 (5H, m), 7,31-7,27 (2H, m), 7,23-7,19 (2H, m), 5,57 (2H, s), 3,08 (2H, t), 2,55-2,40 (4H, m), 2,15-2,03 (1H, m), 2,00 (2H, q), 1,89-1,77 (1H, m), 1,41-1,29 (9H, br), 1,12 (3H, t).

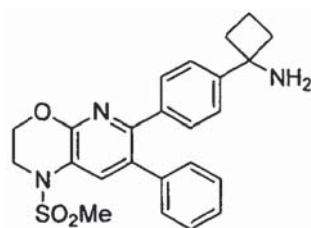
Trinn 2: 1-(4-(8-fenyl-1-propyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutanamin

[0337] Tert-butyl (1-(4-(8-fenyl-1-propyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat (39 mg, 0,073 mmol) ble oppløst i TFA (1 ml) og omrørt i 30 sekunder. Løsningen ble umiddelbart konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble oppløst i dietyleter (~2 ml) og konsentrert til tørrhet under redusert trykk tre ganger. Residuet ble deretter oppslemmet i dietyleter (2 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Dette ble gjentatt tre ganger. Residuet ble deretter oppslemmet i n-heksan (2 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Dette ble gjentatt tre

ganger. Det gjenværende løsningsmiddel ble fjernet under redusert trykk og residuet ble tørket, hvilket gir det ønskede produkt som et gråhvitt, fast stoff (10 mg, 30% utbytte). LCMS (Metode A): RT = 3,85 min, M+1 = 439. ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8,09 (1H, s), 7,50 (2H, d), 7,43 (2H, d), 7,37- 7,34 (3H, m), 7,31-7,27 (2H, m), 5,66 (2H, s), 3,2 (2H, t), 2,83-2,71 (2H, m), 2,64-2,54 (2H, m), 2,32-2,19 (1H, m), 2,02-1,90 (1H, m + 2H, t), 1,16-1,09 (3H, t).

Eksempel 70: 1-(4-(1-(metylsulfonyl)-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutanamin

[0338]



Trinn 1: tert-butyl (1-(4-(1-(metylsulfonyl)-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat

[0339] Til en løsning av tert-butyl (1-(4-(7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (50 mg, 0,11 mmol) i tørr DCM (1 ml) ble det tilsatt trietylamin (46 µl, 0,33 mmol) og metansulfonylchlorid (26 µl, 0,33 mmol) under nitrogen. Den resulterende blandingen ble omrørt i 1 time ved romtemperatur. En mettet løsning av NaHCO₃ ble tilsatt og blandingen ble ekstrahert med diklormetan (3 x 10 ml) ved anvendelse av en fase separator (Isolute® SPE). De samlede organiske faser ble konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Det resulterende residuet ble rensert ved Biotage silikagel kromatografi (gradient 0 til 50% EtOAc i cykloheksan), hvilket gir tittelforbindelsen (45 mg, 77%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8,00 (1H, s), 7,25 (2H, d), 7,19-7,17 (5H, m), 7,11-7,10 (2H, m), 4,95 (1H, s), 4,43 (2H, t), 3,90 (2H, t), 2,55-2,25 (7H, m), 2,06-1,98 (1H, m), 1,82-1,73 (1H, m), 1,44-1,15 (9H, br).

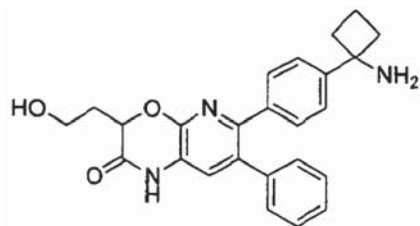
Trinn 2: 1-(4-(1-(metylsulfonyl)-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutanamin

[0340] Ved å følge metoden i 1-((1H-imidazol-2-yl)metyl)-6-(4-(1-aminocyclobutyl)fenyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on, ble tert-butyl (1-(4-(1-(metylsulfonyl)-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (45 mg, 0,08 mmol) omsatt, hvilket gir tittelforbindelsen (44 mg, 95%). LCMS (Metode A): R_T = 2,34 min, M+1 = 437. ¹H NMR (500 MHz,

MeOD): 8,15 (1H, s), 7,43-7,38 (4H,m), 7,30-7,28 (3H, m), 7,21-7,19 (2H, m), 4,57 (2H, t), 4,01 (2H, t), 3,19 (3H, s), 2,79 -2,73 (2H, m), 2,60 -2,54 (2H, m), 2,24-2,21 (1H, m), 1,99-1,94 (1 H, m).

Eksempel 71: 6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-3-(2-hydroksyetyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

[0341]



Trinn 1: tert-butyl (1-(4-(3-(2-hydroksyetyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutylkarbammat

[0342] I en 100 ml rundbunnet kolbe ble det tilsatt tert-butyl 1-(4-(5-amino-6-okso-3-fenyl-1, 6-dihydropyridin-2-yl)fenyl)cyklobutylkarbammat (0,5 g, 1,159 mmol) i THF (Volum: 25 ml), hvilket gir en rød suspensjon fulgt av tilsetning av DIPEA (1,0 ml). 2, 4-dibrombutanoylchlorid (0,735 g, 2,78 mmol) i THF (5 ml) ble tilsatt dråpevist ved 0 grad. Den resulterte blanding ble omrørt ved romtemperatur i 20 timer.

Reaksjonsblandingen ble overført til en 250 ml rundbunnet kolbe og natriumbikarbonat mettet løsning (40 ml) og natriumbikarbonat (1 g) ble tilsatt. Den resulterte blanding ble oppvarmet til tilbakeløp i 24 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur. Den organiske fasen ble separert. Den vandige fasen ble ekstrahert med etylacetat (45 ml). De organiske fasene ble samlet og vasket med vann (30 mlX2), saltvann (25 ml) deretter konsentrert ved redusert trykk. Residuet ble suspendert i DCM (10 ml). Fellingen ble oppsamlet ved filtrering og vasket med DCM (5 ml), hvilket gir råprodukt som ble rensert ved biotage kolonne (25 g silisium), hvilket gir tert-butyl 1-(4-(3-(2-hydroksyetyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutylkarbammat(45 mg) og tert-butyl 1-(4-(7-fenyl-3,3a-dihydro-2H-furo[2,3-e]pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutylkarbammat (0,35 g). ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): 7,50 (s, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,26 (m, 5H), 7,16 (m, 2H), 5,38 (dd, 1H), 4,72 (t, 1H), 4,55 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,43-2,47 (m, 4H), 2,07 (m, 1H), 1,85 (m, 1 H), 1,23-1,39 (br, 9H). LCMS (Metode A): R_T = 6,89 min, M+H⁺ = 498,12. En løsning av tert-butyl 1-(4-(7-fenyl-3,3a-dihydro-2H-furo[2,3-e]pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutylkarbammat (0,35 g, 0,703 mmol) i DCM (15 ml) og eddiksyre (10 ml) ble omrørt ved romtemp i 48 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og fordelt

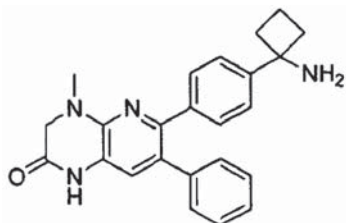
mellom etylacetat (40 ml) og vann (30 ml). Den separerte organiske fasen ble vasket med vann (2X25 ml), saltvann og konsentrert, hvilket gir produkt 0,36 g (45 mg). ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): 7,23-7,31 (m, 8H), 7,16 (m, 2H), 5,05 (dd, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 2,45 (m, 4H), 2,26 (m, 1 H), 2,15 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,23-1,39 (br, 9H). LCMS (Metode A): R_T = 5,92 min, M+H⁺ = 516,04.

Trinn 2: 6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-3-(2-hydroksyetyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

[0343] Ved å følge metoden i 3-(6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-1-yl)propannitril, tert-butyl (1-(4-(1-(4-cyanobutyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (15 mg, 0,029 mmol) ble omsatt, hvilket gir tittelforbindelsen (8,5 mg). ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): 7,28-7,42 (m, 8H), 7,18 (m, 2H), 5,08 (dd, 1H), 3,84-3,93 (m, 2H), 2,73-2,79 (m, 2H), 2,55-2,61 (m, 2H), 2,25-2,29 (m, 2H), 2,15-2,24 (m, 1H), 1,95-1,97 (m, 1H). LCMS (Metode A): R_T = 3,49 min, M+H⁺ = 416,18.

Eksempel 72: 6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-4-metyl-7-fenyl-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on

[0344]



Trinn 1: metyl 2-((6-(4-(1-((tert-butoksykarbonyl)amino)cyklobutyl)fenyl)-3-nitro-5-fenylpyridin-2-yl)(metyl)amino)acetat

[0345] I et mikrobølge medisinglass ble det tilsatt *tert*-butyl (1-(4-(6-klor-5-nitro-3-fenylpyridin-2-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (200 mg, 0,417 mmol), metyl 2-(metylamino)acetat hydroklorid (58 mg, 0,417 mmol) og trietylamin (58 µl, 0,417 mmol) i metanol (2 ml). Løsningen ble oppvarmet til 80°C under mikrobølge bestråling i 1 time. Reaksjonsblandingen ble konsentrert til tørrhet under redusert trykk og renses ved Biotage kromatografi (cykloheksan:etylacetat, gradient eluering fra 100:0 til 0:100), hvilket gir tittelforbindelsen (103 mg, 65%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8,29 (1H, s), 7,25-7,38 (7H, m), 7,15-7,23 (2H, m), 5,05 (1 H, br s), 4,39

(2H, s), 3,83 (3H, s), 3,11 (3H, s), 2,25-2,65 (4H, m), 2,05-2,20 (1H, m), 1,80-1,95 (1H, m), 1,10-1,50 (9H, br).

Trinn 2: tert-butyl(1-(4-(4-metyl-2-okso-7-fenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat

5

[0346] I en glass autoklav ble det tilsatt metyl 2-((6-(4-(1-((tert-butoksykarbonyl)amino)cyklobutyl)fenyl)-3-nitro-5-fenylpyridin-2-yl)(metyl)amino)acetat (800 mg, 1,46 mmol) og 10% palladium på karbon (300 mg, 0,28 mmol) i THF (100 ml). Løsningen ble hydrogenert ved romtemperatur under 1,5 atm hydrogen i 20 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom celite, deretter konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble rensset ved Biotage

10 kromatografi (cykloheksan:etylacetat, gradient eluering fra 100:0 til 0:100), hvilket gir tittelforbindelsen (270 mg, 38%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7,35 (2H, d), 7,20-7,33 (5H, m), 7,15 (2H, d), 6,98 (1H, s), 5,05 (1H, br s), 4,11 (2H, s), 3,18 (3H, s), 2,20-2,70 (4H, br m), 2,00-2,14 (1H, m), 1,77-1,87 (1H, m), 1,10-1,50 (9H, br).

15

Trinn 3: 6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-4-metyl-7-fenyl-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on

[0347] Ved å følge metoden i 1-((1H-imidazol-2-yl)metyl)-6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on, tert-butyl 1-(4-(4-metyl-2-okso-7-fenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl)fenyl)cyklobutylkarbamat (29 mg, 0,060 mmol) ble omsatt, hvilket gir tittelforbindelsen (29 mg, 97%). LCMS (Metode A): R_T = 3,69 min, M+2H⁺ = 386. ¹H NMR (500 MHz, MeOD): 7,44 (2H, d), 7,32 (2H, d), 7,20-7,28 (3H, m), 7,12 (2H, d), 7,02 (1H, s), 4,08 (2H, s), 3,11 (3H, s), 2,70-2,80 (2H, m), 2,50-2,63 (2H, m), 2,13-2,27 (1H, m), 1,88-2,02 (1H, m).

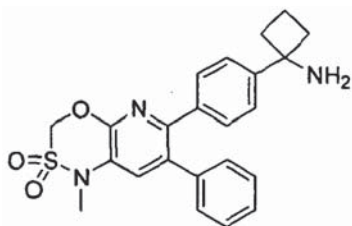
20

25

Eksempel 73: 6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1-metyl-7-fenyl-1H-pyrido[3,2-e][1,3,4]oksatiazin 2,2-dioksid

30

[0348]



Trinn 1: tert-butyl (1-(4-(2,2-dioksido-7-fenyl-1H-pyrido[3,2-e][1,3,4]oksatiazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat

[0349] I et 40 ml reaksjonsrør ble det tilsatt *tert*-butyl 1-(4-(5-amino-6-okso-3-fenyl-1,6-dihydropyridin-2-yl)fenyl)cyklobutylkarbammat (500 mg, 1,159 mmol) i vannfri pyridin (5 ml), hvilket gir en gul løsning. Etter omrøring ved romtemperatur i 15 minutter, ble klormetansulfonylchlorid (126 µl, 1,390 mmol) tilsatt og den resulterende løsningen omrørt ved romtemperatur i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert til tørrhet under redusert trykk og gjenoppløst i vannfri metanol (5 ml), fulgt av tilsetning av kaliumkarbonat (641 mg, 4,63 mmol) og oppvarmning til 60°C natten over. Reaksjonsblandingen fikk avkjøles til romtemperatur og konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble gjenoppløst i etylacetat (5 ml) og vasket med 50:50 vann:saltvann (2 x 5 ml), tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert til tørrhet under redusert trykk, hvilket gir en brun olje. Dette ble renset ved Biotage kromatografi (cykloheksan:etylacetat:diklormetan:metanol, gradient eluering fra 80:10:10:0 til 0:90:10:0 deretter til 0:90:10), hvilket gir det ønskede produkt som et gråhvitt, fast stoff (330 mg, 56% utbytte). ¹H-NMR (500 MHz, d₆-acetone) δ 7,35 (1 H, s), 7,23-7,32 (7H, m), 7,16-7,32 (2H, m), 5,39 (2H, s), 2,30-2,60 (4H, m), 2,00-2,12 (1H, m), 1,75-1,88 (1H, m), 1,05-1,40 (9H, br m). LCMS (Metode A) RT = 6,68 min, M+H⁺ = 508,01.

Trinn 2: *tert*-butyl (1-(4-(1-metyl-2,2-dioksido-7-fenyl-1H-pyrido[3,2-e][1,3,4]oksatiazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat

20

[0350] I et 15 ml reaksjonsrør ble det tilsatt *tert*-butyl (1-(4-(2,2-dioksido-7-fenyl-1H-pyrido[3,2-e][1,3,4]oksatiazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat (50 mg, 0,099 mmol), kaliumkarbonat (41 mg, 0,296 mmol) og jodmetan (7,5 µL, 0,118 mmol) i vannfri N,N-dimetylformamid (1 ml), hvilket gir en oransje suspensjon. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer, deretter fortynnet med mettet natriumbikarbonat-løsning (5 ml) og ekstrahert inn i diklormetan (3 x 3 ml). De samlede organiske faser ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert til tørrhet under redusert trykk, hvilket gir en gul olje. Dette ble renset ved Biotage kromatografi (cykloheksan:etylacetat, gradient eluering fra 90:10 til 20:80), hvilket gir det ønskede produkt som en fargeløs olje (50 mg, 97% utbytte). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,24-7,47 (8H, m), 7,16-7,23 (2H, m), 5,23 (2H, s), 5,05 (1H, br s), 3,36 (3H, s), 2,20-2,65 (4H, m), 2,01-2,15 (1H, m), 1,77-1,90 (1 H, m), 1,10-1,50 (9H, br m). LCMS (Metode A) RT = 7,16 min, M+H⁺ = 522,01.

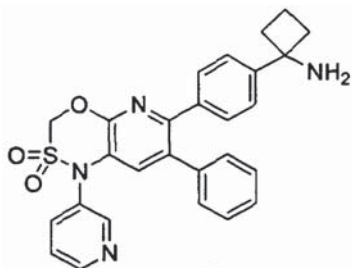
35

Trinn 3: 6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1-metyl-7-fenyl-1H-pyrido[3,2-e][1,3,4]oksatiazin 2,2-dioksid

[0351] *tert*-butyl (1-(4-(1-metyl-2,2-dioksido-7-fenyl-1H-pyrido[3,2-e][1,3,4]oksatiazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (50 mg, 0,096 mmol) ble oppløst i TFA (3 ml) og omrørt i 30 sekunder. Løsningen ble umiddelbart konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble oppløst i dietyleter (~3 ml) og konsentrert til tørrhet under redusert trykk tre ganger. Residuet ble deretter oppslemmet i dietyleter (3 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Dette ble gjentatt tre ganger. Det gjenværende løsningsmiddel ble fjernet ved frysetørking natten over, hvilket gir den ønskede forbindelsen som et gråhvitt, fast stoff (32 mg, 62% utbytte). ¹H-NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,58 (1H, s), 7,41 (2H, d), 7,37 (2H, d), 7,25-7,33 (3H, m), 7,17-7,25 (2H, m), 5,45 (2H, s), 3,35 (3H, s), 2,66-2,78 (2H, m), 2,46-2,57 (2H, m), 2,12-2,25 (1 H, m), 1,85-1,97 (1H, m). LCMS (Metode A) RT = 3,98 min, M+2H⁺ = 423,13.

Eksempel 74: 6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-7-fenyl-1-(pyridin-3-yl)-1H-pyrido[3,2-e][1,3,4]oksatiazin 2,2-dioksid

[0352]



Trinn 1:-tert-butyl (1-(4-(2,2-dioksido-7-fenyl-1-(pyridin-3-yl)-1H-pyrido[3,2-e][1,3,4]oksatiazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat

[0353] I et 15 ml reaksjonsrør ble det tilsatt *tert*-butyl (1-(4-(2,2-dioksido-7-fenyl-1H-pyrido[3,2-e][1,3,4]oksatiazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (50 mg, 0,099 mmol), pyridin-3-ylboronsyre (24 mg, 0,197 mmol), kobber(II) acetat (27 mg, 0,148 mmol) og 5A molekylsifter (30 mg) i vannfri diklormetan (1 ml). Til dette ble det tilsatt vannfri pyridin (16 µl, 0,197 mmol) og den resulterende sorte suspensjonen ble omrørt ved romtemperatur under luft i 24 timer. Ytterligere pyridin (1 ml) ble tilsatt og den resulterende sorte løsning omrørt ved romtemperatur i 24 timer. Ytterligere pyridin-3-ylboronsyre (24 mg, 0,197 mmol) og kobber (II) acetat (27 mg, 0,148 mmol) ble tilsatt og blandingen omrørt ved romtemperatur i 72 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert til tørrhet under redusert trykk og residuet renses ved Biotage kromatografi (cykloheksan:etylacetat, gradient eluering fra 88:12 til 0:100), hvilket gir det ønskede produkt som et gråhvitt, fast stoff (40 mg 70%

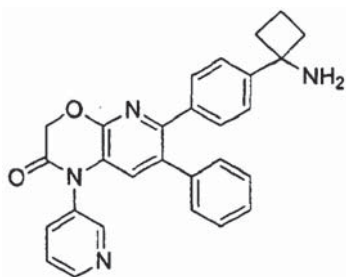
utbytte). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8,67-8,76 (2H, m), 7,89 (1H, d), 7,54 (1H, dd), 7,20-7,35 (7H, m), 7,06 (2H, d), 7,03 (1H, s), 5,38 (2H, s), 5,07 (1 H, br s), 2,20-2,60 (4H, m), 2,00-2,15 (1 H, m), 1,78-1,90 (1 H, m), 1,10-1,50 (9H, br s). LCMS (Metode A) RT = 6,98 min, $\text{M}+\text{H}^+ = 584,99$.

5 **Trinn 2: 6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-7-fenyl-1-(pyridin-3-yl)-1H-pyrido[3,2-e][1,3,4]oksatiazin 2,2-dioksid**

[0354] *tert*-butyl 1-(4-(2,2-dioksido-7-fenyl-1-(pyridin-3-yl)-1H-pyrido[3,2-e][1,3,4]oksatiazin-6-yl)fenyl)cyclobutyl)karbammat (40 mg, 0,068 mmol) ble oppløst i 10 TFA (3 ml) og omrørt i 30 sekunder. Løsningen ble umiddelbart konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble oppløst i dietyleter (~3 ml) og konsentrert til tørrhet under redusert trykk tre ganger. Residuet ble deretter oppslemmet i dietyleter (3 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Dette ble gjentatt tre ganger. Det gjenværende løsningsmiddel ble fjernet ved frysetørking 15 natten over, hvilket gir den ønskede forbindelsen som et gråhvitt, fast stoff (23 mg, 56% utbytte). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD) δ 8,70 (1H, d), 8,65 (1H, dd), 8,00 (1H, dd), 7,61 (1H, dd), 7,44 (2H, d), 7,38 (2H, d), 7,17-7,25 (3H, m), 7,09 (1H, s), 7,06 (2H, d), 5,67 (2H, s), 2,68-2,77 (2H, m), 2,50-2,59 (2H, m), 2,14-2,25 (1H, m), 1,87-2,00 (1 H, m). LCMS (Metode A) RT = 4,00 min, $\text{M}+2\text{H}^+ = 486,07$.

20 **Eksempel 75: 6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-7-fenyl-1-(pyridin-3-yl)-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on**

[0355]



25 **Trinn 1: *tert*-butyl 1-(4-(2-okso-7-fenyl-1-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyclobutylkarbammat**

[0356] I et 15 ml reaksjonsrør ble det tilsatt *tert*-butyl 1-(4-(2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyclobutylkarbammat (100 mg, 0,212 mmol), pyridin-3-ylboronsyre (52 mg, 0,424 mmol), kobber(II) acetat (58 mg, 0,318 mmol) og 5A molekylsichter (60 mg) i vannfri diklormetan (2 ml). Til dette ble det 30 tilsatt vannfri pyridin (34 μl , 0,424 mmol) og den resulterende blå suspensjon omrørt ved romtemperatur under luft i 24 timer. Ytterligere pyridin (1 ml) ble tilsatt og den

resulterende dyp blå løsning omrørt ved romtemperatur i 24 timer. Ytterligere pyridin-3-ylboronsyre (52 mg, 0,424 mmol) og kobber(II) acetat (58 mg, 0,318 mmol) ble tilsatt og blandingen omrørt ved romtemperatur i 72 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert til tørrhet under redusert trykk og residuet renses ved Biotage

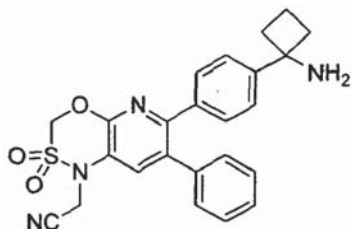
5 kromatografi (cykloheksan:etylacetat, gradient eluering fra 88:12 til 0:100), hvilket gir det ønskede produkt som et gråhvitt, fast stoff (32 mg 28% utbytte). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8,50-8,80 (2H, br m), 7,71 (1 H, d), 7,50 (1 H, br s), 7,09-7,26 (7H, m), 6,92-7,02 (2H, d), 6,71 (1 H, s), 5,00 (3H, s), 2,10-2,55 (4H, m), 1,92-2,05 (1H, m), 1,66-1,80 (1 H, m), 1,00-1,45 (9H, br m). LCMS (Metode A) RT = 6,61 min, $\text{M}+\text{H}^+ = 549,09$.

Trinn 2: 6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-7-fenyl-1-(pyridin-3-yl)-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

[0357] *tert*-butyl 1-(4-(2-okso-7-fenyl-1-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutylkarbammat (30 mg, 0,055 mmol) ble oppløst i TFA (2 ml) og omrørt i 30 sekunder. Løsningen ble umiddelbart konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble oppløst i dietyleter (~2 ml) og konsentrert til tørrhet under redusert trykk tre ganger. Residuet ble deretter oppslemmet i dietyleter (2 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Dette ble
20 gjentatt tre ganger. Det gjenværende løsningsmiddel ble fjernet ved frysetørking natten over, hvilket gir den ønskede forbindelsen som et gråhvitt, fast stoff (15 mg, 49% utbytte). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD) δ 8,62-8,77 (2H, m), 7,98 (1H, d), 7,68 (1H, dd), 7,36 (2H, d), 7,39 (2H, d), 7,15-7,24 (3H, m), 6,97-7,05 (2H, m), 6,77 (1H, s), 5,14 (2H, s), 2,66-2,77 (2H, m), 2,46-2,58 (2H, m), 2,13-2,25 (1 H, m), 1,86-1,97
25 (1H, m). LCMS (Metode A) RT = 3,71 min, $\text{M}+2\text{H}^+ = 450,20$.

Eksempel 76: 2-(6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-2,2-dioksido-7-fenyl-1H-pyrido[3,2-e][1,3,4]oksatiazin-1-yl)acetonitril

[0358]



30

Trinn 1: *tert*-butyl (1-(4-(1-(cyanometyl)-2,2-dioksido-7-fenyl-1H-pyrido[3,2-e][1,3,4]oksatiazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat

[0359] I et 15 ml reaksjonsrør ble det tilsatt *tert*-butyl (1-(4-(2,2-dioksido-7-fenyl-1H-pyrido[3,2-e][1,3,4]oksatiazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat (50 mg, 0,099 mmol), kaliumkarbonat (41 mg, 0,296 mmol) og 2-bromacetonitril (0,021 ml, 0,296 mmol) i vannfri N,N-dimetylformamid (1 ml), hvilket gir en gul suspensjon.

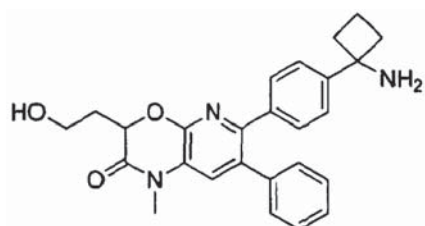
5 Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i én time. Reaksjonsblandingen fikk avkjøles til romtemperatur, fortynnet med mettet natriumbikarbonat-løsning (5 ml) og ekstrahert inn i diklormetan (3 x 3 ml). De samlede organiske faser ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert til tørrhet under redusert trykk, hvilket gir en gul olje. Dette ble renset ved Biotage kromatografi (cykloheksan:etylacetat, gradient
10 eluering fra 90:10 til 20:80), hvilket gir det ønskede produkt som en fargeløs olje (32 mg, 59% utbytte). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,04 (1H, s), 7,25-7,38 (7H, m), 7,17-7,25 (2H, m), 5,32 (2H, s), 5,05 (1H, br s), 4,73 (2H, s), 2,20-2,65 (4H, m), 2,00-2,18 (1H, m), 1,77-1,90 (1 H, m), 1,05-1,55 (9H, br m). LCMS (Metode D) RT = 1,60 min, M+H⁺ = 547,10.

15 **Trinn 2: 2-(6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-2,2-dioksido-7-fenyl-1H-pyrido[3,2-e][1,3,4]oksatiazin-1-yl)acetonitril**

[0360] *tert*-butyl (1-(4-(1-(cyanometyl)-2,2-dioksido-7-fenyl-1H-pyrido[3,2-e][1,3,4]oksatiazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat (32 mg, 0,059 mmol) ble oppløst i
20 TFA (3 ml) og omrørt i 30 sekunder. Løsningen ble umiddelbart konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble oppløst i dietyleter (~3 ml) og konsentrert til tørrhet under redusert trykk tre ganger. Residuet ble deretter oppslemmet i dietyleter (3 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Dette ble gjentatt tre ganger. Det gjenværende løsningsmiddel ble fjernet ved frysetørking
25 natten over, hvilket gir den ønskede forbindelsen som et gråhvitt, fast stoff (16 mg, 49% utbytte). ¹H-NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,83 (1H, s), 7,44 (2H, d), 7,39 (2H, d), 7,26-7,35 (3H, m), 7,20-7,26 (2H, m), 5,53 (2H, s), 5,01 (2H, s), 2,68-2,78 (2H, m), 2,50-2,60 (2H, m), 2,14-2,27 (1H, m), 1,87-1,99 (1H, m). LCMS (Metode A) RT = 4,00 min, M+2H⁺ = 448,12.

30 **Eksempel 77: 6-(4-1-aminocyklobutyl)fenyl)-3-(2-hydroksyetyl)-1-metyl-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on**

[0361]



Trinn 1: tert-butyl (1-(4-(3-(2-hydroksyetyl)-1-metyl-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat

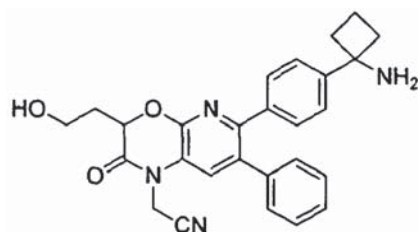
[0362] En løsning av tert-butyl 1-(4-(3-(2-hydroksyetyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutylkarbamat (40 mg, 0,078 mmol) i DMF (1 ml) tilsatt kaliumkarbonat (32 mg) og metyljodid (13,2 mg, 0,093 mmol) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom diklormetan (20 ml) og vann (20 ml). Den organiske fasen ble separert ved anvendelse av fase separator og konsentrert. Råproduktet ble rensert ved kolonne (biotage, kolonnestørrelse: 25 g) eluert med etylacetat/cykloheksan, hvilket gir produktet (18 mg) ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 7,25-7,30 (m, 8H), 7,19 (m, 2H), 5,04 (dd, 1H), 5,01 (br, 1H), 3,95 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,45 (m, 4H), 2,45 (m, 2H), 2,02 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,15-1,35 (m, 9H).

Trinn 2: 6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-3-(2-hydroksyetyl)-1-metyl-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

[0363] Ved å følge metoden i 3-(6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-1-yl)propannitril, ble tert-butyl (1-(4-(3-(2-hydroksyetyl)-1-metyl-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (12,5 mg, 0,024 mmol) omsatt, hvilket gir tittelforbindelsen (5,5 mg). ^1H NMR (500 MHz, CH_3OD) 7,64 (s, 1H), 7,41 (m, 4H), 7,28 (m, 3H), 7,18 (m, 2H), 5,09 (dd, 1H), 3,80-3,92 (m, 2H), 3,41 (s, 1H), 2,72 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,24 (m, 2H), 2,13 (m, 1H), 1,94 (m, 1H). LCMS (Metode A): $R_T = 3,76$ min, $M+H^+ = 413,16$.

Eksempel 78: 2-(6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-3-(2-hydroksyetyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-1-yl)acetonitril

[0364]



Trinn 1: tert-butyl (1-(4-(1-(cyanometyl)-3-(2-hydroksyetyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat

[0365] En løsning av tert-butyl 1-(4-(3-(2-hydroksyetyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutylkarbammat (51 mg, 0,099 mmol) i DMF(2 ml) ble tilsatt kaliumkarbonat (41 mg) og 2-bromacetonitril (35,5 mg, 0,297 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 50 grad i 3 timer.

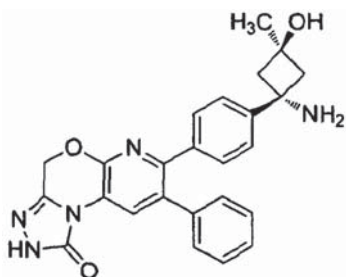
Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom diklormetan (20 ml) og vann (20 ml). Den organiske fasen ble separert ved anvendelse av fase separator og konsentrert. Råproduktet ble rensed ved kolonne (biotage, kolonnestørrelse:25 g) eluert med etylacetat/cykloheksan, hvilket gir produktet (18 mg). LCMS (Metode A): $R_T = 6,45$ min, $M+H$: 555,0

Trinn 2: 2-(6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-3-(2-hydroksyetyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-1-yl)acetonitril

[0366] Ved å følge metoden i 3-(6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-1-yl)propannitril, ble tert-butyl (1-(4-(1-(cyanometyl)-3-(2-hydroksyetyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat (15 mg, 0,027 mmol) omsatt, hvilket gir tittelforbindelsen (7,5 mg). ^1H NMR (500 MHz, CH_3OD) 7,67 (s, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,30 (m, 3H), 7,24 (m, 2H), 5,18 (dd, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,81-3,89 (m, 2H), 2,71-2,77 (m, 2H), 2,52-2,58 (m, 2H), 2,27-2,30 (m, 1H), 2,16-2,23 (m, 2H), 1,93-2,10 (m, 1H). LCMS (Metode A): $R_T = 3,78$ min, $M+H^+ = 456,2$.

Eksempel 79: 7-(4-((1r,3r)-1-amino-3-hydroksy-3-metylcyklobutyl)fenyl)-8-fenyl-2,4-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-1-on

[0367]



Trinn 1: 2-(((1r,3r)-3-hydroksy-3-metyl-1-(4-(1-okso-8-fenyl-2,4-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutyl)isoindolin-1,3-dion

[0368] I en 15 ml rundbunnet kolbe ble 7-brom-8-fenyl-2,4-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-1-on (30 mg, 0,087 mmol), 2-(((1r,3r)-1-(4-(5,5-dimetyl-1,3,2-dioksaborinan-2-yl)fenyl)-3-hydroksy-3-metylcyklobutyl)isoindolin-1,3-dion (30,4 mg, 0,072 mmol) og cesiumkarbonat (118 mg, 0,362 mmol) i 1,4-dioksan

(1,55 ml) og vann (0,5 ml), hvilket gir en gul løsning. Reaksjonsblandingen ble avgasset i 15 minutter, etterfulgt av tilsetning av $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ addukt (20 mg) og avgassing i ytterligere 15 minutter. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 50°C natten over under nitrogen-atmosfære.

- 5 Reaksjonsblandingen fikk avkjøles til romtemperatur og vann ble det tilsatt (7 ml). Reaksjonsblandingen ble ekstrahert ved anvendelse av etylacetat (10 ml x 3). De samlede organiske lag ble konsentrert under redusert trykk.
- Det rå residuet ble rensed ved Biotage silikagel kromatografi (gradient 0% til 100% etylacetat i n-heksaner), hvilket gir tittelforbindelsen (5 mg, 12%). LCMS (Metode D):
- 10 RT 1,167 min, $M+1 = 572$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 8,53 (1H, s), 7,84- 7,78 (4H, m), 7,71-7,64 (2H, m), 7,51- 7,45 (3H, m), 7,30- 7,22 (4H, m), 5,38 (2H, s), 3,50- 3,45 (2H, m), 3,36 (3H, s), 3,02-2,96 (2H, m).

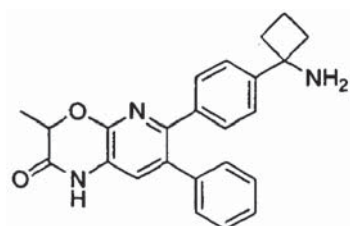
Trinn 2: 7-(4-((1r,3r)-1-amino-3-hydroksy-3-metylcyklobutyl)fenyl)-8-fenyl-2,4-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-1-on

- 15 **[0369]** I et 10 ml mikrobølge medisinglass ble 2-((1r,3r)-3-hydroksy-3-metyl-1-(4-(1-okso-8-fenyl-2,4-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutyl)isoindolin-1,3-dion (5 mg, 8,75 μmol), hydrazinmonohydrat (2,75 μl , 0,087 mmol) i 1,4-dioksan (0,3 ml) og etanol (0,1 ml), hvilket gir en fargeløs
- 20 løsning. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 120°C i én time.
- Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og filtrert for å fjerne det faste stoffet. Dette ble vasket grundig med etanol. Filtrater ble samlet og konsentrert under redusert trykk.

- 25 **[0370]** Det rå residuet (5 mg) ble rensed ved preparatorisk HPLC. De samlede produktfraksjoner ble konsentrert til tørrhet under redusert trykk, hvilket gir et gråhvitt, fast stoff som tittelforbindelsen (3 mg, 78%). LCMS (Metode D) RT = 0,578 min, $M+1 = 442$. ^1H -NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,43 (1H, s), 7,27-7,17 (7H, m), 7,15-7,10 (2H, m), 5,29 (2H, s), 2,59-2,52 (2H + 3H, m), 2,32-2,24 (2H, m).

- 30 **Eksempel 80: 6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-3-metyl-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on**

[0371]



Trinn 1: tert-butyl (1-(4-(3-metyl-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat

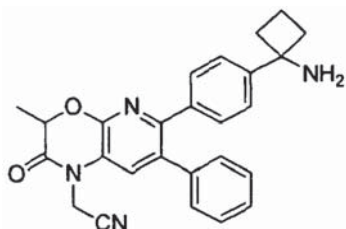
[0372] En løsning av tert-butyl 1-(4-(5-amino-6-okso-3-fenyl-1,6-dihydropyridin-2-yl)fenyl)cyklobutylkarbamat (0,5 g, 1,159 mmol) i THF (Volum: 20 ml) ble tilsatt DIPEA (1,01 ml) fulgt av tilsetning av 2-klorpropanoylchlorid (0,235 g, 1,854 mmol) i THF (5 ml) dråpevis ved 0 grad over 1 time. Den resulterte blanding ble omrørt ved romtemperatur natten over. Natriumbikarbonat mettet løsning (30 ml) ble tilsatt. Den resulterte blanding ble oppvarmet til tilbakeløp i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur. Den organiske fasen ble separert. Den vandige fasen ble ekstrahert med etylacetat (40 ml). Den organiske fasen ble kombinert og vasket med vann (30 mlX2), saltvann (25 ml) deretter konsentrert ved redusert trykk. Residuet ble suspendert i DCM (10 ml). Fellingen ble oppsamlet ved filtrering og vasket med DCM (5 ml), hvilket gir produktet (439 mg). ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): 7,20-7,29 (m, 8H), 7,13-7,15 (m, 2H), 4,98 (q, 1H), 2,41-2,47 (m, 4H), 2,05 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,64 (d, 3H), 1,21-1,36 (br, 9H).

Trinn 2: 6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-3-metyl-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

[0373] Ved å følge metoden i 3-(6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-1-yl)propannitril, tert-butyl (1-(4-(3-metyl-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (25 mg, 0,051 mmol) ble omsatt, hvilket gir tittelforbindelsen (18,5 mg). ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): 7,37-7,42 (m, 4H), 7,34 (s, 1H), 7,28-7,30 (m, 3H), 7,18-7,20 (m, 2H), 5,03 (q, 1H), 2,73-2,79 (m, 2H), 2,56-2,60 (m, 2H), 2,20-2,26 (m, 1H), 1,96-1,99 (m, 1H), 1,65 (d, 3H). LCMS (Metode D): R_T = 0,73 min, M+H⁺ = 386,2

Eksempel 81: 2-(6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-3-metyl-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-1-yl)acetonitril

[0374]



Trinn 1: tert-butyl 1-(4-(1-(cyanometyl)-3-metyl-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat

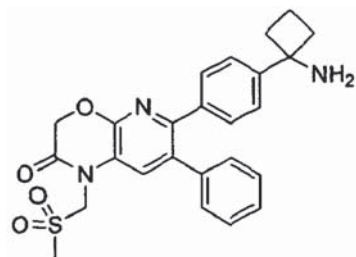
[0375] En løsning av tert-butyl 1-(4-(3-metyl-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutylkarbammat (50 mg, 0,103 mmol) i DMF (2 ml) ble tilsatt kaliumkarbonat (42,7 mg) og 2-bromacetonitril (22 µl, 0,309 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 48 timer og deretter fortynnet med etylacetat (20 ml). Vasket med vann, saltvann og tørket med Na₂SO₄, filtrert og konsentrert, hvilket gir råprodukt som ble rensset på kolonne (biotage, 25 g) eluert med etylacetat og cykloheksan, hvilket gir produktet (45 mg). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7,35 (s, 1H), 7,20-7,32 (m, 9H), 4,98 (q, 1H), 4,87 (dd, 2H), 2,44-2,49 (m, 4H), 2,06 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,75 (d, 3H), 1,24-1,36 (br, 9H).

Trinn 2: 2-(6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-3-metyl-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-1-yl)acetonitril

[0376] Ved å følge metoden i 3-(6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-1-yl)propannitril, ble tert-butyl 1-(4-(1-(cyanometyl)-3-metyl-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat (25 mg, 0,048 mmol) omsatt, hvilket gir tittelforbindelsen (20 mg). ¹H NMR (500 MHz, CH₃OD) 7,71 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,32 (m, 3H), 7,26 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 5,10 (q, 1H), 2,74-2,80 (m, 2H), 2,55-2,61 (m, 2H), 2,22-2,26 (m, 1H), 1,96-1,99 (m, 1H), 1,71 (d, 3H). LCMS (Metode D): R_T = 0,81 min, M+H⁺ = 425,2.

Eksempel 82: 6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1-(metylsulfonylmetyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

[0377]



Trinn 1: tert-butyl 1-(4-(1-(metyltiometyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat

[0378] I et 15 ml reaksjonsrør ble det tilsatt tert-butyl 1-(4-(2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutylkarbammat (150 mg, 0,318

mmol), kaliumkarbonat (132 mg, 0,954 mmol) og klormetylmetylsulfid (0,079 ml, 0,954 mmol) i vannfri N,N-dimetylformamid (2 ml), hvilket gir en gul suspensjon. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 80°C under en nitrogen-atmosfære i 2 timer, fikk deretter avkjøles til romtemperatur, fortynnet med mettet natriumbikarbonat-løsning (10 ml) og ekstrahert inn i diklormetan (3 x 5 ml). De samlede organiske faser ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert til tørrhet under redusert trykk, hvilket gir en gul olje. Dette ble rensed ved Biotage kromatografi (cykloheksan:etylacetat, gradient eluering fra 90:10 til 80:20), hvilket gir det ønskede produkt som et hvitt, fast stoff (75 mg, 44% utbytte). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,43 (1H, s), 7,23-7,35 (7H, m), 7,19-7,23 (2H, m), 5,09 (3H, br s), 4,94 (2H, s), 2,30-2,55 (4H, m), 2,26 (3H, s), 2,00-2,15 (1 H, m), 1,75-1,90 (1H, m), 1,10-1,50 (9H, brs). LCMS (Metode A) RT = 7,42 min, M+H⁺ = 532,14.

Trinn 2: tert-butyl 1-(4-(1-(metylsulfonylmetyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutylkarbamate

[0379] I et 15 ml reaksjonsrør ble det tilsatt tert-butyl 1-(4-(1-(metyltiometyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutylkarbamate (50 mg, 0,094 mmol) i en blanding av metanol (1500 µl) og tetrahydrofuran (1500 µl), hvilket gir en gul løsning. Til dette ble det tilsatt dråpevis en løsning av oksonmonopersulfatforbindelse (463 mg, 0,752 mmol) i vann (1500 µl) og den resulterende suspensjonen omrørt ved romtemperatur natten over. Reaksjonsblandingen ble quenched ved forsiktig tilsetning av mettet natriumbikarbonat-løsning (3 ml) og ekstrahert med etylacetat (3 x 5 ml). De samlede organiske faser ble vasket med mettet natriumbikarbonat-løsning (5 ml), saltvann (5 ml), tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert til tørrhet under redusert trykk, hvilket gir et gråhvitt, fast stoff. Dette ble rensed ved Biotage kromatografi (cykloheksan:etylacetat, gradient eluering fra 88:12 til 0:100), hvilket gir det ønskede produkt som et hvitt, fast stoff (30 mg, 57%). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,67 (1H, s), 7,25-7,34 (7H, m), 7,17-7,23 (2H, m), 5,21 (2H, br s), 5,08 (1 H, br s), 4,99 (2H, s), 3,08 (3H, s), 2,20-2,60 (4H, m), 2,00-2,15 (1H, m), 1,75-1,90 (1 H, m), 1,10-1,50 (9H, br m). LCMS (Metode D) RT = 1,44 min, M+H⁺ = 564,00.

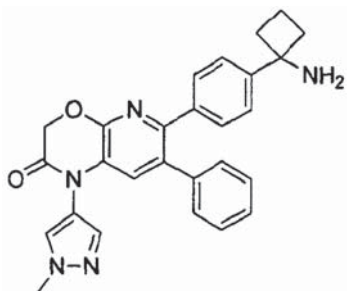
Trinn 3: 6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1-(metylsulfonylmetyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

[0380] tert-butyl 1-(4-(1-(metylsulfonylmetyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutylkarbamate (28 mg, 0,050 mmol) ble oppløst i TFA (2 ml) og omrørt i 30 sekunder. Løsningen ble umiddelbart konsentrert

til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble oppløst i dietyleter (~3 ml) og konsentrert til tørrhet under redusert trykk tre ganger. Residuet ble deretter oppslemmet i dietyleter (3 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Dette ble gjentatt tre ganger. Det gjenværende løsningsmiddel ble fjernet under redusert trykk og frysetørket over helgen, hvilket gir det ønskede produkt som et gråhvitt, fast stoff (28 mg, 98% utbytte). ¹H-NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,78 (1H, s), 7,32 (2H, d), 7,28 (2H, d), 7,13-7,23 (3H, m), 7,08-7,13 (2H, m), 5,43 (2H, s), 5,01 (2H, s), 2,86 (3H, s), 2,58-2,70 (2H, m), 2,40-2,52 (2H, m), 2,03-2,17 (1H, m), 1,76-1,90 (1 H, m). LCMS (Metode D) RT = 0,87 min, M+H⁺ = 464,00.

Eksempel 83: 6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

[0381]



Trinn 1: tert-butyl 1-(4-(1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutylkarbammat

[0382] I et 15 ml reaksjonsrør ble det tilsatt *tert*-butyl 1-(4-(2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutylkarbammat (100 mg, 0,212 mmol), 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (44 mg, 0,212 mmol), kobber(II) acetat (58 mg, 0,318 mmol) og 5A molekylsikker (60 mg) i vannfri diklormetan (2 ml). Til dette ble det tilsatt vannfri pyridin (1 ml, 12,36 mmol) og den resulterende dype blå-røde løsning ble omrørt ved romtemperatur under luft i 48 timer. Ytterligere 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (44 mg, 0,212 mmol) og kobber(II) acetat (58 mg, 0,318 mmol) ble tilsatt og reaksjonsblandingen omrørt ved romtemperatur i 72 timer, deretter oppvarmet til 40°C natten over. Til reaksjonsblandingen ble det tilsatt ytterligere 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-1 H-pyrazol (44 mg, 0,212 mmol) og kobber(II) acetat (58 mg, 0,318 mmol) og oppvarmet ved 40°C i 6 dager.

Reaksjonsblandingen fikk avkjøles til romtemperatur og konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble renses ved Biotage kromatografi (cykloheksan:etylacetat, gradient eluering fra 88:12 til 0:100), hvilket gir det ønskede produkt som et gråhvitt,

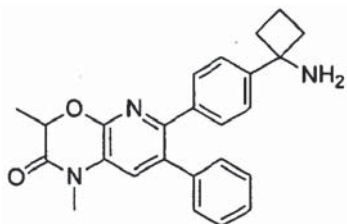
fast stoff (30 mg, 51% utbytte). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,53 (1H, s), 7,49 (1H, s), 7,12-7,27 (7H, m), 6,98-7,08 (3H, m), 4,93 (2H, s), 3,90 (3H, s), 2,10-2,50 (4H, m), 1,92-2,04 (1H, m), 1,65-1,79 (1H, m), 1,00-1,45 (9H, br m). LCMS (Metode D) RT = 1,45 min, $\text{M}+\text{H}^+$ = 552,20.

5 **Trinn 2: 6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on**

[0383] *tert*-butyl 1-(4-(1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyclobutylkarbammat (30 mg, 0,054 mmol) ble
10 oppløst i TFA (2 ml) og omrørt i 30 sekunder. Løsningen ble umiddelbart konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble oppløst i dietyleter (~2 ml) og konsentrert til tørrhet under redusert trykk tre ganger. Residuet ble deretter oppslemmet i dietyleter (2 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Dette ble gjentatt tre ganger. Det gjenværende løsningsmiddel ble
15 fjernet ved frysetørking natten over, hvilket gir den ønskede forbindelsen som et gråhvitt, fast stoff (29 mg, 94% utbytte). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD) δ 7,89 (1H, s), 7,62 (1H, s), 7,42-7,51 (4H, m), 7,40 (2H, d), 7,37 (2H, d), 7,18-7,27 (3H, m), 7,03-7,12 (3H, m), 5,06 (2H, s), 3,96 (3H, s), 2,66-2,78 (2H, m), 2,48-2,58 (2H, m), 2,13-2,26 (1H, m), 1,85-1,98 (1 H, m). LCMS (Metode D) RT = 0,86 min, $\text{M}+\text{H}^+$ = 452,20.

20 **Eksempel 84: 6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1,3-dimetyl-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on**

[0384]



25 **Trinn 1: tert-butyl (1-(4-(1,3-dimetyl-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)clobutyl)karbammat**

[0385] En løsning av *tert*-butyl 1-(4-(3-metyl-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyclobutylkarbammat (50 mg, 0,103 mmol) i DMF
30 (2 ml) ble det tilsatt kaliumkarbonat (42,7 mg) og jodmetan (7,69 μl , 0,124 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 48 timer og deretter fortynnet med etylacetat (20 ml). Vasket med vann, saltvann og tørket med Na_2SO_4 , filtrert og konsentrert, hvilket gir produktet 43 mg. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 7,19-7,32 (m,

10H), 4,96 (q, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,43-2,48 (m, 4H), 2,04 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,70 (d, 3H), 1,24-1,36 (m, 9H).

Trinn 2: 6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1,3-dimetyl-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

5

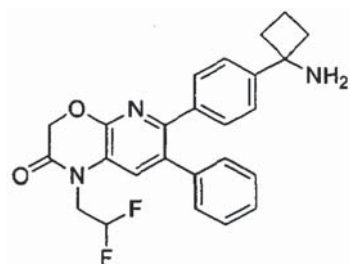
[0386] Ved å følge metoden i 3-(6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-1-yl)propannitril, ble tert-butyl (1-(4-(1,3-dimetyl-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat (40 mg, 0,08 mmol) omsatt, hvilket gir tittelforbindelsen (34,5 mg). ^1H NMR (500 MHz, CH_3OD) 7,56 (s, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,31 (m, 3H), 7,24 (m, 2H), 5,06 (q, 1H), 3,44 (s, 3H), 2,73-2,77 (m, 2H), 2,53-2,59 (m, 2H), 2,20-2,26 (m, 1H), 1,95-1,97 (m, 1H), 1,67 (d, 3H). LCMS (Metode D): $R_T = 0,85$ min, $M+H^+ = 400,2$.

10

Eksempel 85: 8-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1-(2-difluoretyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

15

[0387]



Trinn 1 tert-butyl (1-(4-(1-(2,2-difluoretyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat

20

[0388] Ved å følge metoden for tert-butyl (1-(4-(1-(2-cyanoetyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat, ble tert-butyl 1-(4-(2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutylkarbammat (100 mg, 0,212 mmol) omsatt med 1,1-difluor-2-jodetan (122 mg, 0,636 mmol), hvilket gir tittelforbindelsen (85 mg. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 7,42 (1H, s), 7,24-7,30 (7H, m), 7,17-7,19 (2H, m), 6,11 (1H, tt), 5,05 (1H, br), 4,92 (s, 2H), 4,28 (dt, 2H), 2,44-2,49 (m, 4H), 2,05 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,2-1,43 (br, 9H).

25

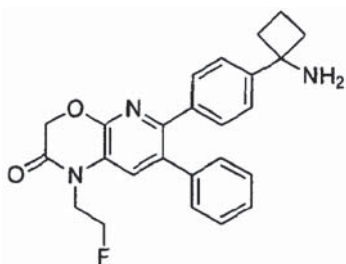
Trinn 2: 6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1-(2,2-difluoretyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

30

[0389] Ved å følge metoden i 3-(6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-1-yl)propannitril, tert-butyl (1-(4-(1-(2,2-difluoretyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (20 mg, 0,037 mmol) ble omsatt, hvilket gir tittelforbindelsen (16 mg). ^1H NMR (500 MHz, CH_3OD) 7,71 (s, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,31 (m, 3H), 7,22 (m, 2H), 6,21 (tt, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,50 (dt, 2H), 2,73-2,78 (m, 2H), 2,54-2,59 (m, 2H), 2,21-2,25 (m, 1H), 1,93-1,99 (m, 1 H). LCMS (Metode D): $R_T = 0,84$ min, $M+H^+ = 436$.

Eksempel 86: 6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1-(2-fluoretyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

[0390]



Trinn 1 tert-butyl (1-(4-(1-(2-fluoretyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat

[0391] Ved å følge metoden for tert-butyl (1-(4-(1-(2-cyanoetyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat, tert-butyl 1-(4-(2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutylkarbamat (100 mg, 0,212 mmol) ble omsatt med 1-fluor-2-jodetan (111 mg, 0,636 mmol), hvilket gir tittelforbindelsen (85 mg. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 7,45 (1H, s), 7,24-7,31 (7H, m), 7,17-7,20 (2H, m), 5,01 (1H, s), 4,94 (2H, s), 4,80 (1H, t), 4,70 (1H, t), 4,27 (1H, t), 4,22 (1H, t), 2,44-2,49 (4H, m), 2,06 (1H, m), 1,86 (1H, m), 1,2-1,43 (9H, br).

Trinn 2: 6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1-(2-fluoretyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

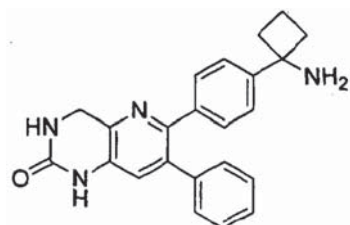
[0392] Ved å følge metoden i 3-(6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-1-yl)propannitril, tert-butyl (1-(4-(1-(2-fluoretyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (60 mg, 0,116 mmol) ble omsatt, hvilket gir tittelforbindelsen (50,5 mg). ^1H NMR (500 MHz, CH_3OD) 7,69 (1H, s), 7,42 (2H, d), 7,38 (2H, d), 7,30 (3H, m), 7,22 (2H, m), 4,99 (2H, s), 4,80 (1H, t), 4,70 (1H, t),

4,40 (1H, t), 4,35 (1H, t), 2,73-2,79 (2H, m), 2,54-2,60 (2H, m), 2,20-2,25 (1 H, m), 1,95-1,97 (1 H, m). LCMS (Metode D): $R_T = 0,83$ min, $M+H^+ = 418$.

Eksempel 87: 6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-7-fenyl-3,4-dihydrooxyrido(3,2-d)pyrimidin-2(1H)-on

5

[0393]



Trinn 1: tert-butyl (1-(4-(5-nitro-6-(nitrometyl)-3-fenylpyridin-2-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat

10

[0394] Til en løsning av kalium-tert-butoksid (468 mg, 4,17 mmol) i tørr DMSO (20 ml) ble det langsomt tilsatt nitrometan (225 μ l, 4,17 mmol) under nitrogen. Den resulterende blandingen ble omrørt i 15 min ved romtemperatur før tert-butyl (1-(4-(6-klor-5-nitro-3-fenylpyridin-2-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (1 g, 2,08 mmol) ble tilsatt. Den resulterende blandingen ble omrørt i 1 time ved romtemperatur. En mettet løsning av NH_4Cl ble tilsatt og blandingen ble ekstrahert med AcOEt (3 x 50 ml). De samlede organiske faser ble vasket med vann (3 x 20 ml), tørket over Na_2SO_4 og konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Det resulterende residuet ble anvendt direkte uten rensning. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 8,60 (1H, s), 7,44 -7,35 (7H, m), 7,30-7,28 (2H, m), 6,21 (2H, s), 5,09 (1H, s), 2,52-2,20 (4H, m), 2,00-1,95 (1H, m), 1,79 -1,65 (1H, m), 1,40-1,10 (9H, br).

20

Trinn 2: tert-butyl (1-(4-(5-amino-6-(aminometyl)-3-fenylpyridin-2-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat

25

[0395] Til en løsning av tert-butyl (1-(4-(5-nitro-6-(nitrometyl)-3-fenylpyridin-2-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (74 mg, 0,15 mmol) i EtOH (50 ml) ble det tilsatt Raney-nikkel (17 mg, 0,15 mmol). Den resulterende blandingen ble spylt med nitrogen og med H_2 og deretter omrørt under H_2 (1,5 bars) natten over ved romtemperatur. Den sorte blanding ble filtrert gjennom celite, skyllet få ganger med EtOH (ved å sikre at kaken forblir våt alle ganger), tørket over Na_2SO_4 og konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Det resulterende residuet ble anvendt direkte uten rensning.

30

Trinn 3: tert-butyl (1-(4-(2-okso-7-fenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,2-d]pyrimidin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat

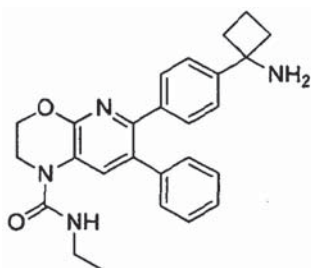
[0396] Til en løsning av tert-butyl (1-(4-(5-amino-6-(aminometyl)-3-fenylpyridin-2-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (113 mg, 0,25 mmol) i tørr THF (2 ml) ble det tilsatt CDI (41 mg, 0,25 mmol) under nitrogen. Den resulterende blandingen ble omrørt i 1 time ved 60°C og konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Det resulterende residuet ble rensed ved Biotage silikagel kromatografi (gradient 0 til 5% MeOH in DCM), hvilket gir tittelforbindelsen (71 mg, 59%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8,91 (1H, brs), 7,19-7,11 (7H, m), 7,00-6,97 (3H, m), 5,73 (1H, s), 4,93 (1 H, s), 4,65 (2H, s), 2,52-2,20 (4H, m), 2,00-1,95 (1H, m), 1,79-1,65 (1H, m), 1,40-1,10 (9H, br)

Trinn 4: 6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-7-fenyl-3,4-dihydropyrido[3,2-d]pyrimidin-2(1H)-on

[0397] Ved å følge metoden i 1-((1H-imidazol-2-yl)metyl)-6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on, ble tert-butyl (1-(4-(2-okso-7-fenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,2-d]pyrimidin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (12 mg, 0,03 mmol) omsatt, hvilket gir tittelforbindelsen (12 mg, 97%). LCMS (Metode D): R_T = 0,684 min, M+1 = 371. ¹H NMR (500 MHz, MeOD): 7,42-7,38 (4H, m), 7,31-7,28 (3H, m), 7,23 (1 H, s), 7,21-7,18 (2H, m), 4,66 (2H, s), 2,81 -2,75 (2H, m), 2,63-2,57 (2H, m), 2,26 -2,24 (1H, m), 1,99-1,97 (1H, m).

Eksempel 88: 6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-N-etyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-1-karboksamid

[0398]



Trinn 1: Tert-butyl (1-(4-(etylkarbamoyl)-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat

[0399] Tert-butyl 1-(4-(7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido-[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (50 mg, 0,109 mmol) og isocyanatoetan (40 mg ml, 0,546 mmol) i THF (1,5 ml) ble oppvarmet til 50°C i 24 timer. Den resulterende reaksjonsblanding ble konsentrert under redusert trykk. Det oppnådde rå ble rensed ved Biotage silikagel kromatografi (gradient 100% til 80% n-heksan i etylacetat),

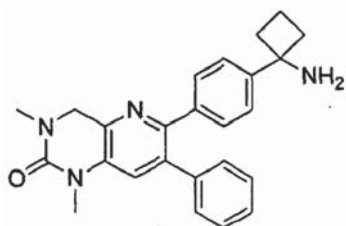
hvilket gir tittelforbindelsen (40 mg, 70%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 7,83 (1H, s), 7,33-7,29 (2H, d), 7,7-7,21 (4H, m), 7,18- 7,13 (4H, m), 4,47 (2H, t), 3,93 (3H, t), 3,38 (2H, q), 2,53-2,38 (4H, m), 2,12-1,99 (1H, m), 1,96- 1,86 (1H, m), 1,48-1,28 (9H, br), 1,29 (3H, t). LCMS (Metode D): $R_T = 1,508$ min, $M+1 = 529$.

5 **Trinn 2: 6 -(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-N-etyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-1-karboksamid**

[0400] Tert-butyl (1-(4-(etylkarbamoyl)-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (45 mg, 0,093 mmol) ble oppløst i TFA
10 (1 ml) og omrørt i 30 sekunder. Løsningen ble umiddelbart konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble oppløst i dietyleter (~2 ml) og konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Dette ble gjentatt tre ganger. Residuet ble deretter oppslemmet i dietyleter (2 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Dette ble gjentatt tre ganger. Residuet ble deretter oppslemmet i n-
15 heksaner (2 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Dette ble gjentatt tre ganger. Det gjenværende løsningsmiddel ble fjernet under redusert trykk og tørket, hvilket gir det ønskede produkt som et gråhvitt, fast stoff (13 mg, 53% utbytte). ^1H -NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,24 (1H, s), 7,41 (2H, d), 7,38 (2H, d), 7,29- 7,25 (3H, m), 7,23-7,18 (2H, m), 4,50 (2H, t), 3,89 (2H, t), 3,30 (2H, q),
20 2,81-2,71 (2H, m), 2,63-2,52 (2H, m), 2,29-2,19 (1H, m), 2,02-1,90 (1H, m), 1,21 (3H, t). LCMS (Metode D) $R_T = 0,779$ min, $M+1 = 429$.

Eksempel 89: 6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1,3-dimetyl-7-fenyl-3,4-dihydropyrido[3,2-d]pyrimidin-2(1H)-on

25 **[0401]**



Trinn 1: tert-butyl (1-(4-(1,3-dimetyl-2-okso-7-fenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,2-d]pyrimidin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat

30

[0402] Til en løsning av tert-butyl (1-(4-(2-okso-7-fenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,2-d]pyrimidin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (46 mg, 0,10 mmol) i tørr DMF (1 ml) ved -78°C ble det tilsatt natriumhydrid (3,9 mg, 0,10 mmol) og metyljodid (6,1 μl 0,10 mmol) under nitrogen. Badet ble fjernet og den resulterende

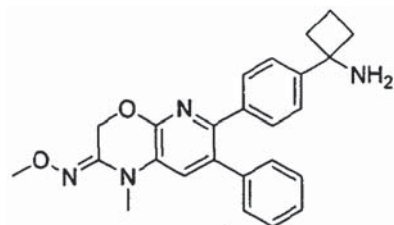
blandingen ble omrørt i 1 time ved romtemperatur. Blandingen ble avkjølt til -78C. Natriumhydrid (3,9 mg, 0,10 mmol) og metyljodid (6,1 µl, 0,10 mmol) ble tilsatt under nitrogen. Badet ble fjernet og den resulterende blandingen ble omrørt i 1 time ved romtemperatur. Vann ble tilsatt og blandingen ble ekstrahert med EtOAc (3 x 10 ml). De samlede organiske faser ble tørket over Na₂SO₄ og konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Det resulterende residuet ble rensset ved Biotage silikagel kromatografi (gradient 0 til 50% EtOAc i cykloheksan), hvilket gir tittelforbindelsen (30 mg, 61%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7,20-7,19 (7H, m), 7,13-7,11 (2H, m), 7,02 (1H, s), 5,00 (1H, br s), 4,56 (2H, s), 3,27 (3H, s), 3,03 (3H, s), 2,52-2,20 (4H, m), 2,00-1,95 (1H, m), 1,79 -1,65 (1H, m), 1,40-1,10 (9H, br)

Trinn 2: 6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1,3-dimetyl-7-fenyl-3,4-dihydropyrido[3,2-d]pyrimidin-2(1H)-on

[0403] Ved å følge metoden i 1-((1-H-imidazol-2-yl)metyl)-6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on, tert-butyl (1-(4-(1,3-dimetyl-2-okso-7-fenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,2-d]pyrimidin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (30 mg, 0,06 mmol) ble omsatt, hvilket gir tittelforbindelsen (28 mg, 91%). LCMS (Metode D): R_T = 0,798 min, M-NH₂ = 382. ¹H NMR (500 MHz, MeOD): 7,45-7,39 (4H, m), 7,34 (1H, s), 7,32-7,30 (3H, m), 7,26-7,24 (2H, m), 4,67 (2H, s), 3,36 (3H, s), 3,11 (3H, s), 2,81 -2,75 (2H, m), 2,63-2,57 (2H, m), 2,26 -2,24 (1H, m), 1,99-1,97 (1H, m).

Eksempel 90: 6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1-metyl-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on O-metyloksim

[0404]



Trinn 1: tert-butyl (1-(4-(2-(metoksyimino)-1-metyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat

[0405] I en rundbunnet kolbe ble det tilsatt tert-butyl 1-(4-(1-metyl-7-fenyl-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutylkarbamat (0,1

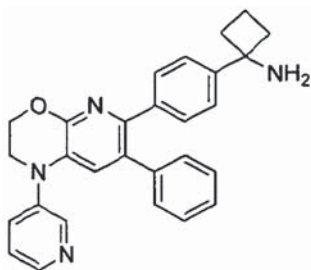
g, 0,199 mmol) og o-metylhydroksylamin-hydroklorid (0,067 g, 0,797 mmol) i Pyridin (Volum: 2 ml). Den resulterende løsningen ble omrørt og oppvarmet ved 70 grad i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert til tørrhet og fordelt mellom etylacetat (20 ml) og vann (20 ml). Den organiske fasen ble separert og vasket med vann (2X15 ml), saltvann (15 ml) konsentrert, hvilket gir råproduktet som ble rensert på kolonne (biotage, 25 g) eluert med etylacetat/cykloheksan (0-50%), hvilket gir produktet (21 mg) ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7,20-7,29 (m, 9H), 7,10 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,95 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,2-2,6 (m, 4H), 1,95-2,15 (m, 1H), 1,75-1,85 (m, 1H), 1,2-1,4 (br, 9H).

Trinn 2: 6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1-metyl-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on O-metyloksim

[0406] Til en rundbunnet kolbe inneholdende tert-butyl 1-(4-(2-(metoksyimino)-1-metyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutylkarbamat (28 mg, 0,054 mmol) ble det tilsatt trifluoreddiksyre (1 ml). Den resulterende løsningen ble omrørt i 60 sekunder deretter konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble oppløst i dietyleter (1 ml) og konsentrert til tørrhet tre ganger, hvilket gir trifluoreddiksyresalt av produktet (14,5 mg). ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) 7,49 (s, 1H), 7,35-7,39 (m, 5H), 7,28-7,30 (m, 3H), 7,21-7,23 (m, 2H), 5,24 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 2,72-2,78 (m, 2H), 2,54-2,60 (m, 2H), 2,2-2,3 (m, 1 H), 1,9-2,0 (m, 1 H), LCMS (Metode D): R_T = 0,96 min, M+H⁺ = 415,2.

Eksempel 91: 1-(4-(7-fenyl-1-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutanamin

[0407]



Trinn 1: tert-butyl 1-(4-(7-fenyl-1-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutylkarbamat

[0408] I et 15 ml reaksjonsrør ble det tilsatt tert-butyl 1-(4-(2-okso-7-fenyl-1-

(pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutylkarbamat (90 mg, 0,164 mmol) i vannfri tetrahydrofuran (3 ml), hvilket gir en fargeløs løsning. Denne ble avkjølt til 0°C fulgt av tilsetning av natriumborhydrid (15 mg, 0,394 mmol) og bortrifluoriddietylerat (50 µl, 0,394 mmol).

5 Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0°C under en nitrogen-atmosfære i 3 timer deretter oppvarmet til 40°C natten over. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat (3 ml) og quenched ved vasking med mettet ammoniumklorid-løsning (2 x 3 ml). Den organiske fasen ble tørket over Na₂SO₄, filtrert, konsentrert til tørrhet under redusert trykk og rensset ved Biotage kromatografi (cykloheksan:etylacetat, 10 gradient eluering fra 88:12 til 0:100) deretter Biotage kromatografi (diklormetan:metanol, gradient eluering fra 99:1 til 90:10) deretter Biotage kromatografi (diklormetan:etylacetat, gradient eluering fra 88:12 til 0:100), hvilket gir det ønskede produkt som en gul olje (30 mg, 34% utbytte). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,60 (1 H, br s), 8,24 (1 H, br s), 8,12 (1 H, d), 7,65 (1 H, br s), 7,36 (1H, s), 7,13-7,28 (7H, m), 7,02-7,08 (2H, m), 4,94 (1H, br s), 4,51 (2H, t), 3,86 (2H, t), 2,20-2,50 (4H, m), 1,95-2,05 (1H, m), 1,70-1,80 (1H, m), 1,00-1,38 (9H, br m). LCMS (Metode D) RT = 1,45 min, M+H⁺ = 535,20.

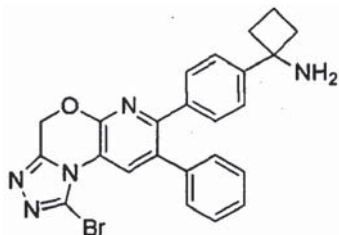
Trinn 2: 1-(4-(7-fenyl-1-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutanamin

20

[0409] tert-butyl 1-(4-(7-fenyl-1-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutylkarbamat (10 mg, 0,019 mmol) ble oppløst i TFA (2 ml) og omrørt i 30 sekunder. Løsningen ble umiddelbart konsentrert til tørrhet 25 under redusert trykk. Residuet ble oppløst i dietyler (~2 ml) og konsentrert til tørrhet under redusert trykk tre ganger. Residuet ble deretter oppslemmet i dietyler (2 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Dette ble gjentatt tre ganger. Det gjenværende løsningsmiddel ble fjernet ved frysetørking natten over, hvilket gir den ønskede forbindelsen som et gråhvitt, fast stoff (4 mg, 30 32% utbytte). ¹H-NMR (500 MHz, MeOD) δ 8,57 (1 H, br s), 8,28 (1 H, br s), 7,80 (1 H, d), 7,43 (1 H, br s), 7,26 (2H, d), 7,24 (2H, d), 7,04-7,16 (4H, m), 6,90-7,00 (2H, m), 4,51 (2H, t), 3,80 (2H, t), 2,56-2,70 (2H, m), 2,37-2,52 (2H, m), 2,02-2,16 (1H, m), 1,74-1,90 (1 H, m). LCMS (Metode D) RT = 0,77 min, M+H⁺ = 435,20.

35

Eksempel 92: 1-(4-(1-brom-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutanamin

[0410]

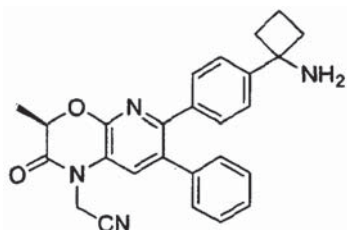
Trinn 1: tert-butyl (1-(4-(1-brom-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat

[0411] En blanding av tert-butyl 1-(4-(8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutylkarbammat (200 mg, 0,404 mmol) og 1-brompyrrolidin-2,5-dion (114,9275 mg, 0,646 mmol) i DCM (12 ml) og CCl₄ (18 ml) ble oppvarmet ved 50 grad i 24 timer. Blandingen ble konsentrert og residuet ble fordelt mellom etylacetat (40 ml) og vann (40 ml). Den organiske fasen ble separert og den vandige fasen ble ekstrahert med etylacetat (30 ml). Den samlede organiske fase ble vasket med vann (50 ml) saltvann (30 ml) og konsentrert, hvilket gir produktet 159 mg. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8,55 (s, 1H), 7,22-7,35 (m, 9H), 5,58 (s, 2H), 5,1 (br, 1 H), 2,4-2,5 (m, 4H), 2,01-2,11 (m, 1H), 1,79-1,89 (m, 1H), 1,24-1,43 (br, 9H).

Trinn 2: 1-(4-(1-brom-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutanamin

[0412] Ved å følge metoden i 3-(6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-1-yl)propannitril, tert-butyl (1-(4-(1-(cyanometyl)-3-(metoksymetyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat (18 mg, 0,031 mmol) ble omsatt, hvilket gir tittelforbindelsen (4,5 mg). ¹H NMR (500 MHz, CH₃OD) 8,71 (s, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,34-7,36 (m, 3H), 7,28-7,31 (m, 2H), 5,70 (s, 2H), 2,76-2,80 (m, 2H), 2,57-2,61 (m, 2H), 2,2-2,27 (m, 1 H), 1,9- 2,0 (m, 1 H), LCMS (Metode D): R_T = 0,774 min, M⁺ = 474,2, M+2 = 476,2

Eksempel 93: (R)-2-(6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-3-metyl-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-1-yl)acetonitril

[0413]

Trinn 1: (R) tert-butyl (1-(4-(1-(cyanometyl)-3-metyl-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat

5

[0414] En løsning av (R)-tert-butyl 1-(4-(3-metyl-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutylkarbammat (100 mg, 0,206 mmol) i DMF (2 ml) ble tilsatt kaliumkarbonat (85 mg) og 2-bromacetonitril (44 µl, 0,618 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 48 timer, deretter fortynnet med etylacetat (20 ml). Vasket med vann, saltvann og tørket med Na₂SO₄, filtrert og konsentrert, hvilket gir råprodukt som ble rensset på kolonne (biotage, 25 g) eluert med etylacetat og cykloheksan, hvilket gir produktet (55 mg). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7,35 (s, 1H), 7,20-7,32 (m, 9H), 4,98 (q, 1H), 4,87 (dd, 2H), 2,44-2,49 (m, 4H), 2,06 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,75 (d, 3H), 1,24-1,36 (br, 9H).

15

Trinn 2: (R)-2-(6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-3-metyl-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-1-yl)acetonitril

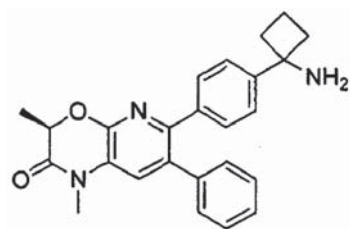
20

[0415] Ved å følge metoden i 3-(6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-1-yl)propannitril, (R)-tert-butyl (1-(4-(1-(cyanometyl)-3-metyl-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat (41 mg, 0,078 mmol) ble omsatt, hvilket gir tittelforbindelsen (22 mg). ¹H NMR (500 MHz, CH₃OD) 7,71 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,32 (m, 3H), 7,26 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 5,10 (q, 1H), 2,74-2,80 (m, 2H), 2,55-2,61 (m, 2H), 2,22-2,26 (m, 1H), 1,96-1,99 (m, 1H), 1,71 (d, 3H). LCMS (Metode D): R_T = 0,81 min, M+H⁺ = 425,2.

25

Eksempel 94: (R)-6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1,3-dimetyl-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

30

[0416]

Trinn 1: (R)-tert-butyl 1-(4-(3-metyl-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat

5

[0417] (S)-2-klorpropansyre (0,20 g, 1,854 mmol) i en rundbunnet kolbe ble blandet med tionylklorid (0,149 ml, 2,039 mmol). En dråpe DMF ble tilsatt og blandingen ble omrørt i 0,5 time ved romtemperatur deretter 80 grad i 2 timer. Den resulterte lyse gule væsken ble fortynnet med THF (5 ml).

10

[0418] Ved 0 grader, ble i en 100 ml rundbunnet kolbe tert-butyl 1-(4-(5-amino-6-okso-3-fenyl-1,6-dihydropyridin-2-yl)fenyl)cyklobutylkarbammat (0,5 g, 1,159 mmol) og N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (1,015 ml, 5,79 mmol) i THF (25 ml), hvilket gir en gul suspensjon. Ovenfor syreklorid i THF løsningen ble det tilsatt dråpevis til suspensjonen i 30 min. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble overført til en 250 ml rundbunnet kolbe. Natriumbikarbonat mettet løsning (30 ml) og natriumbikarbonat (1 g) ble tilsatt. Den resulterte blanding ble oppvarmet til tilbakeløp i 24 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur. Den organiske fasen ble separert. Den vandige fasen ble ekstrahert med etylacetat (40 ml). Den organiske fasen ble kombinert og vasket med vann (30 mlX2), saltvann (25 ml) deretter konsentrert ved redusert trykk. Residuet ble suspendert i DCM (10 ml). Fellingen ble oppsamlet ved filtrering og vasket med DCM (5 ml), hvilket gir produktet 0,23 g. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): 7,20-7,32 (m, 8H), 7,13-7,15 (m, 2H), 4,98 (q, 1H), 2,41-2,47 (m, 4H), 2,05 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,64 (d, 3H), 1,21-1,36 (br, 9H).

15

20

25

Trinn 2: (R)-tert-butyl 1-(4-(1,3-dimetyl-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutylkarbammat

30

[0419] En løsning av (R)-tert-butyl 1-(4-(3-metyl-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutylkarbammat (100 mg, 0,206 mmol) i DMF (2 ml) ble tilsatt kaliumkarbonat (85 mg) og jodmetan (15µl, 0,247 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 16 timer og deretter fortynnet

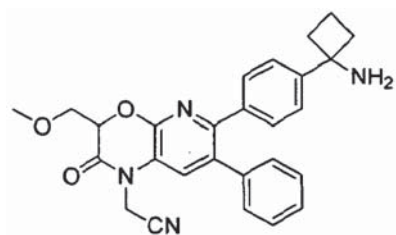
med etylacetat (20 ml). Vasket med vann, saltvann og tørket med Na₂SO₄, filtrert og konsentrert, hvilket gir råprodukt som ble rensset på kolonne (Biotage, størrelse: 25 g) eluert med etylacetat/cykloheksan (0-50%), hvilket gir produktet (33 mg). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7,19-7,32 (m, 10H), 4,96 (q, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,43-2,48 (m, 4H), 2,04 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,70 (d, 3H), 1,24-1,36 (m, 9H).

Trinn 3: 6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1,3-dimetyl-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

[0420] Ved å følge metoden i 3-(6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-1-yl)propannitril, (R)-tert-butyl (1-(4-(1,3-dimetyl-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyclobutyl)karbammat (16 mg, 0,032 mmol) ble omsatt, hvilket gir tittelforbindelsen (6,5 mg). ¹H NMR (500 MHz, CH₃OD) 7,56 (s, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,31 (m, 3H), 7,24 (m, 2H), 5,06 (q, 1H), 3,44 (s, 3H), 2,73-2,77 (m, 2H), 2,53-2,59 (m, 2H), 2,20-2,26 (m, 1H), 1,95-1,97 (m, 1H), 1,67 (d, 3H). LCMS (Metode D): R_T = 0,85 min, M+H⁺ = 400,2.

Eksempel 95: 2-(6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-3-(metoksymetyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksalin-1-yl)acetonitril

[0421]



Trinn 1: tert-butyl (1-(4-(1-(cyanometyl)-3-(metoksymetyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyclobutyl)karbammat

[0422] En løsning av tert-butyl (1-(4-(3-(metoksymetyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyclobutyl)karbammat (60 mg, 0,116 mmol) i DMF (2 ml) ble det tilsatt kaliumkarbonat (48 mg) og 2-bromacetonitril (41,9 mg, 0,349 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 16 timer deretter fortynnet med etylacetat (20 ml). Vasket med vann, saltvann og tørket med Na₂SO₄, filtrert og konsentrert, hvilket gir råprodukt som ble rensset på kolonne

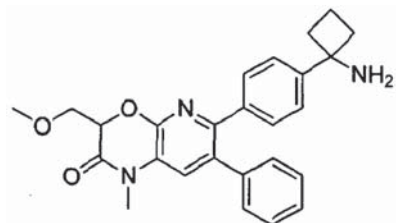
(biotage, 25 g) eluert med etylacetat og cykloheksan, hvilket gir produktet (35 mg). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 7,20-7,33 (m, 10H), 5,10 (t, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,82 (dd, 2H), 4,03 (dd, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,44-2,50 (m, 4H), 2,06 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,24-1,36 (br, 9H).

5 **Trinn 2: 2-(6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-3-(metoksymetyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-1-yl)acetonitril**

10 **[0423]** Ved å følge metoden i 3-(6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-1-yl)propannitril, tert-butyl (1-(4-(1-(cyanometyl)-3-(metoksymetyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat (35 mg, 0,063 mmol) ble omsatt, hvilket gir tittelforbindelsen (18,5 mg). ^1H NMR (500 MHz, CH_3OD) 7,63 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,32 (m, 3H), 7,26 (m, 2H), 5,28 (t, 1H), 5,16 (dd, 2H), 4,01 (dd, 2H), 2,74-2,79 (m, 2H), 2,55-2,61 (m, 2H), 2,22-2,26 (m, 1H), 1,96-1,99 (m, 1H). LCMS (Metode D): $R_T = 0,78$ min, $M+H^+ = 456,2$.

15 **Eksempel 96: 6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-3-(metoksymetyl)-1-metyl-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on**

20 **[0424]**



25 **Trinn 1: tert-butyl (1-(4-(3-(metoksymetyl)-1-metyl-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat**

25

30 **[0425]** 2-klor-3-metoksypropansyre (0,257 g, 1,854 mmol) i en rundbunnet kolbe ble blandet med tionylklorid (0,149 ml, 2,039 mmol). En dråpe av DMF ble tilsatt og blandingen ble omrørt i 0,5 time ved romtemperatur deretter 80 grad i 2 timer. Den resulterte lyse gule væsken ble fortynnet med THF (5 ml).

[0426] Ved 0 grader, i en 100 ml rundbunnet kolbe ble tert-butyl 1-(4-(5-amino-6-okso-3-fenyl-1,6-dihydropyridin-2-yl)fenyl)cyklobutylkarbammat (0,5 g, 1,159 mmol) og N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (1,015 ml, 5,79 mmol) i THF (25 ml), hvilket gir

en gul suspensjon. Ovenfor syreklorid i THF løsning ble tilsatt dråpevis til suspensjonen i 30 min. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble overført til en 250 ml rundbunnet kolbe.

Natriumbikarbonat mettet løsning (30 ml) og natriumbikarbonat (1 g) ble tilsatt. Den resulterte blanding ble oppvarmet til tilbakeløp i 24 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur. Den organiske fasen ble separert. Den vandige fasen ble ekstrahert med etylacetat (40 ml). Den organiske fasen ble kombinert og vasket med vann (30 mlX2), saltvann (25 ml) deretter konsentrert ved redusert trykk. Residuet ble suspendert i DCM (10 ml). Fellingen ble oppsamlet ved filtrering og vasket med DCM (5 ml), hvilket gir produktet 0,26 g.). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8,11 (s, 1H), 7,23-7,31 (m, 6H), 7,15 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 5,06 (t, 1H), 5,01 (br, 1H), 4,08 (dd, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,41-2,47 (m, 4H), 2,05 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,21-1,36 (br, 9H).

Trinn 2: tert-butyl (1-(4-(3-(metoksymetyl)-1-metyl-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat

[0427] En løsning av tert-butyl (1-(4-(3-(metoksymetyl)-1-metyl-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (60 mg, 0,116 mmol) i DMF (1 ml) ble tilsatt kaliumkarbonat (48 mg) og jodmetan (8,7 µl, 0,14 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 16 timer deretter fortynnet med etylacetat (20 ml). Vasket med vann, saltvann og tørket med Na₂SO₄, filtrert og konsentrert, hvilket gir råprodukt som ble rensert på kolonne (Biotage, størrelse: 25 g) eluert med etylacetat/cykloheksan (0-50%), hvilket gir produktet (27 mg). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7,19-7,32 (m, 10H), 5,05(t, 1H), 4,97 (br, 1H), 4,06 (dd, 1H), 3,94 (dd, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 2,43-2,48 (m, 4H), 2,04 (m, 1H), 1,79 (m, 1 H), 1,24-1,36 (m, 9H).

Trinn 3: 6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-3-(metoksymetyl)-1-metyl-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

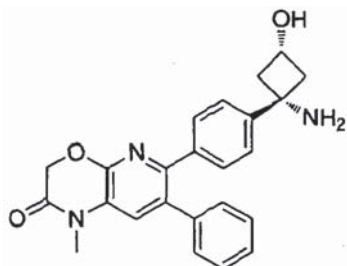
[0428] Ved å følge metoden i 3-(6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-1-yl)propannitril, tert-butyl (1-(4-(3-(metoksymetyl)-1-metyl-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (35 mg, 0,066 mmol) ble omsatt, hvilket gir tittelforbindelsen (28 mg). ¹H NMR (500 MHz, CH₃OD) 7,49 (s, 1 H), 7,42 (d, 2H), 7,38 (d,2H), 7,31 (m, 3H), 7,25 (m, 2H), 5,19 (t, 1H), 4,02 (dd, 1H), 3,92 (dd, 1H),

3,44 (s, 3H), 2,74-2,79 (m, 2H), 2,56-2,60 (m, 2H), 2,21-2,26 (m, 1H), 1,94-1,99 (m, 1H). LCMS (Metode D): $R_T = 0,79$ min, $M+H^+ = 430,2$.

Eksempel 97: 6-(4-((1s 3s)-1-amino-3-hydroksycyklobutyl)fenyl)-1-metyl-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

5

[0429]



Trinn 1: tert-butyl (1s,3s)-3-hydroksy-1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)fenyl)cyklobutylkarbamat

10

[0430] I et 40 ml reaksjonsrør ble det tilsatt tert-butyl (1s,3s)-1-(4-bromfenyl)-3-hydroksycyklobutylkarbamat (0,25 g, 0,731 mmol) i vannfri tetrahydrofuran (14 ml), hvilket gir en fargeløs løsning. Denne ble avgasset ved bobling av nitrogen i 20 minutter, fulgt av tilsetning av [1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen]diklorpalladium(II) diklormetan addukt (60 mg, 0,073 mmol). Etter bobling av nitrogen i ytterligere 15 minutter, kaliumacetat (143 mg, 1,461 mmol) og bis(pinacolato)diboron (223 mg, 0,877 mmol) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til tilbakeløp natten over deretter konsentrert til tørrhet under redusert trykk og rensset ved Biotage kromatografi (cykloheksan:etylacetat, gradient eluering fra 88:12 til 0:100), hvilket gir det ønskede produkt som en fargeløs olje som stivnet ved henstand (240 mg, 84% utbytte). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,71 (2H, d), 7,44 (2H, d), 4,15 (1H, br s), 2,87-2,98 (2H, m), 2,27-2,44 (2H, m), 1,22-1,49 (21 H, br m).

20

Trinn 2: tert-butyl (1s,3s)-3-hydroksy-1-(4-(1-metyl-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutylkarbamat

25

[0431] I et 10 ml mikrobølgerør ble det tilsatt 6-brom-1-metyl-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on (50 mg, 0,157 mmol), tert-butyl (1s,3s)-3-hydroksy-1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)fenyl)cyklobutylkarbamat (73 mg, 0,188 mmol) og tert-butyl (1s,3s)-3-hydroksy-1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)fenyl)cyklobutylkarbamat (73 mg, 0,188 mmol) i en blanding

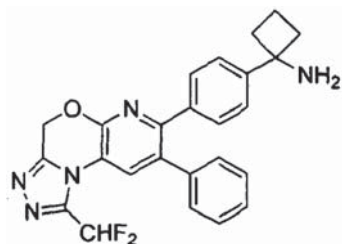
30

av 1,4-dioksan (3,6 ml) og vann (1,2 ml), hvilket gir en gul løsning. Dette ble avgasset ved bobling av nitrogen i 15 minutter, deretter oppvarmet til 100°C under mikrobølge bestråling i 15 minutter. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med vann (10 ml) og ekstrahert med etylacetat (3 x 5 ml). De samlede organiske faser ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert til tørrhet under redusert trykk, hvilket gir en gul olje. Dette ble rensed ved Biotage kromatografi (cykloheksan:etylacetat, gradient eluering fra 100:0 til 0:100) deretter Biotage kromatografi (diklormetan:metanol, gradient eluering fra 100:0 til 90:10), hvilket gir det ønskede produkt som et hvitt, fast stoff (8 mg, 10% utbytte). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,18-7,36 (10H, m), 4,91 (3H, s), 4,06 (1H, br s), 3,40 (3H, s), 3,00 (2H, br s), 2,77 (2H, br s), 1,12-1,52 (9H, br m). LCMS (Metode D) RT = 1,19 min, M+H⁺ = 502,20.

Trinn 3: 6-(4-((1s,3s)-1-amino-3-hydroksycyklobutyl)fenyl)-1-metyl-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

[0432] I en 10 ml rundbunnet kolbe ble det tilsatt *tert*-butyl (1s,3s)-3-hydroksy-1-(4-(1-metyl-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutylkarbammat (5 mg, 9,97 µmol) i 1,4-dioksan (1 ml), hvilket gir en fargeløs løsning. Til dette ble det tilsatt dråpevis 4M HCl i 1,4-dioksan (1 ml, 4,00 mmol) og den resulterende løsningen ble omrørt ved romtemperatur i 6 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet ved dråpevis tilsetning av dietyleter (2 ml) og omrørt i 10 minutter, hvilket gir et hvitt presipitat. Laget fikk sette seg og supernatantløsningen fjernet. Det faste stoffet ble vasket to ganger til med dietyleter (2 ml), latt sette seg og fjerning av supernatant løsningsmiddel hver time. Det gjenværende løsningsmiddel ble fjernet ved konsentrasjon til tørrhet under redusert trykk, deretter frysetørking over helgen, hvilket gir det ønskede produkt som et hvitt, fast stoff (4 mg, 92% utbytte). ¹H-NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,53 (1H, s), 7,38-7,45 (4H, m), 7,24-7,32 (3H, m), 7,18-7,24 (2H, m), 4,93 (2H, s), 4,05 (1 H, kin), 3,42 (3H, s), 3,00-3,12 (2H, m), 2,37-2,48 (2H, m). LCMS (Metode D) RT = 0,71 min, M+H⁺ = 402,20.

Eksempel 98: 1-(4-(1-(difluormetyl)-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutanamin

[0433]

Trinn 1: (E)-Tert-butyl (1-(4-(2-(2-(2,2-difluoracetyl)hydrazono)-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamate

[0434] Etyl 2,2-difluoracetat (0,43 ml, 4,10 mmol) og hydrazinmonohydrat ble oppvarmet til 60°C i N,N-dimetylformamid (1 ml) i 30 minutter, hvilket gir en fargeløs løsning. Tert-butyl (1-(4-(7-fenyl-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamate (100 mg, 0,205 mmol) ble satt til den tidligere løsning ved romtemperatur. Den resulterende blandingen ble oppvarmet til 70°C i 20 timer. Reaksjonsblanding ble konsentrert under redusert trykk og det rå materialet (100 mg, kvantitativt utbytte) ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensning. LCMS (Metode D): $R_T = 1,37$ min, $M+1 = 564$.

Trinn 2: Tert-butyl (1-(4-(1-(difluormetyl)-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamate

[0435] En løsning av (E)-tert-butyl (1-(4-(2-(2-(2,2-difluoracetyl)hydrazono)-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamate (80 mg, 0,142 mmol) i p-xylen (1 ml) ble oppvarmet til 150°C i 15 minutter under mikrobølge bestråling. Den resulterende reaksjonsblanding ble konsentrert til tørrhet under redusert trykk og renses ved Biotage silikagel kromatografi (gradient 0% til 2% metanol i diklormetan), hvilket gir tittelforbindelsen (15 mg, 20%). LCMS (Metode D): $R_T = 1,529$ min, $M+1 = 546$.

Trinn 3: 1-(4-(1-(difluormetyl)-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyclobutanamin

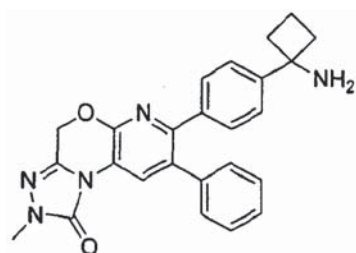
[0436] Tert-butyl (1-(4-(1-(difluormetyl)-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamate (15 mg, 0,073 mmol) ble oppløst i TFA (1 ml) og omrørt i 30 sekunder. Løsningen ble umiddelbart

konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble oppløst i dietyleter (~2 ml) og konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Dette ble gjentatt tre ganger. Residuet ble deretter oppslemmet i dietyleter (2 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Dette ble gjentatt tre ganger. Residuet ble
 5 deretter oppslemmet i n-heksan (2 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Dette ble gjentatt tre ganger. Det gjenværende løsningsmiddel ble fjernet under redusert trykk og residuet ble tørket, hvilket gir det ønskede produkt som et gråhvitt, fast stoff (8 mg, 65% utbytte). LCMS (Metode D): RT = 0,803 min, M+1 = 446. ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8,20 (1H, s), 7,53-7,47 (3H, m), 7,46-7,41
 10 (2H, m), 7,39- 7,33 (3H, m), 7,30-7,23 (2H, m), 5,77 (2H, s), 2,83-2,70 (2H, m), 2,63-2,53 (2H, m), 2,30-2,19 (1H, m), 2,06-1,90 (1H, m).

Eksempel 99: 7-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-2-metyl-8-fenyl-2,4-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-1-on

15

[0437]



Trinn 1: tert-butyl 1-(4-(2-metyl-1-okso-8-fenyl-2,4-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamater

20

[0438] Til en løsning av tert-butyl (1-(4-(1-okso-8-fenyl-2,4-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamater (26 mg, 0,05 mmol) i tørr DMF (1 ml) ble det tilsatt kaliumkarbonat (21 mg, 0,15 mmol) og metyljodid (10 µl, 0,15 mmol) under nitrogen. Den resulterende blandingen ble
 25 omrørt natten over ved romtemperatur. Vann ble tilsatt og blandingen ble ekstrahert med EtOAc (3 x 5 ml). De samlede organiske faser ble tørket over Na₂SO₄ og konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Det resulterende residuet ble rensert ved Biotage silikagel kromatografi (gradient 0 til 40% EtOAc i cykloheksan), hvilket gir
 30 tittelforbindelsen (22 mg, 82%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8,50 (1H, s), 7,25 (2H, d), 7,20-7,19 (5H, m), 7,15-7,12 (2H, m), 5,21 (2H, s), 5,00 (1H, br s), 3,46 (3H, s), 2,55-2,25 (4H, m), 2,10 -2,03 (1H, m), 1,86-1,78 (1 H, m), 1,44-1,15 (9H, br).

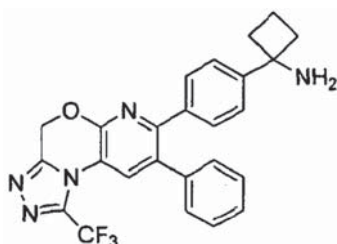
Trinn 2: 7-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-2-metyl-8-fenyl-2,4-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-1-on

5 **[0439]** Ved å følge metoden i 1-((1H-imidazol-2-yl)metyl)-6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on, tert-butyl (1-(4-(2-metyl-1-okso-8-fenyl-2,4-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat (26 mg, 0,05 mmol) ble omsatt, hvilket gir tittelforbindelsen (18 mg, 56%). LCMS (metode D): $R_T = 0,764$ min, $M-NH_2 = 409$.
 10 1H NMR (500 MHz, MeOD): 8,56 (1H, s), 7,45 (2H, d), 7,41 (2H, d), 7,33-7,31 (3H, m), 7,24-7,23 (2H, m), 5,43 (2H, s), 3,53 (3H, s), 2,78-2,72 (2H, m), 2,59-2,53 (2H, m), 2,25-2,18 (1H, m), 1,99-1,91 (1H, m).

Eksempel 100: 1-(4-(8-fenyl-1-(trifluorometyl)-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutanamin

15

[0440]



Trinn 1: Tert-butyl (1-(4-(8-fenyl-1-(trifluormetyl)-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat

20

[0441] En løsning av tert-butyl (1-(4-(7-fenyl-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat (70 mg, 0,144 mmol) og 2,2,2-trifluoracetohydrazid (7,3 mg, 0,057 mmol) i p-xylen (1 ml) ble oppvarmet til 150°C i
 25 30 minutter under mikrobølge bestråling. Den resulterende reaksjonsblanding ble konsentrert til tørrhet under redusert trykk og rensset ved Biotage silikagel kromatografi (gradient 0% til 20% etylacetat i n-heksaner), hvilket gir tittelforbindelsen (7 mg, 20%). LCMS (Metode D): $R_T = 1,633$ min, $M+1 = 564$. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7,96 (1H, s), 7,36-7,27 (7H, m), 7,21- 7,17 (2H, m), 5,63 (2H, s), 2,55-2,40 (4H, m), 2,14-1,98 (1H, m), 1,88-1,78 (1H, m), 1,37-1,20 (9H, bs).

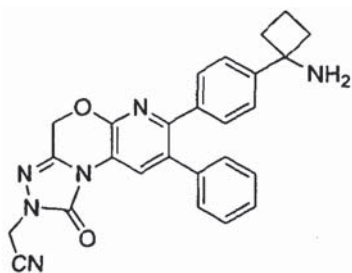
30

Trinn 2: 1-(4-(8-fenyl-1-(trifluormetyl)-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutanamin

5 **[0442]** Tert-butyl (1-(4-(8-fenyl-1-(trifluormetyl)-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat (7 mg, 0,012 mmol) ble oppløst i TFA (1 ml) og omrørt i 30 sekunder. Løsningen ble umiddelbart konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble oppløst i dietyleter (~2 ml) og konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Dette ble gjentatt tre ganger. Residuet
10 ble deretter oppslemmet i dietyleter (2 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Dette ble gjentatt tre ganger. Residuet ble deretter oppslemmet i n-heksan (2 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Dette ble gjentatt tre ganger. Det gjenværende løsningsmiddel ble fjernet under redusert trykk og residuet ble tørket, hvilket gir det ønskede produkt
15 som et gråhvitt, fast stoff (1,5 mg, 26% utbytte). LCMS (Metode D): RT = 0,877 min, M+1 = 465. ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8,02 (1H, s), 7,50 (2H, d), 7,43 (2H, d), 7,38-7,36 (3H, m), 7,25 (2H, m), 5,77 (2H, s), 2,75-2,69 (2H, m), 2,55-2,42 (2H, m), 2,29-2,17 (1H, m), 2,05-1,90 (1H, m).

Eksempel 101: 2-(7-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1-okso-8-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-2(4H)-yl)acetonitril

[0443]



25 **Trinn 1: tert-butyl (1-(4-(2-(cyanometyl)-1-okso-8-fenyl-2,4-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat**

30 **[0444]** Til en løsning av tert-butyl (1-(4-(1-okso-8-fenyl-2,4-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat (70 mg, 0,14 mmol) i tørr DMF (1 ml) ble det tilsatt kaliumkarbonat (57 mg, 0,41 mmol) og bromacetonitril (29 µl, 0,41 mmol) under nitrogen. Den resulterende blandingen ble

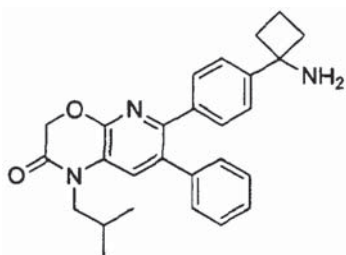
omrørt i 1 time ved romtemperatur. Vann ble tilsatt og blandingen ble ekstrahert med EtOAc (3 x 10 ml). De samlede organiske faser ble tørket over Na₂SO₄ og konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Det resulterende residuet ble rensert ved Biotage silikagel kromatografi (gradient 0 til 35% EtOAc i cykloheksan), hvilket gir tittelforbindelsen (45 mg, 60%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8,43 (1H, s), 7,26-7,19 (7H, m), 7,14-7,12 (2H, m), 5,25 (2H, s), 4,96 (1H, brs), 4,72 (2H, s), 2,55-2,25 (4H, m), 2,10-2,03 (1H, m), 1,86-1,78 (1H, m), 1,44-1,15 (9H, br).

Trinn 2: 2-(7-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1-okso-8-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-2(4H)-yl)acetonitril

[0445] Ved å følge metoden i 1-((1H-imidazol-2-yl)metyl)-6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on, tert-butyl (1-(4-(2-(cyanometyl)-1-okso-8-fenyl-2,4-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat (45 mg, 0,08 mmol) ble omsatt, hvilket gir tittelforbindelsen (34 mg, 61%). LCMS (Metode D): R_T = 0,777 min, M-NH₂ = 434. ¹H NMR (500 MHz, MeOD): 8,54 (1H, s), 7,45 (2H, d), 7,41 (2H, d), 7,33-7,31 (3H, m), 7,24-7,23 (m, 2H), 5,47 (2H, s), 5,01 (2H, s), 2,78-2,72 (m, 2H), 2,59-2,53 (m, 2H), 2,25-2,18 (m, 1H), 1,99-1,91 (m, 1H).

Eksempel 102: 6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1-isobutyl-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

[0446]



Trinn 1 tert-butyl (1-(4-(1-isobutyl-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat

[0447] Ved å følge metoden for tert-butyl (1-(4-(1-(2-cyanoetyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat, tert-butyl 1-(4-(2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutylkarbammat (100 mg, 0,212 mmol) ble omsatt med 1-brom-2-

metylpropan (87 mg, 0,636 mmol), hvilket gir tittelforbindelsen (78 mg). LCMS (metode D) RT= 1,73 min, M+H= 528,2

Trinn 2: 6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1-isobutyl-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

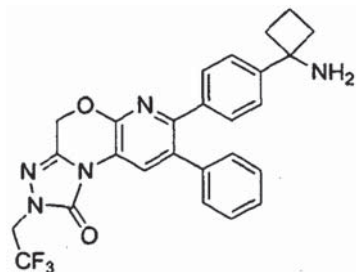
5

[0448] Ved å følge metoden i 3-(6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-1-yl)propannitril, tert-butyl (1-(4-(2-okso-7-fenyl-1-propyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-

10 yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat (50 mg, 0,078 mmol) ble omsatt, hvilket gir tittelforbindelsen (34,5 mg). ¹H NMR (500 MHz, CH₃OD) 7,57 (1H, s), 7,38-7,42 (4H, m), 7,30-32 (3H, m), 7,21-7,2 (2H, m), 4,97 (2H, s), 3,92 (2H, d), 2,73-2,79 (2H, m), 2,54-2,60 (2H, m), 2,22-2,25 (1H, m), 2,13-2,16 (1 H, m), 1,95-1,99 (1H, m), 1,0 (6H, d). LCMS (metode D) RT: 0,93, M+H⁺ = 428,2.

15 **Eksempel 103: 7-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-8-fenyl-2-(2,2,2-trifluoretyl)-2,4-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-1-on**

[0449]



20

Trinn 1: tert-butyl (1-(4-(1-okso-8-fenyl-2-(2,2,2-trifluoretyl)-2,4-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat

25

[0450] Til en løsning av tert-butyl (1-(4-(1-okso-8-fenyl-2,4-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat (98 mg, 0,19 mmol) i tørr DMF (2 ml) ble det tilsatt kaliumkarbonat (79 mg, 0,57 mmol) og 2-brom-1,1,1-trifluoetan (94 mg, 0,57 mmol) under nitrogen. Den resulterende blandingen ble omrørt i 1 time ved 80°C. Vann ble tilsatt og blandingen ble ekstrahert med EtOAc (3x). De samlede organiske faser ble tørket over Na₂SO₄ og konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Det resulterende residuet ble rensert ved Biotage silikagel kromatografi (gradient 0 til 27% EtOAc i cykloheksan), hvilket gir tittelforbindelsen

30

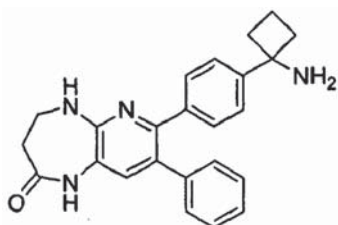
(45 mg, 40%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 8,47 (1H, s), 7,26-7,20 (7H, m), 7,14-7,12 (2H, m), 5,25 (2H, s), 4,96 (1 H, br s), 4,38 (2H, q), 2,55-2,25 (4H, m), 2,10-2,03 (1H, m), 1,86-1,78 (1H, m), 1,44-1,15 (9H, br).

Trinn 2: 7-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-8-fenyl-2-(2,2,2-trifluoretyl)-2,4-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-1-on

[0451] Ved å følge metoden i 1-((1 H-imidazol-2-yl)metyl)-6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on, tert-butyl (1-(4-(1-okso-8-fenyl-2-(2,2,2-trifluoretyl)-2,4-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (45 mg, 0,08 mmol) ble omsatt, hvilket gir tittelforbindelsen (34 mg, 61%). LCMS (Metode D): R_T = 0,923 min, $M-\text{NH}_2$ = 477. ^1H NMR (500 MHz, MeOD): 8,43 (1H, s), 7,34-7,28 (4H, m), 7,21-7,20 (3H, m), 7,13-7,12 (2H, m), 5,34 (2H, s), 4,49 (2H, q), 2,70 -2,62 (2H, m), 2,4 9-2,43 (2H, m), 2,1 5-2,08 (1H, m), 1,91-1,77 (1H, m).

Eksempler 104: 7-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-8-fenyl-4,5-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]diazepin-2(3H)-on

[0452]



Trinn 1: Metyl 3-((6-(4-(1-((tert-butoksykarbonyl)amino)cyklobutyl)fenyl)-3-nitro-5-fenylpyridin-2-yl)amino)propanoat

[0453] Til en løsning av tert-butyl (1-(4-(6-klor-5-nitro-3-fenylpyridin-2-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (1,03 g, 2,14 mmol) i EtOH (8 ml) ble det tilsatt trietylamin (1,49 ml, 10,72 mmol) og etyl 3-aminopropanoat.HCl (1,65 g, 10,72 mmol) under nitrogen. Den resulterende blandingen ble omrørt i 1,5 timer ved 80°C under mikrobølge bestråling. Vann ble tilsatt og blandingen ble ekstrahert med AcOEt (3 x 15 ml). De samlede organiske faser ble tørket over Na_2SO_4 og konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Det resulterende residuet ble rensert ved Biotage silikagel kromatografi (gradient 0 til 30% EtOAc i cykloheksan), hvilket gir tittelforbindelsen (1,2 g, kvantitativt). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 8,50 (1H, s), 8,38 (1H, s), 7,32 (2H,

d), 7,23 -7,18 (5H, m), 7,09 -7,07 (2H, m), 5,00 (1H, br s), 4,12 (2H, q), 3,98 (2H, q), 2,71-2,68 (2H, t), 2,52-2,20 (4H, m), 2,00-1,95 (1H, m), 1,79 -1,65 (1H, m), 1,40-1,10 (9H, br), 1,20 (3H, t).

Trinn 2: 3-((6-(4-(1-((tert-butoksykarbonyl)amino)cyklobutyl)fenyl)-3-nitro-5-fenylpyridin-2-yl)amino)propansyre

5

[0454] Til en løsning av etyl 3-((6-(4-(1-((tert-butoksykarbonyl)amino)cyklobutyl)fenyl)-3-nitro-5-fenylpyridin-2-yl)amino)propanoat (558 mg, 0,99 mmol) i THF (4 ml) ble det tilsatt 1 M NaOH (4 ml, 4 mmol). Den resulterende blandingen ble omrørt natten over ved 50°C. Det organiske ble separert og konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Det resulterende residuet ble anvendt direkte uten rensning.

10

Trinn 3: 3-((3-amino-6-(4-(1-((tert-butoksykarbonyl)amino)cyklobutyl)fenyl)-5-fenylpyridin-2-yl)amino)propansyre

15

[0455] Til en løsning av 3-((6-(4-(1-((tert-butoksykarbonyl)amino)cyklobutyl)fenyl)-3-nitro-5-fenylpyridin-2-yl)amino)propansyre (200 mg, 0,38 mmol) i THF (100 ml) ble det tilsatt Pd/C (4 mg, 0,04 mmol). Den resulterende blandingen ble spylt med nitrogen og med H₂ og deretter omrørt under H₂ (2 bars) natten over ved romtemperatur. Den sorte blandingen ble filtrert over celite, skyllet få ganger med THF (ved å forsikre at kaken var våt alle ganger), tørket over Na₂SO₄ og konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Det resulterende residuet ble anvendt direkte uten rensning.

20

25

Trinn 4: tert-butyl (1-(4-(2-okso-8-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]diazepin-7-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat

30

[0456] Til en løsning av 3-((3-amino-6-(4-(1-((tert-butoksykarbonyl)amino)cyklobutyl)fenyl)-5-fenylpyridin-2-yl)amino)propansyre (100 mg, 0,20 mmol) i tørr DMF (1 ml) ble det tilsatt EDC (153 mg, 0,80 mmol) og HOBt (122 mg, 0,796 mmol) under nitrogen. Den resulterende blandingen ble omrørt natten over ved romtemperatur. Vann ble tilsatt og blandingen ble ekstrahert med EtOAc (3 x 10 ml). De samlede organiske faser ble tørket over Na₂SO₄ og konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Det resulterende residuet ble rensset ved Biotage silikagel

35

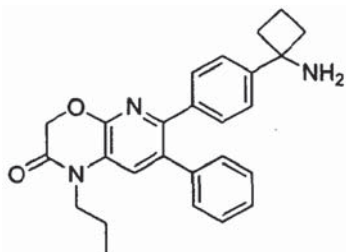
kromatografi (gradient 0 til 55% EtOAc i cykloheksan), hvilket gir tittelforbindelsen (68 mg, 71%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 8,38 (1H, br s), 7,94 (1H, br s), 7,72-7,12 (8H, m), 7,01-6,99 (2H, m), 5,00 (1H, s), 3,68-3,66 (2H, m), 2,82-2,80 (2H, m), 2,52-2,20 (4H, m), 2,00-1,95 (1H, m), 1,79 -1,65 (1H, m), 1,40-1,10 (9H, br)

Trinn 5: 7-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-8-fenyl-4,5-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]diazepin-2(3H)-on

[0457] Ved å følge metoden i 1-((1H-imidazol-2-yl)metyl)-6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on, tert-butyl (1-(4-(2-okso-8-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]diazepin-7-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat (27 mg, 0,06 mmol) ble omsatt, hvilket gir tittelforbindelsen (25 mg, 73%). LCMS (Metode D): $R_T = 0,644$ min, $M+1 = 385$. ^1H NMR (500 MHz, MeOD): 7,47-7,43 (5H, m), 7,27-7,25 (3H, m), 7,16-7,14 (2H, m), 3,78-3,76 (2H, m), 2,90-2,88 (2H, m), 2,79-2,73 (2H, m), 2,62-2,56 (2H, m), 2,26 - 2,22 (1H, m), 1,99-1,95 (1 H, m).

Eksempel 105 : 6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-7-fenyl-1-propyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

[0458]



Trinn 1 tert-butyl (1-(4-(2-okso-7-fenyl-1-propyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat

25

[0459] Ved å følge metoden for tert-butyl (1-(4-(1-(2-cyanoetyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat, tert-butyl 1-(4-(2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutylkarbammat (60 mg, 0,127 mmol) ble omsatt med 1-jodpropan (32,4 mg, 0,191 mmol), hvilket gir tittelforbindelsen (43 mg. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7,53 (1H, s), 7,21-7,32 (9H, m), 4,94 (2H, s), 4,02 (2H, t), 2,44-2,47 (4H, m), 2,05-2,10 (1H, m), 1,85-1,87 (1H, m), 1,73-1,77 (2H, m), 1,02-1,48 (9H, br), 1,01 (3H, t).

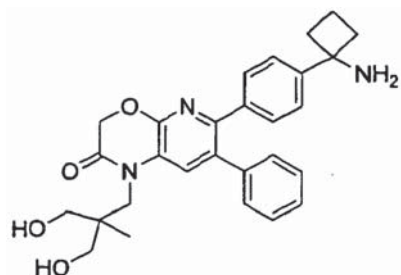
30

Trinn 2: 6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-7-fenyl-1-propyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

5 **[0460]** Ved å følge metoden i 3-(6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-1-yl)propannitril, tert-butyl (1-(4-(2-okso-7-fenyl-1-propyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat (40 mg, 0,078 mmol) ble omsatt, hvilket gir tittelforbindelsen (16,5 mg). ¹H NMR (500 MHz, CH₃OD) 7,55 (1H, s), 7,41 (2H, d), 7,38 (2H, d), 7,32 (3H, m), 7,24 (2H, m), 4,96 (2H, s), 4,02 (2H, t), 2,73-2,78 (2H, m), 2,54-2,60 (2H, m), 2,20-2,28 (1H, m), 1,91-1,99 (1H, m), 1,71-1,79 (2H, m), 1,01 (3H, t). LCMS (Metode D): R_T = 0,79 min, M+H⁺ = 414,2.

10 **Eksempel 106 : 6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1-(3-hydroksy-2-(hydroksymetyl)-2-metylpropyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on**

[0461]



20 **Trinn 1: tert-butyl (1-(4-(1-((3-metyloxetan-3-yl)metyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat**

25 **[0462]** Til en løsning av tert-butyl (1-(4-(2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat (50 mg, 0,11 mmol) i tørr DMF (1 ml) ble det tilsatt kaliumkarbonat (44 mg, 0,32 mmol) og 3-(klormetyl)-3-metyloxetan (38 mg, 0,32 mmol) under nitrogen. Den resulterende blandingen ble omrørt i 2,5 timer ved 80°C. En mettet løsning av NaHCO₃ ble tilsatt og blandingen ble ekstrahert med AcOEt (3x). De samlede organiske faser ble tørket over Na₂SO₄ og konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Det resulterende residuet ble rensert ved Biotage silikagel kromatografi (gradient 0 til 40% EtOAc i cykloheksan), hvilket gir tittelforbindelsen (21 mg, 36%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7,23 -7,17 (8H, m), 7,09-7,07 (2H, m),

4,94 (2H, s), 4,83 (2H, s), 4,64 (2H, d), 4,23 (2H, d), 4,05 (2H, s), 2,52-2,20 (4H, m), 2,00-1,95 (1H, m), 1,79-1,65 (1 H, m), 1,36 (3H, s), 1,40-1,10 (9H, br).

Trinn 2: 6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1-(3-hydroksy-2-(hydroksymetyl)-2-metylpropyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

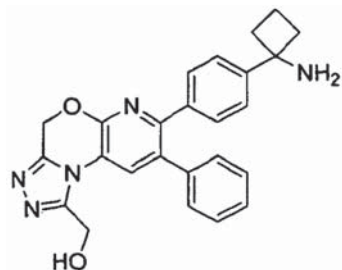
5

[0463] Ved å følge metoden i 1-((1H-imidazol-2-yl)metyl)-6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on, tert-butyl (1-(4-(1-((3-metyloxetan-3-yl)metyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat (16 mg, 0,03 mmol) ble omsatt, hvilket gir tittelforbindelsen (16 mg, 79%). LCMS (Metode D): $R_T = 0,721$ min, $M+1 = 474$. ^1H NMR (500 MHz, MeOD): 8,03 (1H,s), 7,44-7,38 (4H,m), 7,30-7,24 (5H, m), 4,96 (2H, s), 4,11 (2H, s), 3,47-3,41 (4H, m), 2,77 -2,72 (2H, m), 2,59-2,53 (2H, m), 2,25 - 2,21 (1H, m), 1,98-1,94 (1 H, m), 0,92 (3H, s).

15

Eksempel 107: 7-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-1-yl)fenyl)metanol

[0464]



20

Trinn 1: 2-hydroksyacetohtydrazid

[0465] Etylglykolat (5 g, 0,047 mol) og hydrazinmonohydrat (3,6 g, 0,071 mol) ble oppvarmet til tilbakebøp i 15 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk og residuet ble behandlet med toluen (3 x 50 ml) til azeotrope hydrazin i overskudd.

25

[0466] Dette ble gjentatt tre ganger. Det rå residuet ble anvendt for neste trinn uten ytterligere rensning.

30

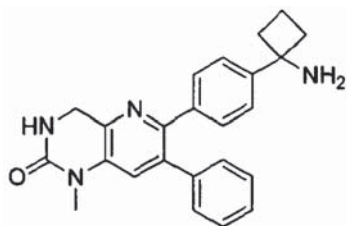
Trinn 2: Tert-butyl (1-(4-(1-(hydroksymetyl)-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat

[0467] En suspensjon av tert-butyl (1-(4-(7-fenyl-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat (250 mg, 0,513 mmol) og 2-hydroksyacetohtydrazid (230 mg, 2,56 mmol) i p-xylen (1,5 ml) ble oppvarmet til 150°C i 30 minutter under mikrobølge bestråling. Den resulterende reaksjonsblanding ble konsentrert til tørrhet under redusert trykk og renses ved Biotage silikagel kromatografi (gradient 0% til 20% etylacetat i n-heksaner), hvilket gir tittelforbindelsen (40 mg, 15%). LCMS (Metode D): $R_T = 1,297$ min, $M+1 = 526$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,33 (1H, s), 7,37-7,32 (2H, m), 7,31-7,27 (5H, m), 7,25-7,20 (2H, m), 5,59 (2H, s), 5,06 (2H, bs), 5,02 (1H, bs), 2,53-2,43 (4H, m), 2,14-2,02 (1H, m), 1,88-1,76 (1H, m), 1,45-1,27 (9H, bs).

Trinn 3: 7-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-8-fenyl)-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-1-yl)fenyl)metanol

[0468] Tert-butyl (1-(4-(1-(hydroksymetyl)-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat (5 mg, 9,51 μmol) ble oppløst i TFA (1 ml) og omrørt i 30 sekunder. Løsningen ble umiddelbart konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble oppløst i dietyler (~2 ml) og konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Dette ble gjentatt tre ganger. Residuet ble deretter oppslemmet i dietyler (2 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Dette ble gjentatt tre ganger. Residuet ble deretter oppslemmet i n-heksaner (2 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Dette ble gjentatt tre ganger. Det gjenværende løsningsmiddel ble fjernet under redusert trykk og tørket, hvilket gir det ønskede produkt som et gråhvitt, fast stoff (2,5 mg, 60% utbytte). LCMS (Metode D) $R_T = 0,747$ min, $M+1 = 436$. ^1H -NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,49 (1H, s), 7,42-7,36 (2H, d), 7,34-7,29 (2H, d), 7,26-7,20 (3H, m), 7,19-7,14 (2H, m), 5,60 (2H, s), 4,90 (2H, s), 2,72-2,61 (2H, m), 2,53-2,43 (2H, m), 2,20-2,08 (1H, m), 1,93-1,82 (1H, m), 2,01-1,92 (1H, m).

E xample 108: 6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1-metyl-7-fenyl-3,4-dihydropyrido[3,2-d]pyrimidin-2(1H)-on

[0469]

Trinn 1: tert-butyl 1-(4-(3-metyl-2-okso-7-fenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-6-yl)fenyl)cyclobutylkarbamat

5

[0470] Til en løsning av tert-butyl (1-(4-(2-okso-7-fenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,2-d]pyrimidin-6-yl)fenyl)cyclobutyl)karbamat (71 mg, 0,15 mmol) i tørr DMF (1 ml) ble det tilsatt kaliumkarbonat (21 mg, 0,15 mmol) og metyljodid (9,4 µl, 0,15 mmol) under nitrogen. Den resulterende blandingen ble omrørt natten over ved romtemperatur. Kaliumkarbonat (42 mg, 0,30 mmol) og metyljodid (18,8 µl, 0,30 mmol) ble tilsatt under nitrogen. Den resulterende blandingen ble omrørt i 1 time ved romtemperatur. Kaliumkarbonat (146 mg, 1,05 mmol) og metyljodid (66 µl, 1,05 mmol) ble tilsatt under nitrogen. Den resulterende blandingen ble omrørt i 4 timer ved 60°C. Mettet natriumbikarbonat-løsning ble tilsatt og blandingen ble ekstrahert med etylacetat (3 x 10 ml). De samlede organiske faser ble tørket over Na₂SO₄ og konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Det resulterende residuet ble rensert ved Biotage silikagel kromatografi (gradient 0 til 100% EtOAc i cykloheksan), hvilket gir tittelforbindelsen (31 mg, 42%). LCMS (Metode D): R_T = 1,437 min, M+H⁺ = 485. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7,25-7,38 (7H, m), 7,20-7,25 (2H, m), 7,16 (1H, s), 5,47 (1 H, br s), 5,10 (1H, br s), 4,73 (2H, s), 3,35 (3H, s), 2,25-2,70 (4H, br m), 2,00-2,13 (1H, m), 1,75-1,85 (1H, m), 1,10-1,40 (9H, br).

20

Trinn 2: 6-(4-(1-aminocyclobutyl)fenyl)-1-metyl-7-fenyl-3,4-dihydropyrido[3,2-d]pyrimidin-2(1H)-on

25

[0471] Ved å følge metoden i 1-((1H-imidazol-2-yl)metyl)-6-(4-(1-aminocyclobutyl)fenyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on, tert-butyl 1-(4-(1-metyl-2-okso-7-fenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,2-d]pyrimidin-6-yl)fenyl)cyclobutylkarbamat (31 mg, 0,064 mmol) ble omsatt, hvilket gir tittelforbindelsen (5 mg, 20%).

30

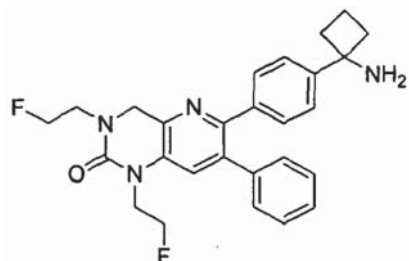
[0472] LCMS (Metode D): R_T = 0,763 min, M-NH₂ = 368. ¹H NMR (500 MHz, MeOD):

7,20-7,40 (10H, m), 4,62 (2H, s), 3,30 (3H, s), 2,48-2,13 (2H, m), 2,20-2,35 (2H, m), 2,00-2,13 (1H, m), 1,70-1,80 (1H, m).

Eksempel 109: 6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1,3-bis(2-fluorethyl)-7-fenyl-3,4-dihydropyrido[3,2-d]pyrimidin-2(1H)-on

5

[0473]



Trinn 1: tert-butyl (1-(4-(1,3-bis(2-fluorethyl)-2-okso-7-fenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,2-d]pyrimidin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat

10

[0474] Til en løsning av tert-butyl (1-(4-(2-okso-7-fenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,2-d]pyrimidin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (41 mg, 0,09 mmol) i tørr DMF (1 ml) ved romtemperatur ble det tilsatt natriumhydrid (3,5 mg, 0,09 mmol) og 1-fluor-2-jodetan (7,6 µl, 0,09 mmol) under nitrogen. Den resulterende blandingen ble omrørt i 1 time ved romtemperatur. Natriumhydrid (3,5 mg, 0,09 mmol) og 1-fluor-2-jodetan (7,6 µl, 0,09 mmol) ble tilsatt under nitrogen. Den resulterende blandingen ble omrørt i 1 time ved romtemperatur. Vann ble tilsatt og blandingen ble ekstrahert med EtOAc (3 x 5 ml). De samlede organiske faser ble tørket over Na₂SO₄ og konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Det resulterende residuet ble rensert ved Biotage silikagel kromatografi (gradient 0 til 35% EtOAc i cykloheksan), hvilket gir tittelforbindelsen (30 mg, 61%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7,24 (1H, s), 7,20-7,17 (7H, m), 7,12-7,10 (2H, m), 4,96 (1 H, br s), 4,74 (2H, s), 4,72 (2H, dt), 4,62 (2H, dt), 4,12 (2H, dt), 3,71 (2H, dt), 2,52-2,20 (4H, m), 2,00-1,95 (1H, m), 1,79 -1,65 (1H, m), 1,40-1,10 (9H, br)

20

25

Trinn 2: 6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1,3-bis(2-fluorethyl)-7-fenyl-3,4-dihydropyrido[3,2-d]pyrimidin-2(1H)-on

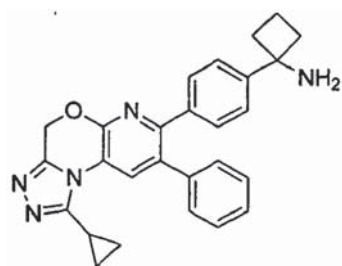
30

[0475] Ved å følge metoden i 1-((1H-imidazol-2-yl)metyl)-6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on, tert-butyl (1-(4-(1,3-bis(2-fluorethyl)-2-okso-7-fenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,2-d]pyrimidin-6-

yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (15 mg, 0,03 mmol) ble omsatt, hvilket gir tittelforbindelsen (5 mg, 27%). LCMS (Metode D): $R_T = 0,872$ min, $M-NH_2 = 446$. 1H NMR (500 MHz, MeOD): 7,52 (1H, s), 7,45-7,39 (4H, m), 7,32-7,30 (3H, m), 7,24-7,22 (2H, m), 4,81-4,77 (4H, m), 4,68 (2H, dt), 4,28 (2H, dt), 3,83 (2H, dt), 2,81-2,75 (2H, m), 2,63-2,57 (2H, m), 2,26-2,24 (1H, m), 1,99-1,97 (1H, m).

Eksempel 110: 1-(4-(1-cyklopropyl-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutanamin

[0476]



Trinn 1: Tert-butyl (1-(4-(1-cyklopropyl-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat

[0477] En suspensjon av tert-butyl (1-(4-(7-fenyl-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (150 mg, 0,308 mmol) og cyklopropankarbohydrazid (41 mg, 0,410 mmol) i p-xylen (1,5 ml) ble oppvarmet til 150 °C i 20 minutter under mikrobølge bestråling. Den resulterende reaksjonsblanding ble konsentrert til tørrhet under redusert trykk og rensset ved Biotage silikagel kromatografi (gradient 0% til 20% etylacetat i n-heksaner), hvilket gir tittelforbindelsen (36 mg, 32%). LCMS (Metode D): $R_T = 1,457$ min, $M+1 = 536$. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,24 (1H, s), 7,37-7,27 (7H, m), 7,24-7,19 (2H, m), 5,57 (2H, s), 2,55-2,40 (4H, m), 2,12-2,05 (1H, m), 1,87-1,78 (1H, m), 1,43-1,31 (9H, bs), 1,34-1,29 (3H, m), 1,23-1,17 (2H, m).

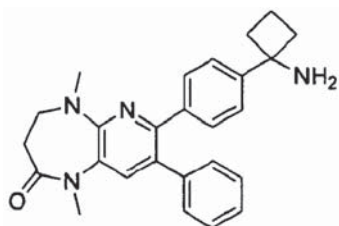
Trinn 2: 1-(4-(1-cyklopropyl-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutanamin

[0478] Tert-butyl (1-(4-(1-cyklopropyl-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (36 mg, 0,012 mmol) ble oppløst i TFA (1 ml) og omrørt i 30 sekunder. Løsningen ble umiddelbart konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble oppløst i dietyleter (~2 ml) og konsentrert til

tørighet under redusert trykk tre ganger. Residuet ble deretter oppslemmet i dietyleter (2 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Dette ble gjentatt tre ganger. Residuet ble deretter oppslemmet i n-heksan (2 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Dette ble gjentatt tre ganger. Det gjenværende løsningsmiddel ble fjernet under redusert trykk og residuet ble tørket, hvilket gir det ønskede produkt som et gråhvitt, fast stoff (24 mg, 82% utbytte). LCMS (Metode D) RT = 0,747 min, M+1 = 436. ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8,48 (1H, s), 7,53-7,47 (2H, m), 7,45-7,41 (2H, d), 7,38-7,33 (3H, m), 7,32-7,26 (2H, m), 5,66 (2H, s), 2,82-2,72 (2H, m), 2,63-2,55 (2H, m), 2,44-2,36 (1H, m), 2,30-2,19 (1H, m), 2,01-1,92 (1H, m), 1,28-1,17 (4H, overlappet ddd).

Eksempel 111: 7-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1,5-dimetyl-8-fenyl-4,5-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]diazepin-2(3H)-on

[0479]



Trinn 1: tert-butyl (1-(4-(1,5-dimetyl-2-okso-8-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]diazepin-7-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamate

20

[0480] Til en løsning av tert-butyl (1-(4-(2-okso-8-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]diazepin-7-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamate (41 mg, 0,09 mmol) i tørr DMF (1 ml) ble det tilsatt kaliumkarbonat (117 mg, 0,85 mmol) og metyljodid (53 µl, 0,85 mmol) under nitrogen. Den resulterende blandingen ble omrørt 1 time ved 80°C. Vann ble tilsatt og blandingen ble ekstrahert med EtOAc (3 x 15 ml). De samlede organiske faser ble tørket over Na₂SO₄ og konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Det resulterende residuet ble rensset ved Biotage silikagel kromatografi (gradient 0 til 60% EtOAc i cykloheksan), hvilket gir tittelforbindelsen (15 mg, 35%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7,32-7,28 (3H, m), 7,21-7,18 (5H, m), 7,12-7,10 (2H, m), 4,94 (1H, br s), 3,65 (2H, t), 3,28 (3H, s), 2,96 (3H, s), 2,61-2,59 (2H, t), 2,55-2,25 (4H, m), 2,10-2,03 (1 H, m), 1,86-1,78 (1H, m), 1,44-1,15 (9H, br).

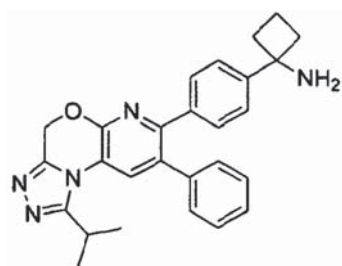
Trinn 2: 7-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1,5-dimetyl-8-fenyl-4,5-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]diazepin-2(3H)-on

30

[0481] Ved å følge metoden i 1-((1H-imidazol-2-yl)metyl)-6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on, tert-butyl (1-(4-(1,5-dimetyl-2-okso-8-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]diazepin-7-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (15 mg, 0,03 mmol) ble omsatt, hvilket gir tittelforbindelsen (12 mg, 64%). LCMS (Metode D): $R_T = 0,880$ min, $M+1 = 413$. ^1H NMR (500 MHz, MeOD): 7,65 (1H, s), 7,53 (2H, d), 7,39 (2H, d), 7,31-7,28 (3H, m), 7,24-7,22 (2H, m), 3,73 (2H, t), 3,37 (3H, s), 3,02 (3H, s), 2,81-2,75 (2H, m), 2,68 (2H, t), 2,61-2,55 (2H, m), 2,25-2,18 (1H, m), 1,99-1,91 (1H, m).

Eksempel 112: 1-(4-(1-isopropyl-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutanamin

[0482]



Trinn 1: Isobutyrohydrazid

[0483] Etylisobutyrat (5 g, 0,043 mol) og hydrazinmonohydrat (3,2 g, 0,065 mol) ble oppvarmet til tilbakeløp i 15 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk og residuet ble behandlet med toluen (3 x 100 ml) til azeotrope hydrazin i overskudd. Det rå residuet ble anvendt for neste trinn uten ytterligere rensning.

Trinn 2: Tert-butyl (1-(4-(1-isopropyl-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat

[0484] En suspensjon av tert-butyl (1-(4-(7-fenyl-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (150 mg, 0,308 mmol) og isobutyrohydrazid (28 mg, 0,308 mmol) i p-xylen (1,5 ml) ble oppvarmet til 150°C i 15 minutter under mikrobølge bestråling. Den resulterende reaksjonsblanding ble konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Det rå residuet ble rensset ved Biotage silikagel kromatografi (gradient 0% til 20% etylacetat i n-heksaner), hvilket gir

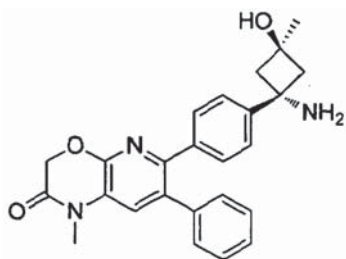
tittelforbindelsen (28 mg, 17%). LCMS (Metode D): $R_T = 1,497$ min, $M+1 = 538$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,85 (1H, s), 7,36-7,31 (5H, m), 7,28 (2H, m), 7,24- 7,19 (2H, m), 5,56 (2H, s), 3,46- 3,36 (1H, m), 2,57-2,39 (4H, m), 2,13-2,02 (1H, m), 1,88-1,76 (1H, m), 1,57-1,53 (6H, d), 1,44-1,29 (9H, bs).

5 **Trinn 3: 1-(4-(1-isopropyl-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutanamin**

10 **[0485]** Tert-butyl (1-(4-(1-isopropyl-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (24 mg, 0,045 mmol) ble oppløst i TFA (1 ml) og omrørt i 30 sekunder. Løsningen ble umiddelbart konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble oppløst i dietyleter (~2 ml) og konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Dette ble gjentatt tre ganger. Residuet ble deretter oppslemmet i dietyleter (2 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Dette ble gjentatt tre ganger. Residuet ble deretter oppslemmet i n-heksaner (2 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Dette ble gjentatt tre ganger. Det gjenværende løsningsmiddel ble fjernet under redusert trykk og tørket, hvilket gir det ønskede produkt som et gråhvitt, fast stoff (18 mg, 92% utbytte). LCMS (Metode D) $R_T = 0,815$ min, $M+1 = 438$. ^1H -NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,18 (1H, s), 7,52-7,47 (2H, m), 7,45-7,41 (2H, d), 7,38-7,34 (3H, m), 7,31-7,26 (2H, m), 5,64 (2H, s), 2,82-2,72 (2H, m), 2,63-2,54 (2H, m), 2,30-2,19 (1H, m), 2,02-1,92 (1H, m), 1,51 (6H, d).

20 **Eksempel 113: 6-(4-((1r,3r)-1-amino-3-hydroksy-3-metylcyklobutyl)fenyl)-1-metyl-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on**

25 **[0486]**



30 **Trinn 1: Etyl 2-((5-brom-3-nitropyridin-2-yl)oksy)acetat**

[0487] Til en suspensjon av natriumhydrid (5,31 g, 133 mmol) i 1,4-dioksan (250 ml), etyl glykolat (12,56 ml, 133 mmol) ble det tilsatt dråpevis over en periode på 30

minutter med forsikring av at temperaturen ble holdt under 30°C. Den resulterende tykke suspensjonen ble omrørt ved romtemperatur i 15 minutter. I en separat 1 l rundbunnet kolbe ble det tilsatt 5-brom-2-klor-3-nitropyridin (21 g, 88 mmol) i 1,4-dioksan (150 ml), hvilket gir en brun løsning. Suspensjonen av natriumhydrid og etylglykolat ble tilsatt dråpevis over en periode på 30 minutter ved 0°C. Den resulterende reaksjonsblanding ble oppvarmet til 80°C natten over.

[0488] Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk og det rå residuet ble renset ved Biotage silika kromatografi (gradient 0% til 10% etylacetat i n-heksaner), hvilket gir tittelforbindelsen (11,8 g, 44%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8,48 (1 H, s), 8,42 (1H, s), 5,07 (2H, s), 4,28-4,24 (2H, q), 1,31-1,28 (3H, t).

Trinn 2: Etyl 2-((3-nitro-5-fenylpyridin-2-yl)oksy)acetat

[0489] I en 1 l rundbunnet kolbe ble det tilsatt etyl 2-(5-brom-3-nitropyridin-2-yloksy)acetat (18,33 g, 60,1 mmol), fenylboronsyre (10,99 g, 90 mmol), trifenyلفosfin (4,73 g, 18,02 mmol) og cesiumfluorid (45,6 g, 300 mmol) i 1,2-dimetoksyetan (300 ml), hvilket gir en gul løsning. Reaksjonsblandingen ble avgasset ved bobling av nitrogen i 30 minutter. Palladium(II) acetat (2,023 g, 9,01 mmol) ble tilsatt og blandingen ble oppvarmet til 75°C under en nitrogen-atmosfære natten over. Reaksjonsblandingen fikk avkjøles til romtemperatur og konsentrert til tørrhet under redusert trykk, hvilket gir et brunt, fast stoff. Dette ble gjenoppløst i diklormetan, filtrert og konsentrert til tørrhet under redusert trykk, hvilket gir et brunt, fast stoff. Det rå residuet ble renset ved Biotage kromatografi (gradient 5% til 60% etylacetat i n-heksaner), hvilket gir tittelforbindelsen (6,9 g, 38%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,58 (1H, s), 8,56 (1H, s), 7,59-7,52 (2H, m), 7,48-7,46 (2H, m), 7,45-7,43 (1H, m), 5,13 (2H, s), 4,30-4,26 (2H, q), 1,33-1,30 (3H, t).

Trinn 3: 7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

[0490] I en 500 ml rundbunnet kolbe ble det tilsatt etyl 2-(3-nitro-5-fenylpyridin-2-yloksy)acetat (4,6 g, 15,22 mmol) i saltsyre, 37% (40 ml), hvilket gir en gul suspensjon. Blandingen ble avkjølt til 0-5°C fulgt av porsjonsvis tilsetning av tinnpulver (9,94 g, 84 mmol). Tilsetningen viste seg å være eksoterm. Man bør være forsiktig ved tilsetningen. Blandingen ble deretter omrørt ved romtemperatur i ytterligere 30 minutter inntil alle skumming opphørte. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 80°C under en nitrogen-atmosfære i 3 timer.

[0491] Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og fortynnet med vann (800 ml). Det hvite presipitat ble isolert ved filtrering, vasket med vann (100 ml) og sugt tørr, hvilket gir et hvitt, fast stoff. Det faste stoffet ble azeotrop-behandlet med toluen (3 x 30 ml), hvilket gir et hvitt, fast stoff som tittelforbindelsen (2,6 g, 77%).
¹H NMR (500 MHz, (CD₃)₂SO) δ 10,41 (1H, s), 8,10 (1H, s), 7,59 (2H, d), 7,49-7,42 (2H, t), 7,39-7-38 (1H, d), 4,83 (2H, s).

Trinn 4: 6-brom-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

10

[0492] I et 10 ml mikrobølge medisinglass ble 7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on (50 mg, 0,221 mmol) og N-bromsuccinimid (78,6 mg, 0,441 mmol) i dimetylformamid (1 ml) tilsatt. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 80°C under mikrobølge bestråling i 30 minutter. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og fortynnet med etylacetat (10 ml). Den organiske løsningen ble vasket med vann (2x10 ml) og saltvann (2x10 ml). Den organiske fasen ble tørket over vannfri Na₂SO₄, filtrert og konsentrert under redusert trykk. Det rå residuet ble rensed ved Biotage kromatografi (gradient 0% til 5% metanol i diklormetan), hvilket gir tittelforbindelsen som et gult, fast stoff (61 mg, 90%).
¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7,48-7,32 (5H, m), 7,12 (1H, s), 4,82 (2H, s).

20

Trinn 5: 2-((1r,3r)-3-hydroksy-3-metyl-1-(4-(1-metyl-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)isoindolin-1,3-dion

25

[0493] I et 10 ml mikrobølgerør ble det tilsatt 6-brom-1-metyl-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on (32 mg, 0,100 mmol), 2-((1r,3r)-3-hydroksy-3-metyl-1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)fenyl)cyklobutyl)isoindolin-1,3-dion (46 mg, 0,105 mmol) og natriumkarbonat (21 mg, 0,201 mmol) i en blanding av 1,4-dioksan (3,50 ml) og vann (1,20 ml), hvilket gir en fargeløs løsning. Dette ble avgasset ved bobling av nitrogen i 10 minutter fulgt av tilsetning av tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) (12 mg, 10,03 μmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 100°C under mikrobølge bestråling i 15 minutter. Ytterligere 2-((1r,3r)-3-hydroksy-3-metyl-1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)fenyl)cyklobutyl)isoindolin-1,3-dion (24 mg, 0,055 mmol) ble tilsatt og blandingen oppvarmet til 100°C under mikrobølge bestråling i ytterligere 15 minutter. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat (12 ml), vasket med vann (10 ml),

35

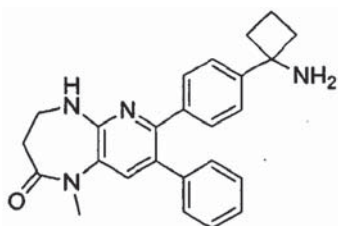
saltvann (10 ml), tørket over Na_2SO_4 , filtrert og konsentrert til tørrhet under redusert trykk, hvilket gir en gul olje. Dette ble rensed ved Biotage kromatografi (cykloheksan:etylacetat, gradient eluering fra 90:10 til 0:100), hvilket gir det ønskede produkt som et gråhvitt, fast stoff (18 mg, 33% utbytte). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,74 (2H, dd), 7,66 (2H, dd), 7,51 (2H, d), 7,31 (2H, d), 7,22-7,29 (4H, m), 7,15-7,20 (2H, m), 4,87 (2H, s), 3,37 (3H, s), 3,32 (2H, d), 3,09 (2H, d), 1,40 (3H, s). LCMS (Metode D) RT = 1,30 min, $\text{M}+\text{H}^+$ = 546,00.

Trinn 6: 6-(4-((1r,3r)-1-amino-3-hydroksy-3-metylcyklobutyl)fenyl)-1-metyl-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

[0494] I et 15 ml reaksjonsrør ble det tilsatt 2-((1r,3r)-3-hydroksy-3-metyl-1-(4-(1-metyl-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)isoindolin-1,3-dion (18 mg, 0,033 mmol) og hydrazinmonohydrat (8 μl , 0,165 mmol) i etanol (1650 μl), hvilket gir en gul løsning. Dette ble oppvarmet til 90°C under en nitrogen-atmosfære i 5 timer som deretter fikk avkjøles til romtemperatur. Ytterligere hydrazinmonohydrat (16 μl , 0,330 mmol) ble tilsatt og reaksjonsblandingen oppvarmet til 100°C under mikrobølge bestråling i 10 minutter, deretter til 120°C under mikrobølge bestråling i 20 minutter. Ytterligere hydrazinmonohydrat (16 μl , 0,330 mmol) ble tilsatt og blandingen oppvarmet til 120°C under mikrobølge bestråling i 60 minutter. Det resulterende utfelte stoff ble fjernet ved filtrering og vasket godt med etanol. De samlede filtrater ble konsentrert til tørrhet under redusert trykk, hvilket gir et hvitt, fast stoff. Dette ble rensed på en SCX catch-og-frigjøring kolonne og frysetørket, hvilket gir det ønskede produkt som et hvitt, fast stoff (10 mg, 73% utbytte). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD) δ 7,52 (1H, s), 7,20-7,35 (9H, m), 4,94 (2H, s), 3,42 (3H, s), 2,66 (2H, d), 2,39 (2H, d), 1,55 (3H, s). LCMS (Metode D) RT = 0,67 min, $\text{M}+\text{H}^+$ = 416,20.

Eksempel 114: 7-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1-metyl-8-fenyl-4,5-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]diazepin-2(3H)-on

[0495]



Trinn 1: tert-butyl (1-(4-(1-metyl-2-okso-8-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]diazepin-7-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat

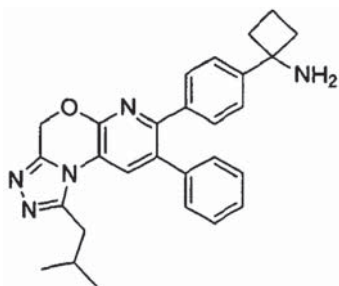
- 5 **[0496]** Til en løsning av tert-butyl (1-(4-(2-okso-8-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]diazepin-7-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat (53 mg, 0,11 mmol) i tørr DMF (1 ml) ble det tilsatt natriumhydrid (4,4 mg, 0,11 mmol) og metyljodid (6,9 µl, 0,11 mmol) under nitrogen. Den resulterende blandingen ble omrørt i 1 time ved romtemperatur. Vann ble tilsatt og blandingen ble ekstrahert med EtOAc (3 x 15 ml).
- 10 De samlede organiske faser ble tørket over Na₂SO₄ og konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Det resulterende residuet ble renset ved Biotage silikagel kromatografi (gradient 0 til 57% EtOAc i cykloheksan), hvilket gir tittelforbindelsen (21 mg, 38%).
- ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7,39 (1H, s), 7,27-7,23 (7H, m), 7,16-7,14 (2H, m), 5,04 (1H, s), 4,91 (1H, br s), 3,88 (2H, br s), 3,39 (3H, s), 2,74 (2H, t), 2,55-2,25 (4H, m), 2,10 -2,03 (1 H, m), 1,86-1,78 (1H, m), 1,44-1,15 (9H, br).
- 15

Trinn 2: 7-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1-metyl-8-fenyl-4,5-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]diazepin-2(3H)-on

- 20 **[0497]** Ved å følge metoden i 1-((1H-imidazol-2-yl)metyl)-6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on, tert-butyl (1-(4-(1-metyl-2-okso-8-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]diazepin-7-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat (21 mg, 0,04 mmol) ble omsatt, hvilket gir tittelforbindelsen (19 mg, 72%). LCMS (Metode D): R_T = 0,806 min, M+1 = 399. ¹H
- 25 NMR (500 MHz, MeOD): 7,65 (1H, s), 7,47 (2H, d), 7,41 (2H, d), 7,29-7,25 (3H, m), 7,20-7,19 (2H, m), 3,86-3,84 (4H, m), 3,41 (3H, s), 2,79 -2,73 (4H, m), 2,61-2,55 (2H, m), 2,25-2,18 (1H, m), 1,99-1,91 (1H, m).

Eksempel 115: 1-(4-(1-isobutyl-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutanamin

[0498]

**Trinn 1: 3-metylbutanhydrazid**

5

[0499] Etylvalerat (5 g, 0,038 mol) og hydrazinmonohydrat (2,8 g, 0,057 mol) ble oppvarmet til tilbakeløp i 15 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk og residuet ble behandlet med toluen (100 ml x 3) til azeotrope hydrazin i overskudd. Dette ble gjentatt tre ganger. Det rå residuet ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensning.

10

Trinn 2: Tert-butyl (1-(4-(1-isobutyl-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat

15

[0500] En suspensjon av tert-butyl (1-(4-(7-fenyl-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (200 mg, 0,410 mmol) og 3-metylbutanhydrazid (47 mg, 0,410 mmol) i p-xylen (1,5 ml) ble oppvarmet til 150 °C i 15 minutter under mikrobølge bestråling. Den resulterende reaksjonsblanding ble konsentrert til tørrhet under redusert trykk og rensset ved Biotage silikagel kromatografi (gradient 0% til 20% etylacetat i n-heksaner), hvilket gir tittelforbindelsen (15 mg, 5%). LCMS (Metode D): $R_T = 1,5687$ min, $M+1 = 552$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 7,80 (1H, s), 7,36-7,31 (5H, m), 7,30- 7,27 (2H, m), 7,23-7,19 (2H, m), 5,57 (2H, s), 2,98 (2H, d), 2,54-2,41 (4H, m), 2,33- 2,24 (1H, m), 2,13-2,01 (1H, m), 1,88-1,76 (1H, m), 1,44-1,26 (9H, bs), 1,11 (6H, d).

20

25

Trinn 3: 1-(4-(1-isobutyl-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutanamin

30

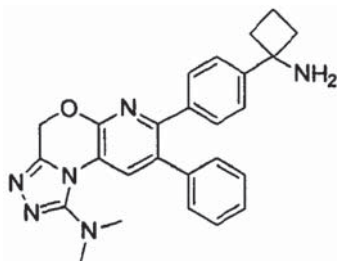
[0501] Tert-butyl (1-(4-(1-isobutyl-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (7 mg, 0,013 mmol) ble oppløst i diklormetan (1 ml); TFA (1 ml) ble tilsatt ved romtemperatur og den resulterende

blandingen ble omrørt i 30 sekunder. Løsningen ble umiddelbart konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble oppløst i dietyler (~2 ml) og konsentrert til tørrhet under redusert trykk tre ganger. Residuet ble deretter oppslemmet i dietyler (2 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Dette ble
 5 gjentatt tre ganger. Residuet ble deretter oppslemmet i n-heksaner (2 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Dette ble gjentatt tre ganger. Det gjenværende løsningsmiddel ble fjernet under redusert trykk og tørket, hvilket gir det ønskede produkt som et gråhvitt, fast stoff (4 mg, 68% utbytte). LCMS (Metode D): RT = 0,844 min, M+1= 452. ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8,07 (1H, s),
 10 7,52-7,45 (2H, d), 7,44-7,40 (2H, d), 7,38-7,33 (3H, m), 7,31-7,26 (2H, m), 5,66 (2H, s), 3,11 (2H, d), 2,81-2,68 (2H, m), 2,61-2,45 (2H, m), 2,32- 2,17 (1H+ 1H, 2 m), 2,02-1,87 (1H, m), 1,10 (6H, d).

Eksempel 116: 7-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-N,N-dimetyl-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-1-amin

15

[0502]



20

Trinn 1: tert-butyl (1-(4-(1-(dimethylamino)-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutylkarbamate

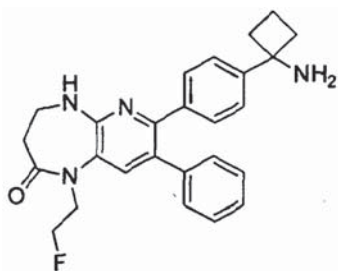
[0503] En blanding av tert-butyl 1-(4-(1-brom-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutylkarbamate (41 mg, 0,071
 25 mmol), dimetylamin-hydroklorid (58,2 mg, 0,714 mmol) og trietylamin (0,099 ml, 0,714 mmol) i NMP (1 ml) ble oppvarming ved 130 grad i 50 min under mikrobølge betingelser. Blandingen ble fortynnet med DCM (8 ml) og vann (8 ml). Den organiske fasen ble vasket med vann (8 mlX3) og saltvann (5 ml). Konsentrert og rensset på kolonne eluert med MeOH/DCM (0-4%), hvilket gir produktet (8 mg). ¹H NMR (500
 30 MHz, CDCl₃) 8,15 (s, 1 H), 7,15-7,34 (m, 9H), 5,51 (s, 2H), 5,01 (s, 1H), 2,95 (s, 6H), 2,4-2,5 (m, 4H), 2,0-2,15 (m, 1H), 1,75- 1,85 (m, 1 H), 1,2-1,35 (m, 9H).

Trinn 2: 7-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-N,N-dimetyl-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-1-amin

[0504] Ved å følge metoden i 3-(6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-1-yl)propannitril, tert-butyl (1-(4-(1-(cyanometyl)-3-(metoksymetyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat (8 mg, 0,015 mmol) ble omsatt, hvilket gir tittelforbindelsen (5,5 mg). ¹H NMR (500 MHz, CH₃OD 8,26 (s, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,35 (m, 3H), 7,26 (m, 2H), 5,6 (s, 2H), 2,96 (s, 6H), 2,7-2,8 (m, 2H), 2,55-2,65 (m, 2H), 2,2-2,3 (m, 1H), 1,9- 2,0 (m, 1H), LCMS (Metode D): R_T = 0,77 min, M+H⁺ = 439,2

Eksempel 117: 7-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1-(2-fluoretyl)-8-fenyl-4,5-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]diazepin-2(3H)-on

[0505]



Trinn 1: tert-butyl (1-(4-(1-(2-fluoretyl)-2-okso-8-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]diazepin-7-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat

20

[0506] Til en løsning av tert-butyl (1-(4-(2-okso-8-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]diazepin-7-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat (101 mg, 0,21 mmol) i tørr DMF (1 ml) ble det tilsatt natriumhydrid (12 mg, 0,32 mmol) og 1-fluor-2-jodetan (27 µl, 0,32 mmol) under nitrogen. Den resulterende blandingen ble omrørt i 1 time ved romtemperatur. Vann ble tilsatt og blandingen ble ekstrahert med EtOAc (3 x 10 ml). De samlede organiske faser ble tørket over Na₂SO₄ konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Det resulterende residuet ble rensert ved Biotage silikagel kromatografi (gradient 0 til 100% EtOAc i sykloheksan), hvilket gir tittelforbindelsen (52 mg, 47%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7,62 (1H, s), 7,31-7,22 (7H, m), 7,16-7,14 (2H, m), 5,01 (1H, s), 4,75 (1H, br s), 4,74 (2H, dt), 4,07 (2H, dt), 3,92-3,88 (2H, m), 2,73 (2H, t), 2,55-2,25 (4H, m), 2,10 -2,03 (1H, m), 1,86-1,78 (1H, m), 1,44-1,15 (9H, br).

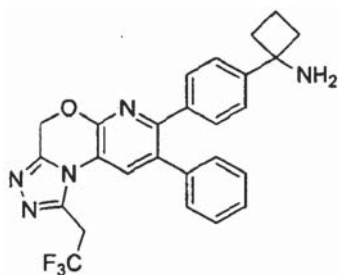
30

Trinn 2: 7-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1-(2-fluoretyl)-8-fenyl-4,5-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]diazepin-2(3H)-on

[0507] Ved å følge metoden i 1-((1H-imidazol-2-yl)metyl)-6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-7-fenyl-1 H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on, tert-butyl (1-(4-(1-(2-fluoretyl)-2-okso-8-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]diazepin-7-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (15 mg, 0,03 mmol) ble omsatt, hvilket gir tittelforbindelsen (12 mg, 64%). LCMS (Metode D): $R_T = 0,808$ min, $M+1 = 431,1$ H NMR (500 MHz, MeOD): 7,76 (1H, s), 7,48 (2H, d), 7,41 (2H, d), 7,29-7,25 (3H, m), 7,20-7,18 (2H, m), 4,67 (2H, dt), 4,16 (2H, dt), 3,88-3,86 (2H, m), 2,79 -2,73 (4H, m), 2,61-2,55 (2H, m), 2,25-2,18 (1H, m), 1,99-1,91 (1H, m).

Eksempel 118:1-(4-(8-fenyl-1-(2,2,2-trifluoretyl)-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutanamin

[0508]



Trinn 1: 3,3,3-trifluorpropanhydrazid

[0509] Etyl-3,3,3-trifluorpropanoat (2,5 g, 0,016 mol) og hydrazinmonohydrat (1,2 g, 0,024 mol) ble oppvarmet til tilbakeløp i 1 time. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk og residuet ble behandlet med toluen (100 ml x 3) til azeotrope hydrazin i overskudd.

[0510] Det rå residuet ble anvendt for neste trinn uten ytterligere rensning.

Trinn 2:Tert-butyl (1-(4-(8-fenyl-1-(2,2,2-trifluoretyl)-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat

[0511] En suspensjon av tert-butyl (1-(4-(7-fenyl-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (250 mg, 0,513 mmol) og 3,3,3-trifluorpropanhydrazid (145 mg, 1,205 mmol) i p-xylen (2 ml) ble oppvarmet til 150 °C i 15 minutter under mikrobølge bestråling. Den resulterende reaksjonsblanding

ble konsentrert til tørrhet under redusert trykk og rensset ved Biotage silikagel kromatografi (gradient 0% til 20% etylacetat i n-heksaner), hvilket gir tittelforbindelsen (38 mg, 13%). LCMS (Metode D): $R_T = 1,499$ min, $M+1 = 578$.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 7,84 (1 H, s), 7,36-7,32 (5H, m), 7,31- 7,28 (2H, m), 7,23-7,18 (2H, m), 5,60 (2H, s), 4,12 (2H, q), 2,52-2,42 (4H, m), 2,12-2,01 (1H, m), 1,87-1,78 (1H, m), 1,44-1,26 (9H, bs).

Trinn 3: 1-(4-(8-fenyl-1-(2,2,2-trifluoretyl)-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutanamin

10

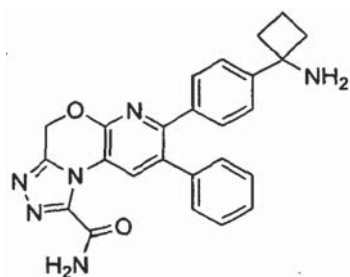
[0512] Tert-butyl (1-(4-(8-fenyl-1-(2,2,2-trifluoretyl)-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat (25 mg, 0,043 mmol) ble oppløst i diklormetan (1 ml); TFA (1 ml) ble tilsatt ved romtemperatur og den resulterende blandingen ble omrørt i 30 sekunder. Løsningen ble umiddelbart konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble oppløst i dietyleter (~2 ml) og konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Dette ble gjentatt tre ganger. Residuet ble deretter oppslemmet i dietyleter (2 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Dette ble gjentatt tre ganger. Residuet ble deretter oppslemmet i n-heksan (2 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Dette ble gjentatt tre ganger. Det gjenværende løsningsmiddel ble fjernet under redusert trykk og tørket, hvilket gir det ønskede produkt som et gråhvitt, fast stoff (16 mg, 77% utbytte). LCMS (Metode D): $R_T = 0,791$ min, $M+1 = 478$. ^1H -NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,19 (1H, s), 7,52-7,48 (2H, d), 7,45-7,42 (2H, d), 7,38-7,34 (3H, m), 7,31-7,27 (2H, m), 5,69 (2H, s), 4,47 (2H, q), 2,82-2,73 (2H, m), 2,64-2,54 (2H, m), 2,31- 2,19 (1H, m), 2,02-1,92 (1H, m).

25

Eksempel 119: 7-(4-(1-aminocyklobutylfenyl)-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-1-karboksamid

30

[0513]



Trinn 1: Etylhydrazinkarboksylat

[0514] Dietyloksalat (5 g, 0,042 mol) og hydrazinmonohydrat (2,8 g, 0,057 mol) i etanol (3 ml) ble oppvarmet til tilbakeløp i 15 time. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk og residuet ble behandlet med toluen (100 ml x 3) til azeotrope hydrazin i overskudd. Det rå residuet ble anvendt for neste trinn uten ytterligere rensning.

Trinn 2: Etyl 7-(4-(1-((tert-butoksykarbonyl)amino)cyklobutyl)fenyl)-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-1-karboksylat

[0515] En suspensjon av tert-butyl (1-(4-(7-fenyl-2-tio-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat (250 mg, 0,513 mmol) og etylhydrazinkarboksylat (271 mg, 2,05 mmol) i p-xylen (2 ml) ble oppvarmet til 150°C i 15 minutter under mikrobølge bestråling. Den resulterende reaksjonsblanding ble konsentrert til tørrhet under redusert trykk og renses ved Biotage silikagel kromatografi (gradient 0% til 30% etylacetat i n-heksan), hvilket gir tittelforbindelsen (38 mg, 13%). LCMS (Metode D): $R_T = 1,531$ min, $M+1 = 568$.

Trinn 3: Tert-butyl (1-(4-(1-karbamoyl-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat

[0516] En suspensjon av etyl 7-(4-(1-((tert-butoksykarbonyl)amino)cyklobutyl)fenyl)-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-1-karboksylat (70 mg, 0,123 mmol) og ammoniumklorid (10 mg, 0,19 mmol) i ammoniumhydroksid (1 ml) ble oppvarmet til 100 °C i 10 minutter under mikrobølge bestråling. Den resulterende reaksjonsblanding ble konsentrert til tørrhet under redusert trykk og renses ved Biotage silikagel kromatografi (gradient 0% til 10% etylacetat i cykloheksan), hvilket gir tittelforbindelsen (38 mg, 13%). LCMS (Metode D): $R_T = 1,347$ min, $M+1 = 539$. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 9,10 (1H, s), 7,47-7,40 (1H, bs), 7,40-7,37 (2H, d), 7,32-7,27 (6H, m), 5,59 (2H, s), 2,59-2,39 (4H, m), 2,14-2,01 (1H, m), 1,88-1,76 (1H, m), 1,44-1,33 (9H, bs).

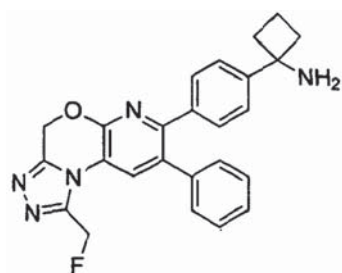
Trinn 4: 7-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-1-karboksamid

[0517] Tert-butyl (1-(4-(1-karbamoyl-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat (10 mg, 0,019 mmol) ble oppløst i

diklormetan (0,5 ml); denne løsningen ble satt til en scx-2 catch og frigjøringspatron (1 g), prekalibrert ved anvendelse av metanol (15 ml) og diklormetan (15 ml). Etter å la bli bundet i 15 timer, ble kolonnen vasket med metanol (6 ml) og deretter ble produktet eluert med 7M ammoniakk i metanol (4 ml x 2). De samlede produktfraksjoner ble konsentrert til tørrhet under redusert trykk, hvilket gir det ønskede produkt som et hvitt, fast stoff (5 mg, 61% utbytte). LCMS (Metode D) RT = 0,695 min, M+1= 440. ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD δ 8,80 (1H, s), 7,27-7,24 (4H, bs), 7,22-7,17 (3H, m), 7,16-7,13 (2H, m), 5,57 (2H, s), 2,49-2,38 (2H, m), 2,19-2,10 (2H, m), 2,03-1,92 (1H, m), 1,71-1,60 (1H, m).

Eksempel 120: 1-(4-(1-(fluormetyl)-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutanamin

[0518]



Trinn 1: Tert-butyl (1-(4-(1-(fluormetyl)-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamate

[0519] En løsning av tert-butyl (1-(4-(1-(hydroksymetyl)-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamate (40 mg, 0,019 mmol), trietylamin (2,65 ml, 0,019 mmol) og DeoksoFluor[®] (50% i THF, 21,05 mg, 0,048 mmol) i diklormetan (1 ml) ble oppvarmet til 30°C i 15 timer. Den resulterende reaksjonsblanding ble behandlet med en mettet løsning av natriumbikarbonat og ekstrahert med diklormetan (10 ml x 3). De samlede organiske lag ble konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Det rå residuet ble renset ved Biotage silikagel kromatografi (gradient 0% til 20% etylacetat i cykloheksan), hvilket gir tittelforbindelsen (38 mg, 13%). LCMS (Metode D): R_T = 1,439 min, M+1= 528.

[0520] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8,01 (1H, s), 7,37-7,27 (7H, m), 7,24- 7,20 (2H, dd), 5,83 (2H, s), 5,73 (1H, s), 5,64 (1H, s), 2,54-2,41 (4H, m), 2,12-2,02 (1H, m), 1,88-1,76 (1H, m), 1,43-1,30 (9H, bs).

Trinn 2: 1-(4-(1-(fluormetyl)-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutanamin

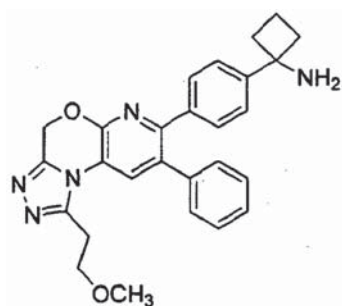
5 **[0521]** Tert-butyl (1-(4-(1-(fluormetyl)-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat (3 mg, 5,69 µmol) ble oppløst i diklormetan (1 ml); TFA (0,5 ml) ble tilsatt ved romtemperatur og den resulterende blandingen ble omrørt i 30 sekunder. Løsningen ble umiddelbart konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble oppløst i dietyleter (~2 ml) og konsentrert til

10 tørrhet under redusert trykk. Dette ble gjentatt tre ganger. Residuet ble deretter oppslemmet i dietyleter (2 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Dette ble gjentatt tre ganger. Residuet ble deretter oppslemmet i n-heksan (2 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Dette ble gjentatt tre ganger. Det gjenværende løsningsmiddel ble fjernet under

15 redusert trykk og tørket, hvilket gir det ønskede produkt som et gråhvitt, fast stoff (1,5 mg, 61% utbytte). LCMS (Metode D) RT = 0,774 min, M+1= 428. ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD δ 8,03 (1H, s), 7,41-7,35 (2H, d), 7,34-7,29 (2H, d), 7,27-7,23 (3H, m), 7,21-7,15 (2H, m), 5,86 (1H, s), 5,75 (1H, s), 5,64 (2H, s), 2,71-2,58 (2H, m), 2,49-2,37 (2H, m), 2,18- 2,07 (1H, m), 1,91-1,79 (1 H, m).

20 **Eksempel 121: 1-(4-(1(2-metoksyetyl)-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)pheyl)cyklobutanamin**

[0522]



25

Trinn 1: Tert-butyl (1-(4-(1-(2-metoksyethyl)-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat

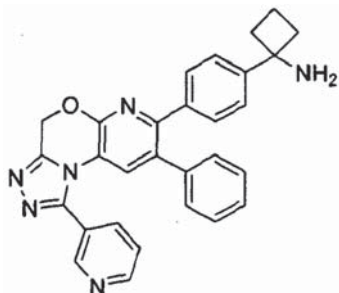
30 **[0523]** En suspensjon av tert-butyl (1-(4-(7-fenyl-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat (100 mg, 0,205 mmol) og 3-metoksypropanhydrazid (48 mg, 0,410 mmol) i p-xylen (2 ml) ble oppvarmet til

150°C i 15 minutter under mikrobølge bestråling. Den resulterende reaksjonsblanding ble konsentrert til tørrhet under redusert trykk og rensset ved Biotage silikagel kromatografi (gradient 0% til 20% etylacetat i cykloheksan), hvilket gir tittelforbindelsen (33 mg, 30%). LCMS (Metode D): $R_T = 1,414$ min, $M+1 = 554$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,16 (1H, s), 7,27-7,36 (7H, m), 7,23- 7,18 (2H, m), 5,60 (2H, s), 3,99 (2H, t), 3,43 (3H, s), 3,38 (2H, t), 2,57-2,40 (4H, m), 2,12-2,01 (1H, m), 1,87-1,77 (1H, m), 1,49-1,27 (9H, bs).

Trinn 2: 1-(4-(1-(2-metoksyetyl)-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutanamin

[0524] Tert-butyl (1-(4-(1-(2-metoksyetyl)-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat (12 mg, 0,022 mmol) ble oppløst i diklormetan (0,5 ml); TFA (0,5 ml) ble tilsatt ved romtemperatur og den resulterende blandingen ble omrørt i 30 sekunder. Løsningen ble umiddelbart konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble oppløst i dietyleter (~2 ml) og konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Dette ble gjentatt tre ganger. Residuet ble deretter oppslemmet i dietyleter (2 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Dette ble gjentatt tre ganger. Residuet ble deretter oppslemmet i n-heksan (2 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Dette ble gjentatt tre ganger. Det gjenværende løsningsmiddel ble fjernet under redusert trykk og tørket, hvilket gir det ønskede produkt som et gråhvitt, fast stoff (5 mg, 50% utbytte). LCMS (Metode D) $R_T = 0,741$ min, $M+1 = 454$. ^1H -NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,40 (1H, s), 7,52-7,47 (2H, d), 7,46-7,41 (2H, d), 7,38-7,34 (3H, m), 7,32-7,26 (2H, dd), 5,65 (2H, s), 3,94 (2H, t), 3,49 (2H, t), 3,35 (3H, s), 2,82-2,74 (2H, m), 2,63-2,54 (2H, m), 2,30- 2,19 (1H, m), 2,04-1,93 (1H, m).

Eksempel 122: 1-(4-(8-fenyl-1-(pyridin-3-yl)-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutanamin

[0525]

Trinn 1: Tert-butyl (1-(4-(8-fenyl-1-(pyridin-3-yl)-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat

[0526] En suspensjon av tert-butyl (1-(4-(7-fenyl-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (100 mg, 0,205 mmol) og nikotinsyrehydrazid (84 mg, 0,308 mmol) i p-xylen (2 ml) ble oppvarmet til 150°C i 15 minutter under mikrobølge bestråling. Den resulterende reaksjonsblanding ble konsentrert til tørrhet under redusert trykk og renses ved Biotage silikagel kromatografi (gradient 0% til 20% etylacetat i cykloheksan), hvilket gir tittelforbindelsen (33 mg, 25%). LCMS (Metode D): $R_T = 1,364$ min, $M+1 = 573$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 9,00 (1H, d), 8,87 (1H, dd), 8,10 (1H, dt), 7,56 (1H, dd), 7,36-7,27 (5H, m), 7,24-7,17 (3H, m), 6,99-6,93 (2H, m), 5,67 (2H, s), 2,56-2,39 (4H, m), 2,13-2,01 (1H, m), 1,88-1,75 (1H, m), 1,49-1,26 (9H, bs).

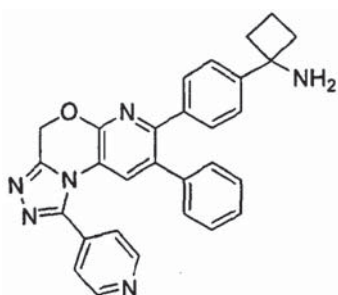
Trinn 2: -(4-(8-fenyl-1-(pyridin-3-yl)-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutanamin

[0527] Tert-butyl (1-(4-(8-fenyl-1-(pyridin-2-yl)-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (15 mg, 0,026 mmol) ble oppløst i diklormetan (1 ml); TFA (0,5 ml) ble det tilsatt ved romtemperatur og den resulterende blandingen ble omrørt i 30 sekunder. Løsningen ble umiddelbart konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble oppløst i dietyleter (~2 ml) og konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Dette ble gjentatt tre ganger. Residuet ble deretter oppslemmet i dietyleter (2 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Dette ble gjentatt tre ganger. Residuet ble deretter oppslemmet i n-heksan (2 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Dette ble gjentatt tre ganger. Det gjenværende løsningsmiddel ble fjernet under redusert trykk og tørket, hvilket gir det ønskede

produkt som et gråhvitt, fast stoff (8 mg, 56% utbytte). LCMS (Metode A) RT = 3,73 min, M+1= 474. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8,99 (1H, d), 8,86 (1H, dd), 8,30 (1H, dt), 7,75 (1H, dd), 7,48 (2H, d), 7,42 (2H, d), 7,37 (1 H, s), 7,31-7,20 (3H, m), 7,01 (2H, d), 5,78 (2H, s), 2,83-2,72 (2H, m), 2,63- 2,54 (2H, m), 2,30-2,17 (1H, m), 2,05-1,90 (1H, m).

Eksempel 123: 1-(4-(8-fenyl-1-(pyridin-4-yl)-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyclobutanamin

[0528]



Trinn 1: Tert-butyl (1-(4-(8-fenyl-1-(pyridin-4-yl)-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyclobutyl)karbammat

[0529] En suspensjon av tert-butyl (1-(4-(7-fenyl-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyclobutyl)karbammat (100 mg, 0,205 mmol) og isonikotinsyrehydrazid (127 mg, 0,923 mmol) i p-xylene (2 ml) ble oppvarmet til 150°C i 15 minutter under mikrobølge bestråling. Den resulterende reaksjonsblanding ble konsentrert til tørrhet under redusert trykk og renses ved Biotage silikagel kromatografi (gradient 0% til 20% etylacetat i n-heksan), hvilket gir tittelforbindelsen (14 mg, 12%). LCMS (Metode A): R_T = 6,28 min, M+1= 573. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8,90 (2H, d), 7,70 (2H, d), 7,38 (1H, s), 7,36-7,32 (2H, d), 7,31- 7,27 (2H, d), 7,25- 7,18 (3H, m), 6,98- 6,93 (2H, dd), 5,66 (2H, s), 2,55-2,41 (4H, m), 2,14-2,01 (1H, m), 1,88-1,78 (1H, m), 1,46-1,24 (9H, bs).

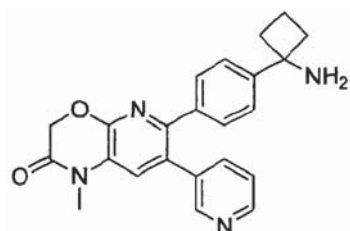
Trinn 2: 1-(4-(8-fenyl-1-(pyridin-4-yl)-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyclobutanamin

[0530] Tert-butyl (1-(4-(8-fenyl-1-(pyridin-4-yl)-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyclobutyl)karbammat (14 mg, 0,024 mmol) ble oppløst i diklormetan (1 ml); TFA (0,5 ml) ble tilsatt ved romtemperatur og

den resulterende blandingen ble omrørt i 30 sekunder. Løsningen ble umiddelbart konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble oppløst i dietyler (~2 ml) og konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Dette ble gjentatt tre ganger. Residuet ble deretter oppslemmet i dietyler (2 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Dette ble gjentatt tre ganger. Residuet ble deretter oppslemmet i n-heksan (2 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Dette ble gjentatt tre ganger. Det gjenværende løsningsmiddel ble fjernet under redusert trykk og tørket, hvilket gir det ønskede produkt som et gråhvitt, fast stoff (10 mg, 87% utbytte). LCMS (Metode A) RT = 3,66 min, M+H⁺ = 474. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8,77 (2H, d), 8,79 (2H, d), 7,41 (2H, d), 7,33 (1H, s), 7,32 (2H, d), 7,18-7,13 (3H, m), 6,96 (2H, dd), 5,66 (2H, s), 2,70-2,61 (2H, m), 2,52-2,43 (2H, m), 2,19-2,08 (1H, m), 1,92-1,82 (1H, m).

Eksempel 124: 6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1-metyl-7-(pyridin-3-yl)-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

[0531]



Trinn 1: 6,7-dibrom-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

[0532] 7-brom-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on (1,5 g, 6,55 mmol) og NBS (5,83, 32,7 mmol) ble oppvarmet til 80°C i DMF (30 ml) i 2 timer. Den resulterende reaksjonsblanding ble fortynnet med etylacetat (30 ml) og vann (30 ml). Den vandige fasen ble ekstrahert med frisk etylacetat (50 ml x 3) og de samlede organiske lag ble vasket med saltvann (50 ml), tørket på vannfri Na₂SO₄, filtrert og konsentrert til tørrhet under redusert trykk, hvilket gir tittelforbindelsen (1,6 g, 79%). Den ble anvendt for neste trinn uten ytterligere rensning. LCMS (Metode D): R_T = 0,91 min, M+1 = 309.

Trinn 2: 6,7-dibrom-1-metyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

[0533] 6,7-dibrom-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on (1,5 g mg, 4,88 mmol),

kaliumkarbonat (2,02 g, 14,61 mmol) og metyljodid (2,07, 14,61 mmol) ble omrørt i DMF (35 ml) ved romtemperatur i én time. Den resulterende reaksjonsblanding ble behandlet med vann (100 ml) og ekstrahert med etylacetat (100 ml x 3). De samlede organiske lag ble vasket med vann (100 ml), saltvann (100 ml) og tørket på vannfri Na₂SO₄, filtrert og konsentrert til tørrhet under redusert trykk, hvilket gir tittelforbindelsen (1,3 g, 83%). Den ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensning. LCMS (Metode D) RT 1,053 min, M+1 = 322. ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7,41 (1H, s), 4,85 (2H, s), 3,35 (3H, s).

Trinn 3: Tert-butyl (1-(4-(trimetylstannyl)fenyl)cyklobutyl)karbamat

10

[0534] Tert-butyl (1-(4-bromfenyl)cyklobutyl)karbamat (5,45 g mg, 13,36 mmol) ble oppløst i vannfri toluen (250 ml). Løsningen ble avgasset ved bobling av nitrogen i 15 minutter. Tetrakistrifenyfosfinpalladium (0) (3,09 g, 2,67 mmol) ble tilsatt og den resulterende reaksjonsblanding ble avgasset ved bobling av nitrogen i 15 minutter. Heksametylditin (6,57 g, 4,19 ml, 20,05 mmol) preoppløst i vannfri toluen (30 ml) ble satt til den tidligere blanding. Den resulterende reaksjonsblanding ble avgasset ved bobling av nitrogen i 10 minutter og oppvarmet til tilbakeløp i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt og filtrert gjennom celite, ved anvendelse av frisk etylacetat for å vaske kaken. Filtratet ble konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Det oppnådde rå ble rensset ved Biotage silikagel kromatografi (gradient 0% til 90% etylacetat i n-heksaner; TLC merket med KMnO₄, hvilket gir tittelforbindelsen (1,2 g, 22%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7,53-7,36 (4H, m), 2,60-2,47 (4H, m), 2,13-2,03 (1H, m), 1,90-1,78 (1H, m), 1,47-1,27 (9H, br).

25

Trinn 4: Tert-butyl (1-(4-(7-brom-1-metyl-2-okso-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat

[0535] 6,7-dibrom-1-metyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on (0,628 g, 1,951 mmol) og tert-butyl 1-(4-(trimetylstannyl)fenyl)cyklobutylkarbamat (1,2 g, 2,93 mmol) ble oppløst i DMF (10 ml), hvilket gir en gul løsning. Reaksjonsblandingen ble avgasset ved bobling av nitrogen i 30 minutter.

[0536] Bis(dimetylfosfino)palladium(IV) klorid (0,137 g, 0,195 mmol) ble tilsatt ved romtemperatur. Den resulterende reaksjonen ble avgasset og oppvarmet til 80°C. Reaksjonsblandingen ble behandlet med vann (80 ml); den vandige fasen ble ekstrahert med etylacetat (80 ml x 3); de samlede organiske lag ble vasket med vann

(80 ml x 2) og saltvann (80 ml x 2). Det organiske laget ble tørket på vannfri Na₂SO₄, filtrert og konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Det rå ble rensset ved Biotage silikagel kromatografi (gradient 0% til 70% etylacetat i n-heksaner), hvilket gir tittelforbindelsen (400 mg, 42%), ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7,73-7,56 (2H, m), 7,56-7,46 (3H, m), 4,88 (2H, s), 3,33 (3H, s), 2,68-2,49 (4H, m), 2,20-2,04 (1H, m), 1,94-1,80 (1H, m), 1,47-1,27 (9H, br s).

¹ Dette ble en blanding av to regioisomerer (7:3 i forhold).

Trinn 5: Tert-butyl (1-(4-(1-metyl-2-okso-7-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat

[0537] Tert-butyl (1-(4-(7-brom-1-metyl-2-okso-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (57 mg, 0,117 mmol), pyridin-3-yl boronsyre (21,52 mg, 0,175 mmol), trifenyfosfin (9,18 mg, 0,035 mmol), cesium fluorid (89 mg, 0,584 mmol) ble oppløst i 1,2-dimetoksyetan (2 ml), hvilket gir en oransje løsning. Reaksjonsblandingen ble avgasset ved bobling av nitrogen i 10 minutter.

Palladium(II) acetat (3,93 mg, 0,018 mmol) ble tilsatt ved romtemperatur. Den resulterende reaksjon ble avgasset og oppvarmet til 80°C i 18 timer.

Reaksjonsblandingen ble konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Det rå ble rensset ved preparativ HPLC, hvilket gir tittelforbindelsen (12 mg, 21%). LCMS (Metode D) RT 1,158 min, M+1= 487. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7,64-7,52 (1H, m), 7,37-7,21 (8H, m), 4,94 (2H, s), 3,43 (3H, s), 2,59-2,36 (4H, m), 2,15-2,01 (1 H, m), 1,91-1,77 (1 H, m), 1,47-1,20 (9H, brs).

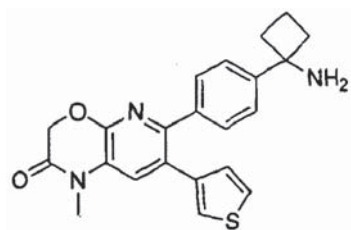
Trinn 6: 6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1-metyl-7-(pyridin-3-yl)-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

[0538] Tert-butyl (1-(4-(1-metyl-2-okso-7-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (12 mg, 0,025 mmol) ble oppløst i TFA (1 ml) og omrørt i 30 sekunder. Løsningen ble umiddelbart konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble oppløst i dietyleter (~2 ml) og konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Dette ble gjentatt tre ganger. Residuet ble deretter oppslemmet i dietyleter (2 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Dette ble gjentatt tre ganger. Residuet ble deretter oppslemmet i n-heksaner (2 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Dette ble gjentatt tre ganger. Det gjenværende

løsningsmiddel ble fjernet under redusert trykk og tørket, hvilket gir det ønskede produkt som et gråhvitt, fast stoff (14 mg, 78% utbytte). LCMS (Metode D) RT = 0,546 min, M+1 = 387. ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8,57-8,49 (1H, br s), 8,45-8,36 (1H, br s), 7,90 (1 H, d), 7,67 (1 H, s), 7,61-7,48 (2H, d), 7,48-7,36 (4H, m), 5,00 (2H, s), 3,45 (3H, s), 2,84-2,72 (2H, m), 2,65-2,54 (2H, m), 2,32-2,16 (1H, m), 2,06-1,90 (1H, m).

Eksempel 125: 6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1-metyl-7-(tiofen-3-yl)-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

[0539]



Trinn 1: Tert-butyl (1-(4-(1-metyl-2-okso-7-(tiofen-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyclobutyl)karbammat

[0540] Tert-butyl (1-(4-(7-brom-1-metyl-2-okso-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyclobutyl)karbammat (70 mg, 0,143 mmol), tiofen-3-yl boronsyre (30 mg, 0,215 mmol), trifenylfosfin (11 mg, 0,043 mmol), cesiumfluorid (109 mg, 0,717 mmol) ble oppløst i 1,2-dimetoksyetan (3 ml), hvilket gir en oransje løsning. Reaksjonsblandingen ble avgasset ved bobling av nitrogen i 10 minutter. Palladium(II) acetat (5 mg, 0,021 mmol) ble tilsatt ved romtemperatur. Den resulterende reaksjon ble avgasset og oppvarmet til 80°C i 18 timer.

Reaksjonsblandingen ble konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Det rå ble rensert ved Biotage silikagel kromatografi (gradient 0% til 70% etylacetat i n-heksaner), hvilket gir tittelforbindelsen som en blanding av to regioisomerer (37 mg, 52%, 7:3),³ ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7,39-7,30 (5H, m), 7,24-7,20 (1H, dd), 7,15-7,12 (1H, dd), 6,82-6,78 (1H, dd), 4,81(2H, s), 3,39 (3H, s), 2,68-2,33 (4H, m), 2,15-2,05 (1H, m), 1,90-1,78 (1H, m), 1,47-1,20 (9H, br s). LCMS (Metode D): RT 1,514 min, M+1= 492.

³ Dette er en blanding av to regioisomerer (7:3 i forhold).

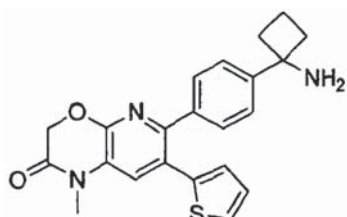
Trinn 2: 6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1-metyl-7-(tiofen-3-yl)-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

[0541] Tert-butyl (1-(4-(1-metyl-2-okso-7-(tiofen-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat (25 mg, 0,051 mmol) ble oppløst i diklormetan (0,5 ml); denne løsningen ble satt til en scx-2 catch og frigjøringspatron (5 g), prekalibrert ved anvendelse av metanol (15 ml) og diklormetan (15 ml). Etter å
 5 la bli bundet i 12 timer, ble kolonnen vasket med metanol (6 ml), deretter ble produktet eluert med 7M ammoniakk i metanol (4 x 2 ml). De samlede produktfraksjoner ble konsentrert til tørrhet under redusert trykk, hvilket gir det ønskede produkt som et hvitt, fast stoff (5,8 mg, 30% utbytte). LCMS (Metode D): RT = 0,777 min, M+1 = 393. ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD δ 7,35-7,29 (3H, m), 7,28-7,25 (1H, dd), 7,21-7,18 (1H, s), 7,17-7,14 (1H, dd), 7,07-7,03 (1H, dd), 6,71-6,67 (1H, dd), 4,80 (2H, s), 3,32 (3H, s), 2,51-2,37 (4H, m), 2,25-2,13 (1H, m).

Eksempel 126: 6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1-metyl-7-(tiofen-2-yl)-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

15

[0542]



Trinn 1: Tert-butyl (1-(4-(1-metyl-2-okso-7-(tiofen-2-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat

20

[0543] Tert-butyl (1-(4-(7-brom-1-metyl-2-okso-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat (70 mg, 0,143 mmol), tiofen-2-yl
 25 boronsyre (30 mg, 0,215 mmol), trifenylfosfin (11 mg, 0,043 mmol), cesium fluorid (109 mg, 0,717 mmol) ble oppløst i 1,2-dimetoksyetan (3 ml), hvilket gir en oransje løsning. Reaksjonsblandingen ble avgasset ved bobling av nitrogen i 10 minutter. Palladium(II) acetat (4 mg, 0,018 mmol) ble tilsatt ved RT. Den resulterende reaksjon ble avgasset, bobling av N₂ og oppvarmet til 80°C i 18 timer.
 30 Reaksjonsblandingen ble konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Det rå ble rensset ved Biotage silikagel kromatografi (gradient 0% til 70% etylacetat i n-heksaner), hvilket gir tittelforbindelsen som en blanding av to regioisomerer (15 mg, 22%, 7:3),
 LCMS (Metode D): RT 1,524 min, M+1 = 492. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7,69-7,32 (7H, m), 6,81-6,76 (1 H, m), 4,93 (2H, s), 3,43 (3H, s), 2,58-2,48 (4H, m), 2,20-2,07

(1 H, m), 1,96- 1,81 (1 H, m), 1,46-1,20 (9H, br s).

² Dette ble en blanding av to regioisomerer (7:3 i forhold).

Trinn 2: 6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1-metyl-7-(tiofen-2-yl)-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

5

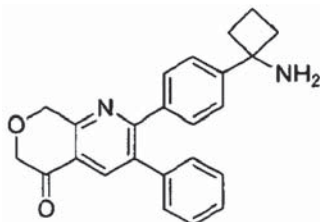
[0544] Tert-butyl (1-(4-(1-metyl-2-okso-7-(tiofen-2-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat (12 mg, 0,024 mmol) ble oppløst i diklormetan (1,5 ml). TFA (1 ml) ble tilsatt ved romtemperatur og reaksjonsblandingen ble omrørt i 30 sekunder. Løsningen ble umiddelbart konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble oppløst i dietyleter (~2 ml) og konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Dette ble gjentatt tre ganger. Residuet ble deretter oppslemmet i dietyleter (2 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Dette ble gjentatt tre ganger. Residuet ble deretter oppslemmet i n-heksaner (2 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Dette ble gjentatt tre ganger. Det gjenværende løsningsmiddel ble fjernet under redusert trykk og tørket, hvilket gir det ønskede produkt som et gråhvitt, fast stoff (14 mg, 78% utbytte). LCMS (Metode D): RT = 0,781 min, M+1 = 393. ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD δ 7,66 (1H, s), 7,53-7,49 (2H, dd), 7,48-7,44 (2H, dd), 7,42-7,39 (1H, dd), 7,01-7,97 (1H, dd), 6,97-6,95 (1H, dd), 4,97 (2H, s), 3,44 (3H, s), 2,84-2,74 (2H, m), 2,64-2,55 (2H, m), 2,31-2,21 (1H, m), 2,07-1,93 (1H, m).

20

Eksempel 127: 2-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-3-fenyl-6,8-dihydro-5H-pyrano[3,4-b]pyridin-5-on

25

[0545]



Trinn 1: tert-butyl (1-(4-(5-okso-3-fenyl-6,8-dihydro-5H-pyrano[3,4-b]pyridin-2-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat

30

[0546] I et 5 ml reaksjonsrør ble det tilsatt eddiksyre (5 ml) fulgt av (E)-tert-butyl 1-(4-(3-(dimetyl-amino)-2-fenylakryloyl)fenyl)cyklobutylkarbammat (750 mg, 1,783

mmol), 2H-pyran-3,5(4H,6H)-dion (305 mg, 2,68 mmol), ammoniumacetat (412 mg, 5,35 mmol) og molekylsikter (100 mg), hvilket gir en brun suspensjon.

Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 100°C under en nitrogen-atmosfære i 2 timer, fikk deretter avkjøles til romtemperatur og konsentrert under redusert trykk. Residuet

5 ble fordelt mellom vann (10 ml) og diklormetan (10 ml) og dekantert fra molekylsiktene. Lagene ble separert og den vandige fasen ekstrahert inn i diklormetan (2 x 10 ml). De samlede organiske faser ble vasket med mettet natriumbikarbonatløsning (2 x 10 ml), saltvann (10 ml), tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert til tørrhet under redusert trykk, hvilket gir et gult/brunt fast stoff. Dette ble rensert to
10 ganger ved Biotage kromatografi (cykloheksan:etylacetat, gradient eluering fra 93:7 til 60:40) og deretter preparativ HPLC (Metode F), hvilket gir det ønskede produkt som et hvitt, fast stoff (12 mg, 1,4% utbytte). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,29 (1H, s), 7,16-7,41 (9H, m), 5,05 (2H, s), 5,02 (1H, br s), 4,44 (2H, s), 2,21-2,66 (4H, br m), 2,01-2,16 (1H, m), 1,74-1,88 (1 H, m), 1,10-1,50 (9H, br m).

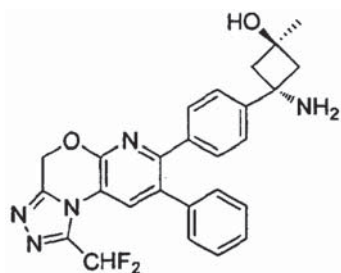
15 **Trinn 2: 2-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-3-fenyl-6,8-dihydro-5H-pyrano[3,4-b]pyridin-5-on**

[0547] tert-butyl (1-(4-(5-okso-3-fenyl-6,8-dihydro-5H-pyrano[3,4-b]pyridin-2-

20 yl)fenyl)cyclobutyl)karbammat (12 mg, 0,026 mmol) ble oppløst i TFA (1 ml) og omrørt i 30 sekunder. Løsningen ble umiddelbart konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble oppløst i dietyleter (~3 ml) og konsentrert til tørrhet under redusert trykk tre ganger. Residuet ble deretter oppslemmet i dietyleter (3 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Dette ble gjentatt tre ganger. Det
25 gjenværende løsningsmiddel ble fjernet ved frysetørking natten over, hvilket gir den ønskede forbindelsen som et gråhvitt, fast stoff (10 mg, 77% utbytte). ¹H-NMR (500 MHz, MeOD) δ 8,19 (1H, s), 7,41 (2H, d), 7,32 (2H, d), 7,20-7,24 (3H, m), 7,11-7,15 (2H, m), 4,94 (2H, s), 4,37 (2H, s), 2,59-2,68 (2H, m), 2,39-2,49 (2H, m), 2,06-2,16 (1H, m), 1,79-1,95 (1 H, m). LCMS (Metode D) RT = 0,86 min, M+H⁺ = 371,00.

30 **Eksempel 128: (1r,3r)-3-amino-3-(4-(1-(difluormetyl)-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)-1-metylcyclobutanol**

[0548]

**Trinn 1: 6-brom-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on**

5

[0549] En blanding av 6-brom-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on (0,26 g, 0,852 mmol) og Lawesson's Reagens (0,34 g, 0,852 mmol) i toluen (10 ml) ble oppvarmet ved 120 grad i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert til tørrhet og det ble tilsatt DCM (5 ml) og diisopropyleter (20 ml). Fellingen ble filtrert, hvilket gir produktet (0,18 g). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 12,9 (br, 1H), 7,35-7,55 (m, 5H), 7,32 (s, 1H), 5,16 (s, 2H).

10

Trinn 2: 7-brom-1-(difluormetyl)-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin

15

[0550] En blanding av 6-brom-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on (0,21 g, 0,654 mmol) og 2,2-difluoracetohydrazid (0,14 g, 1,3 mmol) i xylen (6 ml) ble oppvarmet ved 150 grad under mikrobølge i 60 min. Reaksjonsløsningen ble konsentrert og residuet ble fordelt mellom etylacetat (10 ml) og vann (10 ml). Den organiske fasen ble separert og den vandige fasen ble ekstrahert med etylacetat (10 ml). Den samlede organiske fase ble konsentrert og renses på kolonne (biotage 25 g) eluert med etylacetat/cykloheksan (0-60%), hvilket gir produktet (55 mg). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8,09 (s, 1H), 7,4-7,55 (m, 5H), 7,06 (t, 1H), 5,66 (s, 2H).

20

Trinn 3: 2-((1r,3r)-1-(4-(1-(difluormetyl)-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)-3-hydroksy-3-metylcyklobutyl)isoindolin-1,3-dion

25

[0551] En blanding av 7-brom-1-(difluormetyl)-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin (30 mg, 0,079 mmol), 2-((1r,3r)-3-hydroksy-3-metyl-1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)fenyl)cyclobutyl)isoindolin-1,3-dion (46 mg, 0,106 mmol) og natriumkarbonat (16,7721 mg, 0,158 mmol) i

30

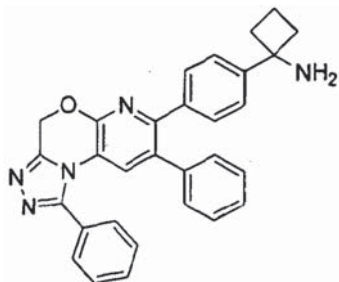
dioksan (Forhold: 4,00, Volum: 4 ml) og Vann (Forhold: 1,000, Volum: 1 ml), hvilket gir en gul suspensjon. Suspensjonen ble avgasset i 5 min. Pd(PPh₃)₄ (6,4614 mg, 7,91 µmol) ble tilsatt og blandingen ble oppvarmet under mikrobølge-betingelser ved 100grader i 20 min. Reaksjonsblandingen ble konsentrert til tørrhet. Residuet ble
 5 fordelt mellom etylacetat (15 ml) og vann (15 ml). Den organiske fasen ble separert. Den vandige fasen ble ekstrahert med etylacetat (2X15 ml). Den samlede organiske fase ble vasket med vann (2X30 ml), saltvann (25 ml) deretter konsentrert. Råproduktet ble rensset på kolonne (biotage 10 g) eluert med etylacetat/cykloheksan (0-50%), hvilket gir produktet (10 mg). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8,14 (s, 1H), 7,74
 10 (m, 2H), 7,69 (m, 2H), 7,54 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,27-7,31 (m, 3H), 7,05-7,19 (m, 3H), 5,61 (s, 2H), 3,35 (d, 2H), 3,09 (d, 2H), 1,4 (s, 3H).

Trinn 4: (1r,3r)-3-amino-3-(4-(1-(difluormetyl)-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)-1-metylcyklobutanol

15 **[0552]** En blanding av 2-((1r,3r)-1-(4-(1-(difluormetyl)-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)-3-hydroksy-3-metylcyklobutyl)isoindolin-1,3-dion (10 mg, 0,017 mmol) og HYDRAZINE (0,1 ml), 3,19 mmol) hydrat i etanol (3 ml) ble oppvarmet under mikrobølge bestråling ved 120
 20 °C i 30 min. Blandingen ble konsentrert til tørrhet. Residuet ble fordelt mellom etylacetat (10 ml) og vann (10 ml). Den organiske fasen ble separert. Den vandige fasen ble ekstrahert med etylacetat (2X10 ml). Den samlede organiske fase ble vasket med vann (2X15 ml), saltvann (15 ml) og konsentrert. Råproduktet ble rensset ved
 25 SCX-2 kolonne (2 g) eluert med ammoniakk i metanol (2M), hvilket gir produktet (3 mg). ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): 8,05 (s, 1H), 7,4 (t, 1H), 7,2-7,3 (m, 7H), 7,11-7,15 (m, 2H), 5,63 (s, 2H), 2,59 (d, 3H), 2,34 (d, 2H). 1,43 (s, 3H). LCMS (Metode D): R_T = 0,78 min, M+H⁺ = 476,0

Eksempel 129: 1-(4-(1,8-difenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutanamin

30

[0553]

Trinn 1: Tert-butyl (1-(4-(1,8-diphenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat

[0554] En suspensjon av tert-butyl (1-(4-(7-fenyl-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (100 mg, 0,205 mmol) og benzosyrehydrazid (84 mg, 0,615 mmol) i p-xylen (2 ml) ble oppvarmet til 150°C i 15 minutter under mikrobølge bestråling. Den resulterende reaksjonsblanding ble konsentrert til tørrhet under redusert trykk og renses ved Biotage silikagel kromatografi (gradient 0% til 20% etylacetat i n-heksan), hvilket gir tittelforbindelsen (46 mg, 40%). LCMS (Metode D): $R_T = 1,546$ min, $M+1 = 572$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 7,77- 7,69 (2H, m), 7,64-7,57 (2H, m), 7,56-7,50 (1H, t), 7,49-7,41 (2H, t), 7,34 -7,30 (2H, m), 7,28 (1H, s), 7,22- 7,14 (3H, m), 6,95- 6,90 (2H, dd), 5,65 (2H, s), 2,55-2,40 (3H, m), 2,15-2,01 (2H, m), 1,89-1,77 (1H, m), 1,46-1,24 (9H, bs).

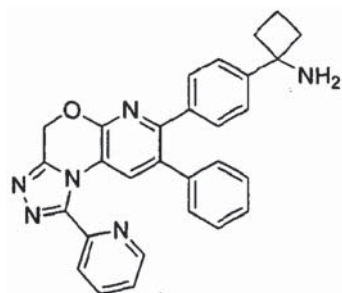
Trinn 2: 1-(4-(1,8-diphenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutanamin

[0555] Tert-butyl (1-(4-(1,8-diphenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (15 mg, 0,026 mmol) ble oppløst i diklormetan (1 ml); TFA (0,5 ml) ble tilsatt ved romtemperatur og den resulterende blandingen ble omrørt i 30 sekunder. Løsningen ble umiddelbart konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble oppløst i dietyleter (~2 ml) og konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Dette ble gjentatt tre ganger. Residuet ble deretter oppslemmet i dietyleter (2 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Dette ble gjentatt tre ganger. Residuet ble deretter oppslemmet i n-heksaner (2 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Dette ble gjentatt tre ganger. Det gjenværende løsningsmiddel ble fjernet under redusert trykk og tørket, hvilket gir det ønskede produkt som et gråhvitt, fast stoff (5

mg, 40% utbytte). LCMS (Metode D) RT = 0,846 min, M+1= 472. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7,91- 7,86 (2H, dd), 7,83- 7,76 (3H, m), 7,59- 7,54 (2H, d), 7,53- 7,48 (2H, d), 7,42 (1H, s), 7,37-7,28 (3H, m), 7,09- 7,03 (2H, dd), 5,86 (2H, s), 2,91-2,81 (2H, m), 2,74- 2,63 (2H, m), 2,40-2,29 (1H, m), 2,13- 2,02 (1H, m).

Eksempel 130: 1-(4-(8-fenyl-1-(pyridin-2-yl)-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutanamin

[0556]



Trinn 1: 2-Pikolynilhydrazid

[0557] Etyl 2-pikolinat (5 g, 33,1 mmol) og hydrazinmonohydrat (5,3 g, 165 mmol) i etanol (70 ml) ble oppvarmet til tilbakeløp i 15 time. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk og residuet ble behandlet med toluen til azeotrop hydrazin i overskudd.

[0558] Dette ble gjentatt tre ganger. Det rå residuet ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensning.

Trinn 2: Tert-butyl (1-(4-(8-fenyl-1-(pyridin-4-yl)-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat

[0559] En suspensjon av tert-butyl (1-(4-(7-fenyl-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat (100 mg, 0,205 mmol) og 2-pikolynilhydrazid (56,2 mg, 0,410 mmol) i p-xylen (1 ml) ble oppvarmet til 150°C i 15 minutter under mikrobølge bestråling. Den resulterende reaksjonsblanding ble konsentrert til tørrhet under redusert trykk og renses ved Biotage silikagel kromatografi (gradient 0% til 4% metanol i diklormetan), hvilket gir tittelforbindelsen (15 mg, 13%). LCMS (Metode A): R_T = 6,95 min, M+1= 573. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8,78-8,74 (1H, dd), 8,45 (1H, s), 8,27- 8,23 (1H, dd), 7,96-7,91 (1 H, dt),

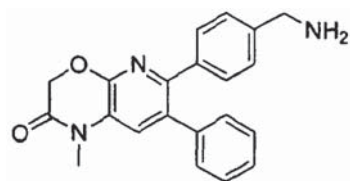
7,53-7,48 (1H, dd), 7,38-7,33 (2H, dd), 7,31- 7,27 (3H, m), 7,25- 7,23 (2H, m), 7,19- 7,13 (2H,dd), 5,63 (2H, s), 2,56-2,41 (4H, m), 2,14-2,01 (1H, m), 1,88-1,75 (1H, m), 1,46-1,21 (9H, bs).

Trinn 3: 1-(4-(8-fenyl-1-(pyridin-2-yl)-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutanamin

[0560] Tert-butyl (1-(4-(8-fenyl-1-(pyridin-2-yl)-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (15 mg, 0,026 mmol) ble oppløst i diklormetan (1 ml); TFA (0,5 ml) ble det tilsatt ved romtemperatur og den resulterende blandingen ble omrørt i 30 sekunder. Løsningen ble umiddelbart konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble oppløst i dietyleter (~2 ml) og konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Dette ble gjentatt tre ganger. Residuet ble deretter oppslemmet i dietyleter (2 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Dette ble gjentatt tre ganger. Residuet ble deretter oppslemmet i n-heksan (2 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Dette ble gjentatt tre ganger. Det gjenværende løsningsmiddel ble fjernet under redusert trykk. Det resulterende residuet ble rensset ved preparativ HPLC, hvilket gir det ønskede produkt som et hvitt, fast stoff (8 mg, 64% utbytte). LCMS (Metode D) RT = 0,825min, M+H⁺ = 474. ¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO): 8,79 (1H, d), 8,44 (1 H, bs), 8,13 (1 H, s), 8,11-8,05 (1 H, m), 7,62- 7,59 (1H, m), 7,41 (2H, s), 7,42-7,38 (2H, d), 7,25- 7,27 (3H, m), 7,10 (2H, m), 5,71 (2H, s), 2,60-2,51 (4H, m), 2,27-2,19 (1H, m), 1,88-1,76 (1H, m).

Eksempel 131: 6-(4-(aminometyl)fenyl)-1-metyl-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

[0561]



Trinn 1: tert-butyl 4-(1-metyl-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)benzylkarbamat

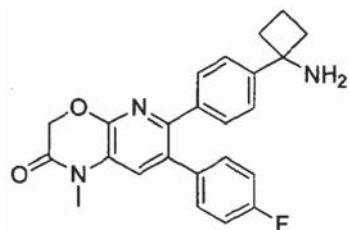
[0562] I et 15 ml reaksjonsrør ble det tilsatt 6-brom-1-metyl-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on (40 mg, 0,125 mmol) og tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-

1,3,2-dioksaborolan-2-yl)benzylkarbamat (50 mg, 0,150 mmol) i 1,4-dioksan (2 ml), fulgt av en løsning av natriumkarbonat (40 mg, 0,3 mmol) i vann (0,5 ml), hvilket gir en hvit suspensjon. Dette ble avgasset ved bobling av nitrogen i 10 minutter, fulgt av tilsetning av [1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen]diklorpalladium(II) diklormetan addukt (9 mg, 0,013 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 80°C natten over. Reaksjonsblandingen fikk avkjøles til romtemperatur, fortynnet med saltvann (4 ml) og ekstrahert med etylacetat (3 x 4 ml). De samlede organiske faser ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble rensert ved Biotage kromatografi (cykloheksan:etylacetat, gradient eluering fra 90:10 til 20:80), hvilket gir det ønskede produkt som et hvitt, fast stoff (40 mg, 72% utbytte). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,27-7,32 (5H, m), 7,25 (1 H, s), 7,16-7,20 (2H, m), 7,10 (2H, d), 4,89 (2H, s), 4,81 (1H, br s), 4,26 (2H, br s), 3,39 (3H, s), 1,23 (9H, br s). LCMS (Metode D): RT = 1,40 min, M+H⁺ = 446,20.

Trinn 2: 6-(4-(aminometyl)fenyl)-1-metyl-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

[0563] *tert*-butyl 4-(1-metyl-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)benzylkarbamat (40 mg, 0,090 mmol) ble oppløst i TFA (2 ml) og omrørt i 30 sekunder. Løsningen ble umiddelbart konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble oppløst i dietyleter (~2 ml) og konsentrert til tørrhet under redusert trykk tre ganger. Residuet ble deretter oppslemmet i dietyleter (2 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Dette ble gjentatt tre ganger. Det gjenværende løsningsmiddel ble fjernet ved frysetørking natten over, hvilket gir den ønskede forbindelsen som et hvitt, fast stoff (35 mg, 85% utbytte). ¹H-NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,54 (1H, s), 7,36 (2H, d), 7,31 (2H, d), 7,25-7,29 (3H, m), 7,18-7,23 (2H, m), 4,95 (2H, s), 4,07 (2H, s), 3,41 (3H, s). LCMS (Metode D): RT = 0,69 min, M+H⁺ = 346,20.

Eksempel 132: 6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-7-(4-fluorfenyl)-1-metyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

[0564]

Trinn 1: tert-butyl 1-(4-(7-(4-fluorfenyl)-1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutylkarbamat

[0565] I et forseglet rør ble det tilsatt tert-butyl 1-(4-(7-brom-1-metyl-2-okso-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutylkarbamat (82 mg, 0,168 mmol), 4-fluorfenylboronsyre (35,2 mg, 0,252 mmol), trifenyfosfin (13,21 mg, 0,05 mmol) og cesium fluorid (128 mg, 0,84 mmol) i 1,2-dimetoksyetan (2 ml).

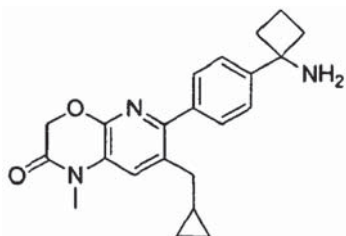
Reaksjonsblandingen ble avgasset ved bobling av nitrogen i 10min og palladiumacetat (5,65 mg, 0,025 mmol) ble tilsatt og blandingen ble oppvarmet ved 80°C natten over. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og residuet ble fortynnet med etylacetat og suspensjonen ble ført gjennom silica. Filtreringen ble konsentrert og til residuet ble det tilsatt metanol (2,5 ml) for å danne en suspensjon. Det faste stoffet ble filtrert og tørket, hvilket gir tert-butyl 1-(4-(7-(4-fluorfenyl)-1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutylkarbamat (19 mg). LCMS (Metode D): $R_T = 1,54$ min, $M+H^+ = 504$.

Trinn 2: 6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-7-(4-fluorfenyl)-1-metyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

[0566] TRIFLUOREDDIKSYRE (0,5 ml, 6,49 mmol) ble satt til tert-butyl (1-(4-(7-(4-fluorfenyl)-1-metyl-2-okso-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (16 mg, 0,032 mmol) i en RBF (5 ml). Den resulterende løsningen ble omrørt i 60 sekunder deretter konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble suspendert i dietyleter (1 ml) og konsentrert til tørrhet tre ganger, hvilket gir trifluoreddiksyresalt av produktet (7 mg). LCMS (Metode D): $R_T = 0,78$ min, $M+H^+ = 404$. 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) 7,44 (s, 1H), 7,29 (m, 4H), 7,12-7,15 (m, 2H), 6,91-6,95 (m, 2H), 4,85 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,62-2,69 (m, 2H), 2,43-2,49 (m, 2H), 2,10-2,15 (m, 1H), 1,80-1,86 (m, 1H).

Eksempel 133: 6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-7-(cyklopropylmetyl)-1-metyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

5 **[0567]**



Trinn 1: Tert-butyl(1-(4-(7-allyl-1-metyl-2-okso-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat

10

[0568] Tert-butyl (1-(4-(7-brom-1-metyl-2-okso-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat (100 mg, 0,205 mmol) og allyl-tributyl stannan ble oppløst i vannfri dimetylformamid (1 ml), hvilket gir en hvitt løsning. Reaksjonsblandingen ble avgasset ved bobling av nitrogen i 30 minutter.

15

[0569] Bis(trifenylfosfin)palladium(II) diklorid (15 mg, 0,020 mmol) ble tilsatt ved romtemperatur. Den resulterende reaksjon ble avgasset og oppvarmet til 80°C i 2 timer.

20

Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat (3 ml), vasket med vann (5 ml) og saltvann (5 ml); den organiske fasen ble konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Det rå ble rensed ved Biotage silikagel kromatografi (gradient 0% til 20% etylacetat i n-heksaner), hvilket gir tittelforbindelsen (52 mg, 56%). LCMS (Metode A) RT 6,83 min, M+1=450. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7,57-7,40 (4H, m), 7,15 (1H, s), 6,04-5,88 (1H, m), 5,20-5,13 (1H, m), 5,11-4,99 (2H, m), 4,85 (2H, s), 3,52-3,41 (1H, dd), 3,37 (3H, s), 2,67-2,41 (4H, m), 2,15-2,04 (1H, m), 1,90-1,80 (1H, m), 1,47-1,31 (9H, brs).

25

Trinn 2: Tert-butyl (1-(4-(7-(cyklopropylmetyl)-1-metyl-2-okso-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat

30

[0570] I en 50 ml 3 halset rundbunnet kolbe ble tert-butyl (1-(4-(7-allyl-1-metyl-2-okso-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat (52 mg, 0,116 mmol), palladiumacetat (32 mg, 0,180 mmol) i dietyleter (5 ml) tilsatt,

hvilket gir en gul løsning ved romtemperatur under en nitrogen-atmosfære.

Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 0°C og trimetylsilyldiazometan (2 ml) ble tilsatt via en plastsprøyte. Reaksjonsblandingen fikk stå med omrøring ved 0°C i 10 minutter og oppvarmet opptil romtemperatur natten over.

5

[0571] Reaksjonen ble stanset med vandig eddiksyre (3 ml).

[0572] Reaksjonen ble deretter fortynnet med etylacetat (5 ml) og konsentrert under redusert trykk.

10

[0573] Det rå residuet ble oppløst i etylacetat (10 ml) og filtrert gjennom celite. Filtratet ble konsentrert under redusert trykk. Det rå residuet ble rensset ved preparatorisk HPLC (Metode E).

15

[0574] Fraksjoner inneholdende produkt ble samlet og konsentrert under redusert trykk, hvilket gir tittelforbindelsen (3 mg, 5%). LCMS (Metode D) RT 1,561 min, M+1= 464.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7,58-7,39 (4H, m), 7,36 (1H, s), 4,85 (2H, s), 3,41 (3H, s), 2,64-2,60 (2H, m), 2,59-2,52 (4H, m), 2,15-2,04 (1H, m), 1,91- 1,84 (2H, m), 1,46-1,35 (9H, br s), 1,33-1,27 (1H, m), 0,95-0,84 (2H, m), 0,17-0,10 (1H, m).

20

Trinn 3: 6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-7-(cyklopropylmetyl)-1-metyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

25

[0575] Tert-butyl (1-(4-(7-(cyklopropylmetyl)-1-metyl-2-okso-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (0,5 mg, 1,79 µmol) ble oppløst i diklormetan (1 ml). TFA (0,5 ml) ble tilsatt ved romtemperatur og reaksjonsblandingen ble omrørt i 30 sekunder. Løsningen ble umiddelbart konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble oppløst i dietyleter (~1 ml) og

30

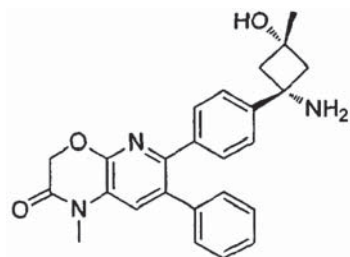
konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Dette ble gjentatt tre ganger. Residuet ble deretter oppslemmet i dietyleter (1 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Dette ble gjentatt to ganger. Residuet ble deretter oppslemmet i n-heksan (1 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Dette ble gjentatt to ganger. Residuet av gjenværende løsningsmiddel ble tørket, hvilket gir det ønskede produkt som et gråhvitt, fast stoff som tittelforbindelsen (0,3 mg, 77% utbytte). LCMS (Metode D) RT = 0,77 min, M+1= 364. ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7,66-7,50 (4H, m), 7,47 (1H, s), 4,48 (2H, s),

35

4,15-4,09 (2H,m), 3,06 (3H, s), 2,75-2,65 (2H, m), 2,51-2,42 (2H, m), 2,28-2,20 (1H, m), 1,97-1,90 (1H, m), 1,76-1,71 (1H, m), 1,66-1,55 (2H, m), 1,38-1,31 (2H, m).

Eksempel 134: 6-(4-((1s,3s)-1-amino-3-hydroksy-3-metylcyklobutyl)fenyl)-1-metyl-7-fenyl-1H-pyridor[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

[0576]



Trinn 1: 2-((1s,3s)-3-hydroksy-3-metyl-1-(4-(1-metyl-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)isoindolin-1,3-dion

[0577] I et 15 ml reaksjonsrør ble det tilsatt 6-brom-1-metyl-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on (50 mg, 0,157 mmol), 2-((1s,3s)-3-hydroksy-3-metyl-1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)fenyl)cyklobutyl)isoindolin-1,3-dion (56,6 mg, 0,131 mmol) og cesiumkarbonat (213 mg, 0,652 mmol) i en blanding av 1,4-dioksan (2 ml) og vann (667µl), hvilket gir en fargeløs løsning. Dette ble avgasset ved bobling av nitrogen i 15 minutter, fulgt av tilsetning av PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ addukt og avgassing i ytterligere 15 minutter. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 50°C under en nitrogen-atmosfære i 1,5 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og vann ble tilsatt (7 ml). Den resulterende blandingen ble ekstrahert med etylacetat (10 ml x 3). De samlede organiske lag ble tørket over vannfri Na₂SO₄, filtrert og konsentrert under redusert trykk. Det rå ble rensert ved Biotage silikagel kromatografi (gradient 0% til 30% etylacetat i n-heksaner), hvilket gir tittelforbindelsen (35 mg, 50%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7,75-7,70 (2H, m), 7,66-7,63 (2H, m), 7,58-7,54 (2H, m), 7,32-7,29 (2H + 1H, m), 7,25-7,21 (2H + 1H, m), 7,18-7,14 (2H, m), 4,90 (2H, s), 3,37 (3H, s), 3,34-3,25 (2H, m), 3,10-3,01 (2H, m), 1,09 (3H, s). LCMS (Metode D) RT 1,252 min, M+1= 546.

Trinn 2: 6-(4-((1s,3s)-1-amino-3-hydroksy-3-metylcyklobutyl)fenyl)-1-metyl-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

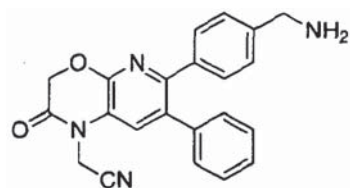
[0578] I et 10 ml mikrobølge medisinglass ble 2-((1s,3s)-3-hydroksy-3-metyl-1-(4-(1-metyl-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)isoindolin-1,3-dion (35 mg, 0,064 mmol) og hydrazinmonohydrat (0,040 ml, 1,2 mmol) i etanol (1,5 ml) og 1,4-dioksan (0,5 ml) tilsatt, hvilket gir en gul løsning. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 120°C i 1 time under mikrobølge betingelser.

[0579] Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og filtrert for å fjerne det faste stoffet. Dette ble vasket grundig med etanol. Filtratene ble samlet og konsentrert under redusert trykk.

[0580] Det rå residuet (20 mg) ble oppløst i 1 ml av en løsning av metanol: diklormetan (1:1) og satt til en scx-2 catch-og-frigjøring patron (5 g). Etter binding i 15 minutter, ble kolonnen vasket med metanol (4 x 2 ml) og deretter ble produktet eluert med 2M ammoniakk i metanol (4x 2 ml). De samlede produktfraksjoner ble konsentrert til tørrhet under redusert trykk, hvilket gir et gråhvitt, fast stoff (15 mg). Dette ble gjenoppløst i metanol/vann (2 ml, 1:3) og frysetørket natten over, hvilket gir tittelforbindelsen (13 mg, 50%). ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7,54(1 H, s), 7,39-7,18 (4H, m), 4,95 (2H, s), 3,43 (3H, s), 2,76-2,68 (2H, m), 2,46-2,33 (2H, m), 1,14 (3H, s). LCMS (Metode D) RT = 0,747 min, M+1= 416.

Eksempel 135: 2-(6-(4-(aminometyl)fenyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-1-yl)acetonitril

[0581]



Trinn 1: tert-butyl 4-(2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido-[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)benzylkarbamat

[0582] Til et reaksjonsrør ble det tilsatt 6-brom-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on (0,19 g, 0,623 mmol) og tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)benzylkarbamat (0,25 g, 0,750 mmol) i 1,4-dioksan (10 ml),

fulgt av en løsning av natriumkarbonat (0,198 g, 1,868 mmol) i vann (2,5 ml), hvilket gir en suspensjon. Dette ble avgasset fulgt av tilsetning av $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ addukt (0,051 g, 0,062 mmol). Den resulterende blandingen ble oppvarmet ved 80°C i 20 timer.

- 5 Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og fortynnet med mettet natriumbikarbonat-løsning (30 ml) og ekstrahert med etylacetat (20 mlX3). Den samlede organiske fase ble vasket med vann, saltvann og konsentrert, hvilket gir produktet (0,21 g) anvendt for neste trinn uten ytterligere rensning. LCMS (Metode D): $R_T = 1,25$ min, $M+H^+ = 433,2$.

10 **Trinn 2: tert-butyl 4-(1-(cyanometyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)benzylkarbamate**

- [0583]** En blanding av tert-butyl 4-(2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)benzylkarbamate (70 mg, 0,162 mmol), 2-bromacetonitril (58,4 mg, 0,487 mmol) og kaliumkarbonat (67,3 mg, 0,487 mmol) i DMF (2 ml) ble omrørt ved 40 °C i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt og fortynnet med vann (10 ml) og ekstrahert med DCM (8 mlX3). Den samlede organiske fase ble konsentrert og residuet ble rensset på kolonne (biotage, 10 g) eluert med Etylacetat/cykloheksan 0-20 30%, hvilket gir produktet 12 mg. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 7,29 (s, 1H), 7,19-7,26 (m, 5H), 7,13 (m, 2H), 7,05 (d, 2H), 4,88 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 4,73 (br, 1 H), 4,21 (d, 2H), 1,38 (br, 9H). LCMS (Metode D): $R_T = 1,35$ min, $M+H^+ = 472,2$.

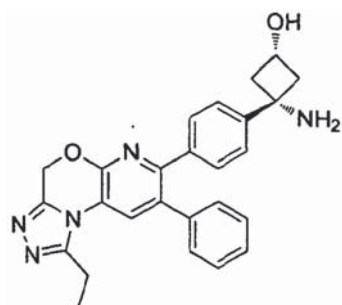
Trinn 3: 2-(6-(4-(aminometyl)fenyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-1-yl)acetonitril

25

- [0584]** Til en rundbunnet kolbe inneholdende tert-butyl 4-(1-(cyanometyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)benzylkarbamate (12 mg, 0,026 mmol) ble det tilsatt TFA (0,5 ml, 6,49 mmol). Den resulterende løsningen ble omrørt i 60 sekunder og deretter konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble oppløst i dietyleter (1 ml) og konsentrert til tørrhet tre ganger, hvilket gir trifluoreddiksyresalt av produktet (9,5 mg). ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) 7,58 (s, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,19-7,23 (m, 5H), 7,13 (m, 2H), 5,03 (s, 2H), 4,93 (s, 2H), 3,98 (s, 2H). LCMS (Metode D): $R_T = 0,65$ min, $M+H^+ = 372,2$.

35 **Eksempel 136: (1s,3s)-3-amino-3-(4-(1-etyl-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutanol**

[0585]

**Trinn 1: 6-brom-7-pheyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-tion**

5

[0586] I en 500 ml rundbunnet kolbe ble 6-brom-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on (2 g, 6,55 mmol) og Lawesson's reagens (2,65 g, 6,55 mmol) i toluen (150 ml) tilsatt, hvilket gir en oransje suspensjon.

10

[0587] Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til tilbakeløp i 2 timer.

[0588] Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og toluen ble fjernet under redusert trykk.

15

[0589] Det rå residuet ble deretter oppløst i minimum mengde av diklormetan. Diisopropyleter ble tilsatt og et presipitat utviklet. Den ble filtrert og tørket inntil konstant vekt, hvilket gir tittelforbindelsen (1,5 g, 71%). Den ble anvendt for neste trinn uten ytterligere rensning.

20 LCMS (Metode D): RT 1,274 min, M+1= 323.

Trinn 2: (E)-6-brom-2-hydrazono-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin

25 **[0590]** I et 15 ml medisinglass ble 6-brom-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-tion (100 mg, 0,311 mmol) og hydrazinmonohydrat (0,049 ml, 1,557 mmol) i tetrahydrofuran (5 ml) tilsatt, hvilket gir en brun løsning. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk og det rå residuet ble oppslemmet i dietyleter. Supernatant

30 løsningsmiddel ble fjernet og brunt fast stoff ble tørket inntil konstant vekt, hvilket gir tittelforbindelsen (90 mg, 90%). Den ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensning. LCMS (Metode D): RT 0,770 min, M+1= 321.

Trinn 3: 7-brom-1-etyl-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin

5 **[0591]** I et 10 ml mikrobølge medisinglass ble (E)-6-brom-2-hydrazono-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin (90 mg, 0,282 mmol) i 1,1,1-trietoksypropan, hvilket gir en gul suspensjon. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 120°C i 20 minutter. Det rå residuet ble konsentrert under redusert trykk og rensset ved Biotage silikagel kromatografi (gradient 100% til 100% n-heksan i etylacetat), hvilket gir
10 tittelforbindelsen (41 mg, 40%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7,73 (1H, s), 7,54-7,48 (3H, m), 7,45- 7,41 (2H, m), 5,56 (2H, s), 3,10-3,00 (2H, q), 1,53-1,48 (3H, t). LCMS (Metode D) RT 1,117 min, M+1= 358.

Trinn 4: Tert-butyl ((1s,3s)-1-(4-(1-etyl-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)-3-hydroksycyklobutyl)karbamat

15 **[0592]** I et 15 ml reaksjonsrør ble 7-brom-1-etyl-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin (40 mg, 0,112 mmol), tert-butyl ((1s,3s)-3-hydroksy-1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (36,3 mg, 0,093 mmol) og cesiumkarbonat (152 mg, 0,467 mmol) i 1,4-dioksan (1,8 ml) og vann (0,6 ml) tilsatt, hvilket gir en oransje suspensjon. Reaksjonen ble avgasset ved bobling av nitrogen i 15 minutter.
20 PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ addukt (15,24 mg, 0,019 mmol) ble tilsatt og reaksjonsblandingen avgasset ved bobling av nitrogen i ytterligere 15 minutter. Reaksjonsblandingen ble
25 oppvarmet til 50°C i 1 time.

[0593] Reaksjonsblandingen fikk avkjøles til romtemperatur og vann ble tilsatt (7 ml). Reaksjonsblandingen ble ekstrahert ved anvendelse av etylacetat (10 ml x 3). De
30 samlede organiske lag ble konsentrert under redusert trykk.

[0594] Det rå ble rensset ved Biotage silikagel kromatografi (gradient 0% til 5% metanol i diklormetan), hvilket gir tittelforbindelsen (27 mg, 53%). LCMS (Metode D) RT 1,091 min, M+1= 530. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7,82 (1H, s), 7,39-,7,32 (5H, m), 7,25-7,19 (4H, m), 5,57 (2H, s), 3,53-3,46 (2H, d), 3,18-3,09 (2H, q), 3,08-2,96 (2H, bs), 2,19 (1H, s), 1,82-1,75 (3H, t), 1,59-1,53 (9H, bs)
35

Trinn 5: (1s,3s)-3-amino-3-(4-(1-etyl-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutanol

5 **[0595]** Tert-butyl ((1s,3s)-1-(4-(1-etyl-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)-3-hydroksycyklobutyl)karbamat (34 mg, 0,063 mmol) ble oppløst i diklormetan (1 ml). TFA (1 ml) ble tilsatt ved romtemperatur og reaksjonsblandingen ble omrørt i 30 sekunder. Løsningen ble umiddelbart konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble oppløst i dietyleter (~1 ml) og

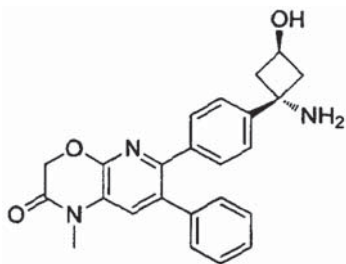
10 konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Dette ble gjentatt tre ganger. Residuet ble deretter oppslemmet i dietyleter (1 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Dette ble gjentatt to ganger. Residuet ble deretter oppslemmet i n-heksan (1 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Dette ble gjentatt to ganger. Det gjenværende løsningsmiddel ble fjernet

15 under redusert trykk og residuet ble tørket inntil konstant vekt. Den ble ytterligere rensed ved preparatorisk HPLC, hvilket gir det ønskede produkt som et gråhvitt, fast stoff (7 mg, 25% utbytte). LCMS (Metode D) RT = 0,658 min, M+1= 440. ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7,95 (1H, s), 7,31-7,13 (8H, m), 5,52 (2H, s), 3,84-3,76 (1H, m), 3,17-3,10 (2H, q), 2,75-2,65 (2H, m), 2,86-2,77 (2H, m), 2,13-2,02 (1H, m),

20 1,43-1,38 (3H, t).

Eksempel 137: 6-(4-((1r,3r)-1-amino-3-hydroksycyklobutyl)fenyl)-1-metyl-7-pheyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

25 **[0596]**



Trinn 1: 1-(4-bromfenyl)-3,3-dimetoksyklobutankarbonitril

30 **[0597]** En suspensjon av natriumhydrid (2 g, 50,0 mmol) i DMF (20 ml) ble avkjølt til 0 grad før 2-(4-bromfenyl)acetonitril (4 g, 20,40 mmol) ble langsomt tilsatt. Suspensjonen ble omrørt ved 0 grad i ytterligere 10min før 1,3-dibrom-2,2-dimetoksypropan (2,62 g, 10,00 mmol) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt

ved 60°C i 20 timer før avkjølt til romtemperatur, hellet i vann (75 ml) og ekstrahert med etylacetat (2X50 ml). Den samlede organiske fase ble vasket med vann (75 ml), saltvann (50 ml) og konsentrert. Råproduktet ble rensset på kolonne (100 g, biotage) eluert med etylacetat/cykloheksan (0-10%), hvilket gir produktet 1,7 g (59% utbytte). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 7,46 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 3,03 (d, 2H), 2,62 (d, 2H).

Trinn 2: 1-(4-bromfenyl)-3,3-dimetoksyklobutankarboksamid

[0598] Hydrogenperoksid (2,05 ml, 20,07 mmol) ble tilsatt over 2 timer til en omrørt blanding av 1-(4-bromfenyl)-3,3-dimetoksyklobutankarbonitril (3,18 g, 10,74 mmol) og Kaliumkarbonat (0,297 g, 2,15 mmol) i DMSO (11 ml) ved 40 grad under en nitrogen-atmosfære. Etter tilsetningen, ble reaksjonsblandingen oppvarmet til 80 grad i 3 timer. Reaksjonsblandingen fikk avkjøles ned til romtemperatur og vann (30 ml) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble ekstrahert med etylacetat (3 X 20 ml). Den samlede organiske fase ble vasket med vann (2 x 30 ml), saltvann (30 ml), konsentrert, hvilket gir lysegul olje (3,3 g). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7,40 (d, 2H), 7,11 (d; 2H), 5,89 (br, 1 H), 5,58 (br, 1H), 3,12 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 2,97 (d, 2H), 2,52 (d, 2H).

Trinn 3 1-(4-bromfenyl)-3,3-dimetoksyklobutanamin

[0599] Til en løsning av 1-(4-bromfenyl)-3,3-dimetoksyklobutankarboksamid (2,3 g, 7,32 mmol) i acetonitril (9 ml) og Vann (9,00 ml) ble det tilsatt fenyljod bis(trifluoracetat) (4,73 g, 11,00 mmol) og den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble langsomt hellet i natriumbicarnat mettet løsning (~45 ml) og ekstrahert med etylacetat (3X30 ml). Den samlede organiske fase ble vasket med vann, saltvann og konsentrert, hvilket gir råprodukt (3,4 g). Råproduktet ble rensset på kolonne (biotage, 50 g) eluert med 0-5% DCM/Metanol (blanding av 500 ml metanol og 60 ml 2M NH₄OH i metanol), hvilket gir produktet 1-(4-bromfenyl)-3,3-dimetoksyklobutanamin (1,06 g), ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7,48 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 3,27 (d, 3H), 3,17 (d, 3H), 2,66 (d, 2H), 2,44 (d, 2H).

Trinn 4: 2-(1-(4-bromfenyl)3,3-dimetoksyklobutyl)isoindolin-1,3-dion

[0600] En blanding av 1-(4-bromfenyl)-3,3-dimetoksyklobutanamin (0,66 g, 2,306

mmol), etyl 1,3-dioksoisindolin-2-karboksylat (0,56 g, 2,55 mmol) og trietylamin (1,3 ml, 9,33 mmol) i CHCl₃ (15 ml) ble oppvarmet ved 70 °C i 16 timer.

Reaksjonsblandingen ble konsentrert til så tørr som mulig. Metanol (~5 ml) ble tilsatt. Løsningen ble konsentrert til tørrhet. Metanol (~5 ml) ble igjen tilsatt og det resulterte fast stoff ble oppsamlet ved filtrering, hvilket gir produktet som et hvitt, fast stoff (0,39 g). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7,70 (dd, 2H), 7,60 (dd, 2H), 7,44 (dd, 2H), 7,37 (dd, 2H), 3,18 (m, 4H), 3,10 (s, 3H), 3,02 (s, 3H).

Trinn 5: 2-(1-(4-bromfenyl)-3-okso-cyklobutyl)isindolin-1,3-dion

[0601] En løsning av 2-(1-(4-bromfenyl)-3,3-dimetoksy-cyklobutyl)isindolin-1,3-dion (0,3 g, 0,72 mmol) i Aceton (30 ml) ble tilsatt 6M HCl (3 ml) og den resulterende løsningen ble omrørt ved 50 °C i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert, hvilket gir produktet 0,26 g.). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7,76 (dd, 2H), 7,67 (dd, 2H), 7,41 (m, 4H), 4,21 (m, 2H), 3,87 (m, 2H).

Trinn 6: 2-((1r,3r)-1-(4-bromfenyl)-3-hydroxy-cyklobutyl)isindolin-1,3-dion

[0602] En løsning av 2-(1-(4-bromfenyl)-3-okso-cyklobutyl)isindolin-1,3-dion (194 mg, 0,524 mmol) i THF (5 ml) ble tilsatt L-Selectrid (0,524 ml, 0,524 mmol) (1M THF løsning) ved -78 °C, hvilket gir en gul løsning og omrørt ved -78 °C i 1 time.

Reaksjonsblandingen ble behandlet med mettet natriumbikarbonat-løsning ved -78 °C og ekstrahert med etylacetat (3X10ml). Den samlede organiske fase ble konsentrert og renses på kolonne (biotage 25 g), hvilket gir produktet (99 mg). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7,76-7,79 (m, 2H), 7,67-7,71 (m, 2H), 7,42-7,50 (m, 4H), 4,5-4,6 (m, 1H), 3,73-3,84 (m, 2H), 2,76-2,83 (m, 2H).

Trinn 7: 2-((1r,3r)-3-hydroxy-1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)fenyl)cyklobutyl)isindolin-1,3-dion

[0603] En blanding av 2-((1r,3r)-1-(4-bromfenyl)-3-hydroxy-cyklobutyl)isindolin-1,3-dion (99 mg, 0,266 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-oktametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioksaborolan) (67,5 mg, 0,266 mmol) og kaliumacetat (131 mg, 1,330 mmol) i Dioksan (10 ml) ble evakuert og spylt med nitrogen tre ganger. Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (21,72 mg, 0,027 mmol) ble tilsatt og den resulterende blandingen ble evakuert og spylt med nitrogen 3 ganger. Blandingen ble deretter oppvarmet ved 90 °C i 22 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og residuet ble renses ved kromatografi (biotage

25 g) eluert med etylacetat/cykloheksan 0-70%, hvilket gir produktet (45 mg). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7,73-7,78 (m, 4H), 7,65 (m, 2H), 7,57-7,59 (m, 2H), 4,45-4,55 (m, 1H), 3,81-3,85 (m, 2H), 2,79-2,82 (m, 2H), 1,30 (s, 12H).

Trinn 8: 2-((1r,3r)-3-hydroksy-1-(4-(1-metyl-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)isoindolin-1,3-dion

[0604] En blanding av 6-brom-1-metyl-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on (45 mg, 0,141 mmol), 2-((1r,3r)-3-hydroksy-1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)fenyl)cyklobutyl)isoindolin-1,3-dion (49,3 mg, 0,117 mmol) og cesiumkarbonat (191 mg, 0,587 mmol) i Dioksan (3 ml) og Vann (1 ml) ble avgasset. Deretter ble PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (19,19 mg, 0,023 mmol) tilsatt. Reaksjonsblandingen ble avgasset igjen og oppvarmet ved 50 °C under omrøring i 16 timer.

[0605] Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og fortynnet med vann (15 ml) og ekstrahert med etylacetat (3X15 ml). Den samlede organiske fase ble vasket med vann, tørket over natriumsulfat og konsentrert, hvilket gir råprodukt som ble rensset på kolonnekromatografi (biotage 10 g) eluert med etylacetat/cykloheksan 0-80%, hvilket gir produktet (26 mg). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7,74-7,76 (m, 2H), 7,66-7,68 (m, 2H), 7,40-7,42 (m, 2H), 7,23-7,30 (m, 6H), 7,17-7,19 (m, 2H), 4,87 (s, 2H), 4,45-4,55 (m, 1H), 3,79-3,82 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,74-2,78 (m, 2H), LCMS (Metode D): R_T = 1,22 min, M+H⁺ = 533,0.

Trinn 9: 6-(4-((1r,3r)-1-amino-3-hydroksycyklobutyl)fenyl)-1-metyl-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

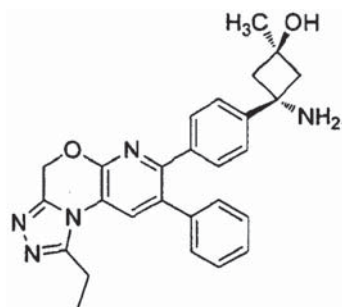
[0606] En blanding av 2-((1r,3r)-3-hydroksy-1-(4-(1-metyl-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)isoindolin-1,3-dion (26 mg, 0,049 mmol) i Dioksan (1 ml) og MeOH (1,0 ml) ble tilsatt hydrazin (0,25 ml, 7,97 mmol) monohydrat. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 120 °C i 30 min under mikrobølge betingelse. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med mettet bikarbonat-løsning (10 ml) og ekstrahert med DCM (3X10 ml). Den samlede organiske fase ble vasket med vann, saltvann og tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert, hvilket gir råprodukt som ble rensset ved prepHPLC (metode F), hvilket gir produktet (5 mg). ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): 7,44 (s, 1H), 7,28-7,29 (m, 2H), 7,18-7,20 (m, 5H), 7,11-7,13 (m, 2H), 4,85 (s, 2H), 4,52-4,54 (m, 1H), 3,32 (s, 3H),

32,83-2,87 (m, 2H), 2,46-2,51 (m, 2H), LCMS (Metode D): $R_T = 0,67$ min, $M+H^+ = 403,2$.

Eksempel 138: (1r,3r)-3-amino-3-(4-(1-etyl-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)-1-metylcyklobutanol

5

[0607]



Trinn 1: 2-((1r,3r)-1-(4-(1-etyl-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)-3-hydroksy-3-metylcyklobutyl)isoindolin-1,3-dion

10

[0608] I et 15 ml reaksjonsrør ble 7-brom-1-etyl-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin (62 mg, 0,174 mmol), 2-((1r,3r)-3-hydroksy-3-metyl-1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)fenyl)cyklobutyl)isoindolin-1,3-dion (62,7 mg, 0,145 mmol) og cesiumkarbonat (236 mg, 0,723 mmol) i 1,4-dioksan (2,5 ml) tilsatt, hvilket gir en gul løsning. Reaksjonsblandingen ble avgasset ved bobling av nitrogen i 15 minutter, følgende ved tilsetning av $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ addukt. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 50°C i 1 time.

20

[0609] Reaksjonsblandingen fikk avkjøles til romtemperatur og vann ble tilsatt (7 ml). Reaksjonsblandingen ble ekstrahert ved anvendelse av etylacetat (10 ml x 3). De samlede organiske lag ble konsentrert under redusert trykk.

[0610] Det rå ble rensert ved Biotage silikagel kromatografi (gradient 0% til 100% etylacetat i n-heksaner, deretter 0% til 3% metanol i diklormetan), hvilket gir tittelforbindelsen (65 mg, 77%). LCMS (Metode D) RT 1,212 min, $M+1 = 584$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 7,79 (1H, s), 7,77- 7,72 (2H, m), 7,71-7,64 (2H, m), 7,58- 7,51 (2H, m), 7,38- 7,28 (5H, m), 7,22 7,16 (1H, m), 5,54 (2H, s), 3,39-3,29 (2H, m), 3,16-3,06 (2H + 2H, m), 1,52-1,50 (3H, t), 1,42 (3H, s).

30

Trinn 2: (1r,3r)-3-amino-3-(4-(1-etyl-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)-1-metylcyklobutanol

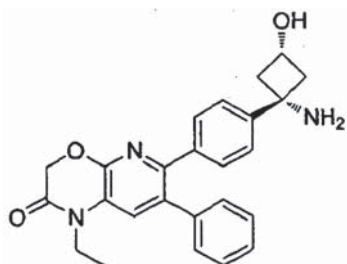
[0611] I et 10 ml mikrobølge medisinglass ble 2-((1*r*,3*r*)-1-(4-(1-etyl-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-*b*][1,2,4]triazolo[4,3-*d*][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)-3-hydroksy-3-metylcyklobutyl)isoindolin-1,3-dion (30 mg, 0,051 mmol) og hydrazinmonohydrat (0,016 ml, 0,514 mmol) i 1,4-dioksan (1,5 ml) og etanol (0,5 ml) tilsatt, hvilket gir en gul løsning. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 140°C i 3 timer under mikrobølge betingelser.

[0612] Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og filtrert for å fjerne det faste stoffet, som ble dannet under reaksjonen. Dette ble vasket grundig med etanol. Filtratet ble samlet og konsentrert under redusert trykk.

[0613] Det rå residuet (20 mg) ble oppløst i 1 ml av en løsning av metanol: diklormetan (1:1) og satt til en scx-2 catch-og-frigjøring patron (5 g). Etter binding i 15 minutter, ble kolonnen vasket med metanol (4 x 2 ml) deretter ble produktet eluert med 2M ammoniakk i metanol (4x 2 ml). De samlede produktfraksjoner ble konsentrert til tørrhet under redusert trykk, hvilket gir et gråhvitt, fast stoff (15 mg). Dette ble gjenoppløst i metanol/vann og frysetørket natten over, hvilket gir tittelforbindelsen (15 mg, 64%). LCMS (Metode D) RT = 0,630 min, M+1= 454. ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7,95(1H, s), 7,26-7,23 (3H, m), 7,22- 7,20 (3H, m), 7,18-7,13 (3H, m), 5,52 (2H, s), 3,15-3,09 (2H, q), 2,59-2,52 (2H, m), 2,33-2,24 (2H, m), 1,43 (3H, s), 1,41-1,36 (3H, t).

Eksempel 139: 6-(4-((1*s*,3*s*)-1-amino-3-hydroksycyklobuty)fenyl)-1-etyl-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-*b*][1,4]oksazin-2(3H)-on

[0614]



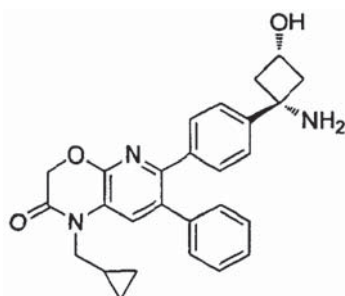
Trinn 1: tert-butyl ((1*s*,3*s*)-1-(4-(1-etyl-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-*b*][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)-3-hydroksycyklobutyl)karbamat

[0615] I et 15 ml reaksjonsrør ble det tilsatt 6-brom-1-etyl-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on (50 mg, 0,150 mmol), tert-butyl ((1s,3s)-3-hydroksy-1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat (49 mg, 0,125 mmol) og cesiumkarbonat (204 mg, 0,625 mmol) i en blanding av 1,4-dioksan (2,3 ml) og vann (0,8 ml), hvilket gir en fargeløs løsning. Dette ble avgasset ved bobling av nitrogen i 15 minutter, fulgt av tilsetning av [1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen]diklorpalladium(II) diklormetan addukt (20 mg, 0,025 mmol) og avgasset i ytterligere 5 minutter. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 50°C under en nitrogen-atmosfære i én time og deretter fikk avkjøles til romtemperatur, fortynnet med vann (5 ml) og ekstrahert med etylacetat (3 x 5 ml). De samlede organiske faser ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble rensert ved Biotage kromatografi (cykloheksan:etylacetat, gradient eluering fra 90:10 til 0:100), hvilket gir det ønskede produkt som et gråhvitt, fast stoff (45 mg, 70% utbytte). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,29-7,35 (5H, m), 7,28 (1H, s), 7,18-7,24 (4H, m), 4,96 (1H, br s), 4,88 (2H, s), 4,05 (1 H, br s), 4,01 (2H, q), 2,98 (2H, br s), 2,75 (2H, br s), 1,20-1,51 (9H, br m), 1,32 (3H, t). LCMS (Metode D) RT = 1,25 min, M+H⁺ = 516,20.

Trinn 2: 6-(4-((1s,3s)-1-amino-3-hydroksycyklobutyl)fenyl-1-etyl-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

[0616] tert-butyl ((1s,3s)-1-(4-(1-etyl-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)-3-hydroksycyklobutyl)karbammat (45 mg, 0,087 mmol) ble oppløst i TFA (1 ml) og omrørt i 30 sekunder. Løsningen ble umiddelbart konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble oppløst i dietyleter (~3 ml) og konsentrert til tørrhet under redusert trykk tre ganger. Residuet ble deretter oppslemmet i dietyleter (3 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Dette ble gjentatt tre ganger. Det gjenværende løsningsmiddel ble fjernet ved frysetørrking natten over, hvilket gir den ønskede forbindelsen som et gråhvitt, fast stoff (33 mg, 71% utbytte). ¹H-NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,55 (1H, s), 7,39-7,42 (4H, m), 7,27-7,31 (3H, m), 7,20-7,24 (2H, m), 4,93 (2H, s), 4,01-4,11 (3H, m), 3,03-3,11 (2H, m), 2,42-2,50 (2H, m), 1,28 (3H, t). LCMS (Metode D) RT = 0,74 min, M+H⁺ = 416,20.

Eksempel 140: 6-(4-((1s,3s)-1-amino-3-hydroksycyklobutyl)fenyl)-1-(cyklopropylmetyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

[0617]

Trinn 1: tert-butyl ((1s,3s)-1-(4-(1-(cyklopropylmetyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)-3-hydroksycyklobutyl)karbamat

[0618] I et 15 ml reaksjonsrør ble det tilsatt 6-brom-1-(cyklopropylmetyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on (50 mg, 0,139 mmol), *tert*-butyl ((1s,3s)-3-hydroksy-1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (45 mg, 0,116 mmol) og cesiumkarbonat (189 mg, 0,580 mmol) i en blanding av 1,4-dioksan (2,2 ml) og vann (0,7 ml), hvilket gir en fargeløs løsning. Dette ble avgasset ved bobling av nitrogen i 15 minutter, fulgt av tilsetning av [1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen]diklorpalladium(II) diklormetan addukt (19 mg, 0,023 mmol) og avgassing i ytterligere 5 minutter. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 50°C under en nitrogen-atmosfære i én time og fikk avkjøles til romtemperatur, fortynnet med vann (5 ml) og ekstrahert med etylacetat (3 x 5 ml). De samlede organiske faser ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble rensert ved Biotage kromatografi (cykloheksan:etylacetat, gradient eluering fra 90:10 til 0:100), hvilket gir det ønskede produkt som et gråhvitt, fast stoff (43 mg, 68% utbytte). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,40 (1H, s), 7,28-7,34 (5H, m), 7,18-7,24 (4H, m), 4,96 (1H, br s), 4,90 (2H, s), 4,05 (1H, br s), 3,87 (2H, d), 2,99 (2H, br s), 2,75 (2H, br s), 1,14-1,54 (9H, br m), 1,11-1,22 (1 H, m), 0,54-0,62 (2H, m), 0,43-0,50 (2H, m). LCMS (Metode D) RT = 1,36 min, M+H⁺ = 542,20.

Trinn 2: 6-(4-((1s,3s)-1-amino-3-hydroksycyklobutyl)fenyl)-1-(cyklopropylmetyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

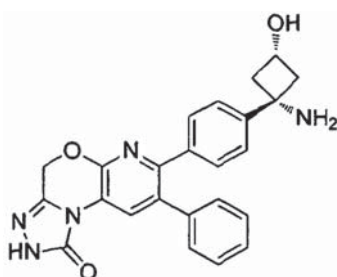
[0619] *tert*-butyl ((1s,3s)-1-(4-(1-(cyklopropylmetyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)-3-hydroksycyklobutyl)karbamat (43 mg,

0,079 mmol) ble oppløst i TFA (1 ml) og omrørt i 30 sekunder. Løsningen ble umiddelbart konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble oppløst i dietyleter (~3 ml) og konsentrert til tørrhet under redusert trykk tre ganger. Residuet ble deretter oppslemmet i dietyleter (3 ml) og etter setting ble supernatant
 5 løsningsmiddel fjernet med pipette. Dette ble gjentatt tre ganger. Det gjenværende løsningsmiddel ble fjernet ved frysetørrking natten over, hvilket gir den ønskede forbindelsen som et gult, fast stoff (31 mg, 70% utbytte). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD) δ 7,65 (1H, s), 3,60 (4H, s), 7,28-7,31 (3H, m), 7,20-7,24 (2H, m), 4,94 (2H, s), 4,06 (1H, kin), 3,96 (2H, d), 3,02-3,12 (2H, m), 2,40-2,51 (2H, m), 1,14-1,25 (1H, m),
 10 0,53-0,60 (2H, m), 0,40-0,47 (2H, m). LCMS (Metode D) RT = 0,83 min, $M+H^+$ = 442,20.

Eksempel 141: 7-(4-((1s,3)-1-amino-3-hydroksykyklobutyl)fenyl)-8-fenyl-2,4-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-1-on

15

[0620]



Trinn 1: 7-brom-8-fenyl-2,4-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-1-on

20

[0621] I et 10 ml mikrobølge medisinglass ble 6-brom-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on (1 g, 3,11 mmol) og etylhydrazinkarboksylat (1,2 g, 12,44 mmol) i p-xylen (10 ml) tilsatt, hvilket gir en gul suspensjon. Reaksjonsblandingen ble
 25 oppvarmet til 180°C i 45 minutter under mikrobølge betingelser. Det rå residuet ble konsentrert under redusert trykk og renses ved Biotage silikagel kromatografi (gradient 0% til 100% etylacetat i n-heksan), hvilket gir tittelforbindelsen (293 mg, 27%). LCMS (Metode D) RT 1,069 min, $M+1=$ 346.

30

Trinn 2: tert-butyl ((1s,3s)-3-hydroksy-1-(4-(1-okso-8-fenyl-2,4-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamate

[0622] I et 15 ml reaksjonsrør ble 7-brom-8-fenyl-2,4-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-1-on (70 mg, 0,203 mmol), tert-butyl ((1s,3s)-3-hydroksy-1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (65,8 mg, 0,169 mmol) og cesiumkarbonat (275 mg, 0,845 mmol) i 1,4-dioksan (3 ml) og vann (0,733 ml) tilsatt, hvilket gir en gul løsning.

[0623] Reaksjonsblandingen ble avgasset ved bobling av nitrogen i 15 minutter, etterfulgt ved tilsetning av PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ addukt (20 mg) og avgassing i ytterligere 15 minutter.

[0624] Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 70°C i 96 timer under nitrogen-atmosfære. Reaksjonsblandingen fikk avkjøles til romtemperatur og vann ble tilsatt (7 ml). Reaksjonsblandingen ble ekstrahert ved anvendelse av etylacetat (10 ml x 3). De samlede organiske lag ble konsentrert under redusert trykk.

[0625] Det rå ble rensed ved Biotage silikagel kromatografi (gradient 0% til 100% etylacetat i n-heksaner), hvilket gir tittelforbindelsen (15 mg, 16%). LCMS (Metode D) RT 1,034 min, M+1= 528. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8,57 (1H, s), 7,48-,7,27 (5H, m), 7,25-7,19 (4H, m), 5,30 (2H, s), 3,09-2,94 (2H, m), 2,84-2,70 (2H, m), 2,04 (1H, s), 1,47-1,32 (9H, bs).

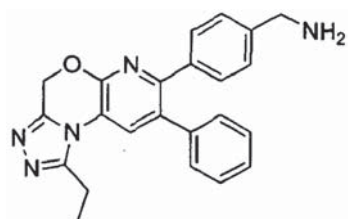
Trinn 3: 7-(4-((1s,3s)-1-amino-3-hydroksycyklobutyl)fenyl)-8-fenyl-2,4-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-1-on

[0626] Tert-butyl ((1s,3s)-3-hydroksy-1-(4-(1-okso-8-fenyl-2,4-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (15 mg, 0,028 mmol) ble oppløst i diklormetan (1 ml). TFA (1 ml) ble tilsatt ved romtemperatur og reaksjonsblandingen ble omrørt i 30 sekunder. Løsningen ble umiddelbart konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble oppløst i dietyleter (~1 ml) og konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Dette ble gjentatt tre ganger. Residuet ble deretter oppslemmet i dietyleter (1 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Dette ble gjentatt to ganger. Residuet ble deretter oppslemmet i n-heksaner (1 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Dette ble gjentatt to ganger. Det gjenværende løsningsmiddel ble fjernet under redusert trykk og residuet ble tørket inntil konstant vekt. Den ble ytterligere rensed ved preparatorisk HPLC, hvilket gir det ønskede

produkt som et gråhvitt, fast stoff (4 mg, 33% utbytte). LCMS (Metode D) RT = 0,613 min, M-NH₂ = 410. ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8,56 (1H, s), 7,42-7,37 (2H, m), 7,36- 7,28 (5H, m), 7,25- 7,20 (2H, m), 5,41 (2H, s), 3,96-3,87 (1H, m), 3,00-2,88 (2H, m), 2,28-2,13 (2H, m).

5 **Eksempel 142: (4-(1-etyl-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)metanamin**

[0627]



10

Trinn 1: 2-((1r,3r)-1-(4-(1-etyl-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)-3-hydroksy-3-metylcyklobutyl)isoindolin-1,3-dion

15 **[0628]** I et 15 ml reaksjonsrør ble 7-brom-1-etyl-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin (75 mg, 0,210 mmol), tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)benzylkarbammat (84 mg, 0,252 mmol) og cesiumkarbonat (342 mg, 1,050 mmol) i 1,4-dioksan (3 ml) og vann (1 ml) tilsatt, hvilket gir en gul løsning. Reaksjonsblandingen ble avgasset ved bobling av nitrogen i 15 minutter, følgende ved tilsetning av PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ addukt (34 mg).
20 Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 50°C i 1 time.

[0629] Reaksjonsblandingen fikk avkjøles til romtemperatur og vann ble tilsatt (7 ml). Reaksjonsblandingen ble ekstrahert ved anvendelse av etylacetat (10 ml x 3). De samlede organiske lag ble konsentrert under redusert trykk.
25

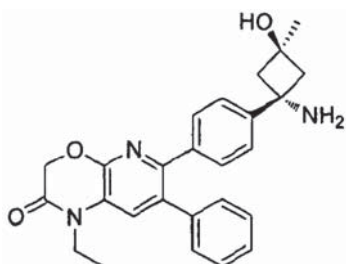
[0630] Det rå ble rensert ved Biotage silikagel kromatografi (gradient 0% til 100% etylacetat cykloheksan), hvilket gir tittelforbindelsen (51 mg, 50%). LCMS (Metode B) RT 1,292 min, M+1 = 484. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7,81 (1H, s), 7,38- 7,30 (5H, m), 7,23-7,18 (2H, m), 7,16- 7,12 (2H, m), 5,57 (2H, s), 4,29 (2H, bs), 3,19-3,09 (2H, q), 1,58-1,50 (3H, t), 1,48-1,39 (9H, bs).
30

Trinn 2: (4-(1-etyl-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)metanamin

[0631] Ved å følge metoden i 1-((1H-imidazol-2-yl)metyl)-6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on, ble 2-((1r,3r)-1-(4-(1-etyl-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)-3-hydroksy-3-metylcyklobutyl)isoindolin-1,3-dion (21 mg, 0,04 mmol) omsatt, hvilket gir tittelforbindelsen (26 mg, kvantitativt). LCMS: $R_T = 0,669$ min, $M+1 = 384$. ^1H NMR (500 MHz, MeOD): 7,99 (1H, s), 7,36- 7,32 (2H, m), 7,29-7,20 (5H, m), 7,19 - 7,15 (2H, m), 5,55 (2H, s), 4,00 (2H, s), 3,25-3,16 (2H, q), 1,69-1,43 (3H, q).

Eksempel 143: 6-(4-((1r,3r)-1-amino-3-hydroksy-3-metylcyklobutyl)fenyl)-1-etylfenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

[0632]



Trinn 1: 2-((1r,3r)-1-(4-(1-etyl-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)-3-hydroksy-3-metylcyklobutyl)isoindolin-1,3-dion

[0633] I et 15 ml reaksjonsrør ble det tilsatt 6-brom-1-etyl-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on (40 mg, 0,120 mmol), 2-((1r,3r)-3-hydroksy-3-metyl-1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)fenyl)cyclobutyl)isoindolin-1,3-dion (43 mg, 0,100 mmol) og cesiumkarbonat (163 mg, 0,500 mmol) i en blanding av 1,4-dioksan (1,9 ml) og vann (0,6 ml), hvilket gir en fargeløs løsning. Denne ble avgasset ved bobling av nitrogen i 15 minutter, fulgt av tilsetning av [1,1'-

bis(difenylfosfino)ferrocen]diklorpalladium(II) diklormetan addukt (16 mg, 0,020 mmol) og avgassing i ytterligere 5 minutter. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 50°C under en nitrogen-atmosfære i én time. Reaksjonsblandingen fikk avkjøles til romtemperatur, fortynnet med vann (5 ml) og ekstrahert med etylacetat (3 x 5 ml). De samlede organiske faser ble tørket over Na_2SO_4 , filtrert og konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble rensert ved Biotage kromatografi (cykloheksan:etylacetat, gradient eluering fra 90:10 til 0:100), hvilket gir det ønskede produkt som et gråhvitt, fast stoff (40 mg, 71% utbytte). ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,71-7,77 (2H, m), 7,63-7,69 (2H, m), 7,50 (2H, d), 7,23-7,33 (6H, m), 7,15-7,20

(2H, m), 4,84 (2H, s), 3,99 (2H, q), 3,32 (2H, d), 3,08 (2H, d), 1,40 (3H, s), 1,30 (3H, q). LCMS (Metode D) RT = 1,36 min, $M+H^+$ = 560,20.

Trinn 2: 6-(4-((1r,3r)-1-amino-3-hydroksy-3-metylcyklobutyl)fenyl)-1-etyl-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

5

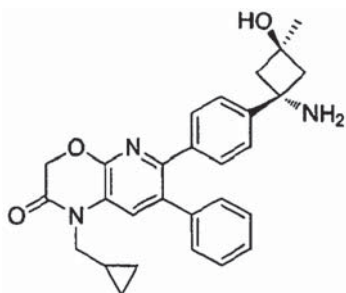
[0634] Til en løsning av 2-((1r,3r)-1-(4-(1-etyl-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)-3-hydroksy-3-metylcyklobutyl)isoindolin-1,3-dion (40 mg, 0,071 mmol) i en blanding av metanol (1 ml) og 1,4-dioksan (1 ml) ble det tilsatt hydrazinmonohydrat (0,25 ml, 5,15 mmol) og oppvarmet til 120°C under mikrobølge bestråling i 30 minutter. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med diklormetan (8 ml) og vasket med mettet natriumbikarbonat-løsning (8 ml), saltvann (8 ml) og vann (8 ml), tørket over Na_2SO_4 , filtrert og konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble gjenoppløst i 1,4-dioksan (1 ml) fulgt av dråpevis tilsetning av 4M HCl i 1,4-dioksan (0,054 ml, 0,214 mmol). Den resulterende suspensjonen ble omrørt ved romtemperatur i 15 minutter, deretter fortynnet med dietyleter (6 ml) og oppslemmet i 10 minutter. Etter setting, ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Det faste stoffet ble oppslemmet i dietyleter (3 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Dette ble gjentatt to ganger. Det gjenværende løsningsmiddel ble fjernet ved konsentrasjon under redusert trykk og frysetørking natten over, hvilket gir den ønskede forbindelsen som et hvitt, fast stoff (27 mg, 81% utbytte). 1H -NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,56 (1H, s), 7,37-7,44 (4H, m), 7,27-7,31 (3H, m), 7,20-7,25 (2H, m), 4,93 (2H, s), 4,07 (2H, q), 2,85 (2H, d), 2,67 (2H, d), 1,49 (3H, s), 1,28 (3H, q). LCMS (Metode D) RT = 0,72 min, $M+H^+$ = 430,20.

25

Eksempel 144: 6-(4-((1r,3r)-1-amino-3-hydroksy-3-metylcyklobutyl)fenyl)-1-(cyklopropylmetyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

30

[0635]



Trinn 1: 2-[(1r,3r)-1-(4-(1-(cyklopropylmetyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)-3-hydroksy-3-metylcyklobutyl]isoindolin-1,3-dion

5

[0636] I et 15 ml reaksjonsrør ble det tilsatt 6-brom-1-(cyklopropylmetyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on (40 mg, 0,111 mmol), 2-((1r,3r)-3-hydroksy-3-metyl-1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)fenyl)cyklobutyl)isoindolin-1,3-dion (40 mg, 0,093 mmol) og cesiumkarbonat (151 mg, 0,464 mmol) i en
 10 blanding av 1,4-dioksan (1,7 ml) og vann (0,6 ml), hvilket gir en fargeløs løsning. Denne ble avgasset ved bobling av nitrogen i 15 minutter, fulgt av tilsetning av [1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen]diklorpalladium(II) diklormetan addukt (15 mg, 0,019 mmol) og avgassing i ytterligere 5 minutter. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 50°C under en nitrogen-atmosfære i én time. Reaksjonsblandingen fikk avkjøles til
 15 romtemperatur, fortynnet med vann (5 ml) og ekstrahert med etylacetat (3 x 5 ml). De samlede organiske faser ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble rensset ved Biotage kromatografi (cykloheksan:etylacetat, gradient eluering fra 90:10 til 0:100) deretter Biotage kromatografi (diklormetan:metanol, gradient eluering fra 100:0 til 90:10), hvilket gir
 20 det ønskede produkt som et gråhvitt, fast stoff (20 mg, 37% utbytte). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,71-7,76 (2H, m), 7,63-7,69 (2H, m), 7,50 (2H, d), 7,36 (1H, s), 7,24-7,33 (5H, m), 7,15-7,19 (2H, m), 4,85 (2H, s), 3,84 (2H, d), 3,32 (2H, d), 3,08 (2H, d), 1,40 (3H, s), 1,09-1,19 (1 H, m), 0,52-0,59 (2H, m), 0,42-0,48 (2H, m). LCMS (Metode D) RT = 1,45 min, M+H⁺ = 586,20.

25

Trinn 2: 6-(4-((1r,3r)-1-amino-3-hydroksy-3-metylcyklobutyl)fenyl)-1-(cyklopropylmetyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

[0637] Til en løsning av 2-((1r,3r)-1-(4-(1-(cyklopropylmetyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)-3-hydroksy-3-metylcyklobutyl)isoindolin-1,3-dion (20 mg, 0,034 mmol) i en blanding av metanol (1 ml) og 1,4-dioksan (1 ml) ble det tilsatt hydrazinmonohydrat (0,25 ml, 5,15 mmol) og oppvarmet til 120°C under mikrobølge bestråling i 30 minutter. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med diklormetan (8 ml) og vasket med mettet natriumbikarbonat-
 35 løsning (8 ml), saltvann (8 ml) og vann (8 ml), tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble på ny oppløst i 1,4-dioksan (1 ml) fulgt av dråpevis tilsetning av 4M HCl i 1,4-dioksan (0,026 ml, 0,102 mmol).

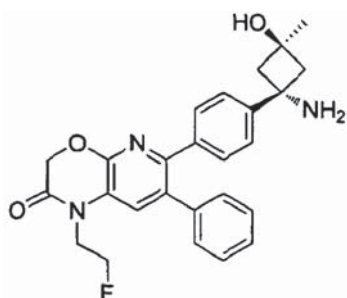
Den resulterende suspensjonen ble omrørt ved romtemperatur i 15 minutter, deretter fortynnet med dietyler (6 ml) og oppslemmet i 10 minutter. Etter setting, ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Det faste stoffet ble oppslemmet i dietyler (3 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette.

5 Dette ble gjentatt to ganger. Det gjenværende løsningsmiddel ble fjernet ved konsentrasjon under redusert trykk og frysetørking natten over, hvilket gir den ønskede forbindelsen som et hvitt, fast stoff (18 mg, kvantitativt utbytte). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD) δ 7,65 (1H, s), 7,39-7,45 (4H, m), 7,27-7,31 (3H, m), 7,20-7,25 (2H, m), 4,94 (2H, s), 3,96 (2H, d), 2,85 (2H, d), 2,68 (2H, d), 1,49 (3H, s), 1,14-1,26 (1H, m), 0,54-0,61 (2H, m), 0,40-0,46 (2H, m). LCMS (Metode D) RT = 0,81 min, $\text{M}+\text{H}^+ = 456,20$.

Eksempel 145: 6-(4-((1r,3r)-1-amino-3-hydroksy-3-metylcyklobutyl)fenyl)-1-(2-fluoretyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

15

[0638]



Trinn 1: 6-brom-1-(2-fluoretyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

20

[0639] En blanding av 6-brom-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on (400 mg, 1,311 mmol), 1-fluor-2-jodetan (684 mg, 3,93 mmol) og kaliumkarbonat (544 mg, 3,93 mmol) i DMF (4 ml) ble oppvarmet under omrøring i 3 timer.

25 Reaksjonsblandingen ble avkjølt og fortynnet med vann (20 ml), den resulterte blanding ble ekstrahert med DCM (3X20 ml). Den samlede organiske fase ble vasket med vann, saltvann, tørket over natriumsulfat, konsentrert, hvilket gir det rå materialet som ble rensert på kolonnekromatografi eluert med etylacetat/cykloheksan 0-40%, hvilket gir produktet 0,21 g. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 7,39-7,48 (m, 5H), 4,89 (s, 2H), 4,77 (t, 1H), 4,67 (t, 1H), 4,21 (t, 1H), 4,16 (t, 1H), LCMS (Metode D): 30 $R_T = 1,24$ min, $\text{M}+\text{H}^+ = 353,0$.

Trinn 2: 2-((1r,3r)-1-(4-(1-(2-fluoretyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)-3-hydroksy-3-metylcyklobutyl)isoindolin-1,3-dion

5

[0640] En blanding av 6-brom-1-(2-fluoretyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on (38,9 mg, 0,111 mmol), 2-((1r,3r)-3-hydroksy-3-metyl-1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)fenyl)cyklobutyl)isoindolin-1,3-dion (40 mg, 0,092 mmol) og cesiumkarbonat (150 mg, 0,462 mmol) i Dioksan (3 ml) og Vann (1 ml) ble avgasset. Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (15,08 mg, 0,018 mmol) ble tilsatt, etter avgassing, ble reaksjonsblandingen oppvarmet ved 50 °C under omrøring i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og fortynnet med vann (20 ml) og den resulterte blandingen ble ekstrahert med etylacetat (3X20 ml). Den samlede organiske fase ble vasket med vann (30 ml) og tørket med natriumsulfat, filtrert og konsentrert, hvilket gir råprodukt som ble rensset ved kromatografi (biotage 10 g) eluert med etylacetat/cykloheksan 0-60%, hvilket gir produktet (31 mg). LCMS (Metode D): R_T = 1,31 min, M+H⁺ = 578,2.

10

15

Trinn 3: 6-(4-((1r,3r)-1-amino-3-hydroksy-3-metylcyklobutyl)fenyl)-1-(2-fluoretyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

20

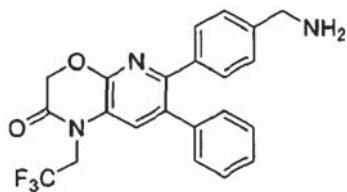
25

30

[0641] En blanding av 2-((1r,3r)-1-(4-(1-(2-fluoretyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)-3-hydroksy-3-metylcyklobutyl)isoindolin-1,3-dion (31 mg, 0,054 mmol) i Dioksan (1 ml) og Metanol (1,000 ml) ble tilsatt HYDRAZINE monohydrat (0,25 ml, 7,97 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 120 °C i 30 min under mikrobølge betingelser. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med mettet bikarbonat-løsning (10 ml) og ekstrahert med DCM (3X10ml). Den samlede organiske fase ble vasket med vann, saltvann og tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert, hvilket gir produktet (13 mg) ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) 7,54 (s, 1H), 7,20-7,22 (m, 2H), 7,15-7,17 (m, 5H), 7,07-7,09 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,66 (t, 1H), 4,57 (t, 1H), 4,27 (t, 1H), 4,22 (t, 1H), 2,53 (d, 2H), 2,56 (d, 2H). LCMS (Metode D): R_T = 0,63 min, M+H⁺ = 448,2.

Eksempel 146: 6-(4-(aminometyl)fenyl)-7-fenyl-1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

35

[0642]

Trinn 1: tert-butyl 4-(2-okso-7-fenyl-1-(2,2,2-trifluoretyl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)benzylkarbamat

[0643] I et 15 ml reaksjonsrør ble det tilsatt 6-brom-7-fenyl-1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on (40 mg, 0,103 mmol), tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)benzylkarbamat (41,3 mg, 0,124 mmol) og cesiumkarbonat (168 mg, 0,517 mmol) i en blanding av 1,4-dioksan (1937 µl) og vann (646 µl), hvilket gir en fargeløs løsning. Dette ble avgasset ved bobling av nitrogen i 15 minutter, fulgt av tilsetning av PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂Adduct (16,87 mg, 0,021 mmol) og avgasset i ytterligere 5 minutter. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 50 °C under en nitrogen-atmosfære i én time. LC-MS analyse viste reaksjonsslutt. Reaksjonsblandingen fikk avkjøles til romtemperatur, fortynnet med vann (5 ml) og ekstrahert med etylacetat (3 x 5 ml). De samlede organiske faser ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert til tørrhet under redusert trykk, hvilket gir et brunt, fast stoff. Det resulterende residuet ble rensert ved Biotage (0 - 45 % cykloheksan:EtOAc; 10 g kolonne), hvilket gir tittelforbindelsen (45 mg, 85%) som gråhvitt fast stoff. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7,36 (1H, s), 7,32-7,26 (5H, m), 7,17-7,13 (4H, m), 4,96 (2H, s), 4,77 (1H, br), 4,63-4,58 (2H, q), 4,28 (2H, s), 1,48 -1,45 (9H, br).

Trinn 2: 6-(4-(aminometyl)fenyl)-7-fenyl-1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

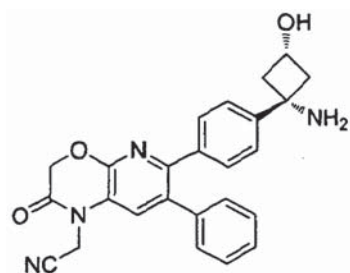
[0644] tert-butyl 4-(2-okso-7-fenyl-1-(2,2,2-trifluoretyl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)benzylkarbamat (45 mg, 0,088 mmol) ble oppløst i TFA (1 ml). Den resulterende blandingen ble omrørt i 30 sekunder ved romtemperatur og inndampet under redusert trykk. Den avbeskyttete forbindelsen ble tatt tilbake to ganger i dietyleter og det faste stoffet dannet ble vasket to ganger med dietyleter. Det gjenværende løsningsmiddel ble fjernet under redusert trykk og tørket, hvilket gir tittelforbindelsen (34 mg, 94%) som gråhvitt fast stoff. LCMS (Metode D): R_T = 0,82 min, M+H⁺ = 414. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8,25 (2H, br), 7,47 (1H, s), 7,28-7,26

(4H, m), 7,20-7,18 (3H,m), 7,10-7,08 (2H, m), 4,88 (2H, s), 4,64-4,59 (2H, q), 3,92 (2H, s).

Eksempel 147: 2-(6-(4-((1s,3s)-1-amino-3-hydroksycyklobutyl)fenyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-1-yl)acetonitril

5

[0645]



Trinn 1: 2-(6-brom-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-1-yl)acetonitril

10

[0646] En blanding av 6-brom-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on (0,4 g, 1,311 mmol), 2-bromacetonitril (0,472 g, 3,93 mmol) og kaliumkarbonat (0,544 g, 3,93 mmol) i DMF (4 ml) ble omrørt ved 50 °C i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med vann (20 ml) og ekstrahert med diklormetan (3X20 ml). Den samlede organiske fase ble vasket med vann, saltvann, tørket over natriumsulfat og konsentrert, hvilket gir råprodukt som ble renset på kolonnekromatografi (biotage 25 g) eluert med 0-50% etylacetat/cykloheksan, hvilket gir produktet (0,19 g) ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7,45-7,50 (m, 3H), 7,4-7,43 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,83 (s, 2H).

15

20

Trinn 2: tert-butyl ((1s,3s)-1-(4-(1-(cyanometyl-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)-3-hydroksycyklobutyl)karbam

25

[0647] En blanding av 2-(6-brom-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-1-yl)acetonitril (42,4 mg, 0,123 mmol), tert-butyl ((1s,3s)-3-hydroksy-1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)fenyl)cyklobutyl)karbam (40 mg, 0,103 mmol) og CESIUMKARBONATE (167 mg, 0,514 mmol) i Dioksan (3 ml) og Vann (1 ml) ble avgasset. Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (16,78 mg, 0,021 mmol) ble tilsatt, etter avgassing, ble reaksjonsblandingen oppvarmet ved 50 °C under omrøring i 1 time.

30

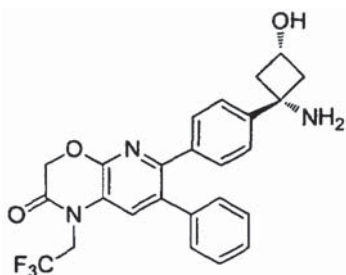
[0648] Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og fortynnet med vann (20 ml) og den resulterte blanding ble ekstrahert med etylacetat (3X20 ml). Den samlede organiske fase ble vasket med vann (30 ml) og tørket med natriumsulfat, filtrert og konsentrert, hvilket gir råprodukt som ble rensert ved kromatografi (biotage 10 g) eluert med etylacetat/cykloheksan 0-70%, hvilket gir produktet (21 mg). LCMS (Metode D): $R_T = 1,15$ min, $M+H^+ = 527,2$.

Trinn 3: 2-(6-(4-(aminometyl)fenyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-1-yl)acetonitril

[0649] Til en rundbunnet kolbe inneholdende tert-butyl ((1s,3s)-1-(4-(1-(cyanometyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)-3-hydroksycyklobutyl)karbammat (18 mg, 0,034 mmol) ble det tilsatt TRIFLUOREDDIKSYRE (0,5 ml, 6,49 mmol). Den resulterende løsningen ble omrørt i 60 sekunder og deretter konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble suspendert i dietyleter (1 ml) og konsentrert til tørrhet tre ganger, hvilket gir trifluoreddiksyresalt av produktet (8,5 mg) 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) 7,58 (s, 1H), 7,31-7,35 (m, 4H), 7,19-7,22 (m, 3H), 7,13-7,15 (m, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,92 (s, 2H), 3,92-3,96 (m, 1H), 2,95-2,99 (m, 2H), 2,35-2,39 (m, 2H). LCMS (Metode A): $R_T = 3,53$ min, $M+H^+ = 428,11$.

Eksempel 148: 6-(4-((1s,3s)-1-amino-3-hydroksycyklobutyl)fenyl)-7-fenyl-1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

[0650]



Trinn 1: 6-brom-7-fenyl-1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

[0651] En blanding av 6-brom-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on (0,4 g, 1,311 mmol), kaliumkarbonat (0,544 g, 3,93 mmol) og 1,1,1-trifluor-2-jodetan

(0,826 g, 3,93 mmol) i DMF (2 ml) ble oppvarmet ved 70 °C under omrøring i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt og fortynnet med vann (15 ml) og ekstrahert med DCM (15 mlX3). Den samlede organiske fase ble vasket med vann (25 ml) og tørket med Na₂SO₄ konsentrert. Residuet ble rensset på kolonnekromatografi (biotage
 5 25 g) eluert med etylacetat/cykloheksan 0-60%, hvilket gir produktet 6-brom-7-fenyl-1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on (0,17 g) ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7,45-7,50 (m, 3H), 7,38-7,40 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,55 (q, 2H).

Trinn 2: tert-butyl ((1s,3s)-3-hydroxy-1-(4-(2-okso-7-fenyl-1-(2,2,2-trifluoretyl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat

[0652] En blanding av 6-brom-7-fenyl-1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on (47,7 mg, 0,123 mmol), tert-butyl ((1s,3s)-3-hydroksy-1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (40 mg, 0,103 mmol) og cesiumkarbonat (167 mg, 0,514 mmol) i Dioksan (3 ml) og Vann (1 ml) ble avgasset. Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (16,78 mg, 0,021 mmol) ble tilsatt, etter avgasset, Reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 50 °C under omrøring i 1 time.

[0653] Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og fortynnet med vann (20 ml) og den resulterte blanding ble ekstrahert med etylacetat (3X20 ml). Den samlede organiske fase ble vasket med vann (30 ml) og tørket med natriumsulfat, filtrert og konsentrert, hvilket gir råprodukt som ble rensset ved kromatografi (biotage
 25 10 g) eluert med etylacetat/cykloheksan 0-70%, hvilket gir produktet (32 mg). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7,31-7,37 (m, 5H), 7,16-7,22 (m, 5H), 4,96 (s, 2H), 4,95 (br, 1 H), 4,61 (q, 2H), 4,09 (m, 1H), 2,95-3,05 (m, 2H), 2,7-2,8 (m, 2H), 1,40 (br, 9H). LCMS (Metode D): R_T = 1,31 min, M+H⁺ = 571,0

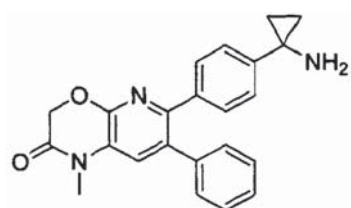
Trinn 3: 6-(4-((1s,3s)-1-amino-3-hydroksycyklobutyl)fenyl)-7-fenyl-1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

[0654] Til en rundbunnet kolbe inneholdende tert-butyl ((1s,3s)-3-hydroksy-1-(4-(2-okso-7-fenyl-1-(2,2,2-trifluoretyl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (30 mg, 0,053 mmol) ble det tilsatt
 35 TRIFLUOREDDIKSYRE (0,5 ml, 6,49 mmol). Den resulterende løsningen ble omrørt i 60 sekunder, deretter konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble

oppløst i dietyleter (1 ml) og konsentrert til tørrhet tre ganger, hvilket gir trifluoreddiksyresalt av produktet (21 mg) ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) 7,76 (s, 1H), 7,45 (m, 4H), 7,31-7,32 (m, 3H), 7,21-7,23 (m, 2H), 5,03 (s, 2H), 4,92 (q, 2H), 4,06-4,09 (m, 1 H), 3,08-3,11 (m, 2H), 2,46-2,50 (m, 2H). LCMS (Metode A): R_T = 3,94 min, $M+H^+$ = 471,04.

Eksempel 149: 6-(4-(1-aminocyklopropyl)fenyl)-1-metyl-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4-]oksazin-2(3H)-on

[0655]



Trinn 1: 1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)fenyl)cyklopropanamin

[0656] I et 40 ml reaksjonsrør ble det tilsatt 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)benzonitril (500 mg, 2,18 mmol) og titan(IV) isopropoksid (710 μl , 2,40 mmol) i vannfri tetrahydrofuran (11 ml), hvilket gir en fargeløs løsning. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til -70°C under en nitrogen-atmosfære, fulgt av dråpevis tilsetning av etylmagnesiumbromid (1M i THF, 4,80 ml, 4,80 mmol) over en periode på 30 minutter. Den resulterende oransje løsning ble omrørt ved -78°C i 10 minutter, fulgt av oppvarming til romtemperatur og omrøring i 60 minutter. Etter denne perioden, ble bortrifluoriddietyleterat (540 μl , 4,37 mmol) tilsatt og blandingen omrørt ved romtemperatur i 60 minutter. Til reaksjonen ble det deretter tilsatt 1M HCl løsning (6 ml) og omrørt i 15 minutter før alkalisering med 2M NaOH-løsning. Den organiske fasen ble separert og det vandige vasket med etylacetat (3 x 4 ml). De samlede organiske faser ble tørket over Na_2SO_4 , filtrert og konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble rensert ved Biotage kromatografi (cykloheksan:etylacetat, gradient eluering fra 90:10 til 0:100), hvilket gir det ønskede produkt som et gråhvitt, fast stoff (70 mg, 12% utbytte). ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,76 (2H, d), 7,29 (2H, d), 2,32 (2H, br s), 1,34 (12H, s), 1,12 (2H, dd), 1,01 (2H, dd). LCMS R_T = 0,68 min, $M+H^+$ = 260,20.

Trinn 2: tert-butyl (1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)fenyl)cyklopropyl)karbammat

[0657] Til en løsning av 1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)fenyl)cyklopropanamin (70 mg, 0,270 mmol) i vannfri THF (1,35 ml) ble det tilsatt trietylamin (83 µl, 0,594 mmol) og di-*tert*-butyl dikarbonat (69 µl, 0,297 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur under en nitrogen-atmosfære i 3 timer deretter konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble rensset ved Biotage kromatografi (cykloheksan:etylacetat, gradient eluering fra 90:10 til 40:60), hvilket gir det ønskede produkt som et hvitt, fast stoff (54 mg, 56% utbytte). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,73 (2H, d), 7,19 (2H, d), 1,39-1,59 (9H, br m), 1,33 (12H, s), 1,30 (2H, brs), 1,25 (2H, brs).

Trinn 3: *tert*-butyl (1-(4-(1-metyl-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklopropyl)karbammat

[0658] I et 15 ml reaksjonsrør ble det tilsatt 6-brom-1-metyl-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on (40 mg, 0,125 mmol) og *tert*-butyl (1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)fenyl)cyklopropyl)karbammat (54 mg, 0,150 mmol) i 1,4-dioksan (1 ml), fulgt av en løsning av natriumkarbonat (40 mg, 0,3 mmol) i vann (0,25 ml), hvilket gir en hvit suspensjon. Dette ble avgasset ved bobling av nitrogen i 10 minutter, fulgt av tilsetning av [1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen]diklorpalladium(II) diklormetan addukt (9 mg, 0,013 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 80°C natten over. Reaksjonsblandingen fikk avkjøles til romtemperatur, fortynnet med saltvann (4 ml) og ekstrahert med etylacetat (3 x 4 ml). De samlede organiske faser ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble rensset ved Biotage kromatografi (cykloheksan:etylacetat, gradient eluering fra 90:10 til 20:80), hvilket gir det ønskede produkt som et hvitt, fast stoff (60 mg, kvantitativt utbytte). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,14-7,26 (6H, m), 7,08-7,14 (2H, m), 6,93 (2H, d), 4,99-5,27 (1H, br m), 4,80 (2H, s), 3,31 (3H, s), 1,35 (9H, br s), 1,25 (2H, br s), 1,03 (2H, br s). LCMS (Metode D): RT = 1,44 min, M+H⁺ = 472,20.

Trinn 4: 6-(4-(1-aminocyklopropyl)fenyl)-1-metyl-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

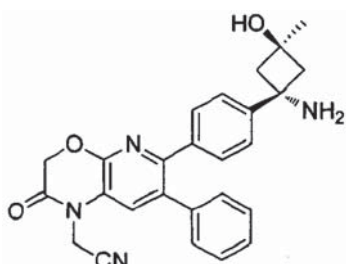
[0659] Til en løsning av *tert*-butyl (1-(4-(1-metyl-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklopropyl)karbammat (60 mg, 0,127 mmol) i

1,4-dioksan (1 ml) ble det tilsatt dråpevis 4M HCl i 1,4-dioksan (0,5 ml, 2,00 mmol) og den resulterende løsningen omrørt ved romtemperatur i 1 time.

Reaksjonsblandingen ble fortynnet ved dråpevis tilsetning av dietyleter (6 ml) og omrørt i 15 minutter, hvilket gir et hvitt presipitat. Det dannete lag fikk sette seg og supernatantløsningen fjernet. Det faste stoffet ble vasket to ganger til med dietyleter (6 ml), latt sette seg og fjerning av supernatant løsningsmiddel hver time. Det gjenværende løsningsmiddel ble fjernet ved konsentrasjon til tørrhet under redusert trykk, deretter frysetørket over helgen, hvilket gir det ønskede produkt som et gråhvitt, fast stoff (27 mg, 52% utbytte). ¹H-NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,53 (1H, s), 7,34 (2H, d), 7,31 (2H, d), 7,25-7,29 (3H, m), 7,18-7,23 (2H, m), 4,94 (2H, s), 3,41 (3H, s), 1,29-1,35 (2H, m), 1,24-1,29 (2H, m). LCMS (Metode D): RT = 0,75 min, M+H⁺ = 372,10.

Eksempel 150: 2-(6-(4-((1*r*,3*r*)-1-amino-3-hydroksy-3-metylcyklobutyl)fenyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-1-yl)acetonitril

[0660]



Trinn 1: tert-butyl ((1*r*,3*r*)-1-(4-(1-(cyanometyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)-3-hydroksy-3-metylcyklobutyl)karbammat

[0661] I et 15 ml reaksjonsrør ble det tilsatt 2-(6-brom-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-1-yl)acetonitril (40 mg, 0,116 mmol), tert-butyl ((1*r*,3*r*)-3-hydroksy-3-metyl-1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)fenyl)cyklobutyl)karbammat (39 mg, 0,097 mmol) og cesiumkarbonat (158 mg, 0,484 mmol) i en blanding av 1,4-dioksan (1,8 ml) og vann (0,6 ml), hvilket gir en fargeløs løsning. Dette ble avgasset ved bobling av nitrogen i 15 minutter, fulgt av tilsetning av [1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen]diklorpalladium(II) diklormetan addukt (16 mg, 0,019 mmol) og avgassing i ytterligere 5 minutter. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 50°C under en nitrogen-atmosfære i én time. Reaksjonsblandingen fikk

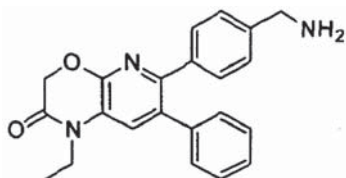
avkjøles til romtemperatur, fortynnet med vann (5 ml) og ekstrahert med etylacetat (3 x 5 ml). De samlede organiske faser ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble rensert to ganger ved Biotage kromatografi (cykloheksan:etylacetat, gradient eluering fra 90:10 til 0:100), hvilket gir det ønskede produkt som et gråhvitt, fast stoff (30 mg, 57% utbytte). ¹H-NMR (500 MHz, d₆-acetone) δ 7,67 (1H, s), 7,23-7,35 (9H, m), 6,55 (1H, br s), 5,21 (2H, s), 5,04 (2H, s), 2,70-2,78 (2H, m), 2,45-2,60 (2H, m), 1,49 (3, s), 1,15-1,40 (br m, 9H). LCMS (Metode D) RT = 1,22 min, M+H⁺ = 541,15.

Trinn 2: 2-(6-(4-((1r,3r)-1-amino-3-hydroksy-3-metylcyklobutyl)fenyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-1-yl)acetoneitril

[0662] *tert*-butyl ((1r,3r)-1-(4-(1-(cyanometyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)-3-hydroksy-3-metylcyklobutyl)karbammat (30 mg, 0,055 mmol) ble oppløst i TFA (1 ml) og omrørt i 30 sekunder. Løsningen ble umiddelbart konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble oppløst i dietyleter (~3 ml) og konsentrert til tørrhet under redusert trykk tre ganger. Residuet ble deretter oppslemmet i dietyleter (3 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Dette ble gjentatt tre ganger. Det gjenværende løsningsmiddel ble fjernet ved frysetørrking natten over, hvilket gir den ønskede forbindelsen som et hvitt, fast stoff (18 mg, 59% utbytte). ¹H-NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,68 (1H, s), 7,40-7,45 (4H, m), 7,28-7,31 (3H, m), 7,22-7,26 (2H, m), 5,12 (2H, s), 5,00 (2H, s), 2,85 (2H, d), 2,68 (2H, d), 1,48 (3H, s). LCMS (Metode D) RT = 0,64 min, M+H⁺ = 441,10.

Eksempel 151: 6-(4-(aminometyl)fenyl)-1-etyl-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

[0663]



Trinn 1: tert-butyl 4-(1-etyl-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)benzylkarbammat

[0664] I et 15 ml reaksjonsrør ble det tilsatt 6-brom-1-etyl-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-

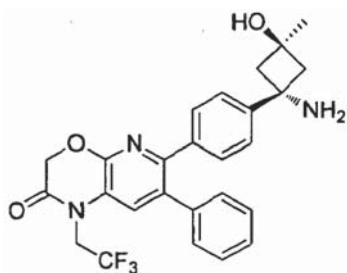
b][1,4]oksazin-2(3H)-on (50 mg, 0,150 mmol), tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)benzylkarbammat (60,0 mg, 0,180 mmol) og CESIUMKARBONATE (244 mg, 0,750 mmol) i en blanding av 1,4-dioksan (2814 µl) og vann (938 µl), hvilket gir en fargeløs løsning. Dette ble avgasset ved bobling av nitrogen i 15 minutter, fulgt av tilsetning av PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂Adduct (24,51 mg, 0,030 mmol) og avgassing i ytterligere 5 minutter. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 50 °C under en nitrogen-atmosfære i én time. LC-MS analyse viste reaksjonsslutt. Reaksjonsblandingen fikk avkjøles til romtemperatur, fortynnet med vann (5 ml) og ekstrahert med etylacetat (3 x 5 ml). De samlede organiske faser ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert til tørrhet under redusert trykk, hvilket gir et gråhvitt, fast stoff. Det resulterende residuet ble rensset ved Biotage (15 - 85 % cykloheksan:EtOAc; 10 g kolonne), hvilket gir tittelforbindelsen (45 mg, 65,3%) som gråhvitt fast stoff. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7,31-7,27 (6H, m), 7,19-7,18 (2H,d), 7,11-7,10 (2H, d), 4,87 (2H, s), 4,84 (1H, br), 4,27 (2H, s), 4,03-3,98 (2H, q), 1,45 (9H, br), 1,32-1,30 (3H, t).

Trinn 2: 6-(4-(aminometyl)fenyl)-1-etyl-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

[0665] tert-butyl 4-(1-etyl-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)benzylkarbammat (45 mg, 0,098 mmol) ble oppløst i TFA (1 ml). Den resulterende blandingen ble omrørt i 30 sekunder ved romtemperatur og inndampet under redusert trykk. Den avbeskyttete forbindelsen ble tatt tilbake to ganger i dietyleter og det faste stoffet som ble dannet ble vasket to ganger med dietyleter. Det gjenværende løsningsmiddel ble fjernet under redusert trykk og tørket, hvilket gir tittelforbindelsen (35 mg, 99%) som hvitt fast stoff. LCMS: R_T = 0,75 min, M+H⁺ =360. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8,34 (2H, br), 7,30-7,27 (5H, m), 7,18 (3H, m), 7,13-7,11 (2H,m), 4,80 (2H, s), 4,03-3,99 (2H, q), 3,96 (2H, s), 1,32-1,30 93H, t).

Eksempel 152: 6-(4-((1r,3r)-1-amino-3-hydroksy-3-metylcyklobutyl)fenyl)-7-fenyl-1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

[0666]



Trinn 1: tert-butyl ((1r,3r)-3-hydroksy-3-metyl-1-(4-(2-okso-7-fenyl-1-(2,2,2-trifluoretyl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyclobutyl)karbamat

[0667] I et 15 ml reaksjonsrør ble det tilsatt 6-brom-7-fenyl-1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on (45 mg, 0,116 mmol), *tert*-butyl ((1r,3r)-3-hydroksy-3-metyl-1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)fenyl)cyclobutyl)karbamat (39 mg, 0,097 mmol) og cesiumkarbonat (158 mg, 0,484 mmol) i en blanding av 1,4-dioksan (1,8 ml) og vann (0,6 ml), hvilket gir en fargeløs løsning. Dette ble avgasset ved bobling av nitrogen i 15 minutter, fulgt av tilsetning av [1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen]diklorpalladium(II) diklormetan addukt (16 mg, 0,019 mmol) og avgassing i ytterligere 5 minutter. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 50°C under en nitrogen-atmosfære i én time. Reaksjonsblandingen fikk avkjøles til romtemperatur, fortynnet med vann (5 ml) og ekstrahert med etylacetat (3 x 5 ml). De samlede organiske faser ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble rensert to ganger by Biotage kromatografi (cykloheksan:etylacetat, gradient eluering fra 90:10 til 0:100), hvilket gir det ønskede produkt som et gråhvitt, fast stoff (25 mg, 44% utbytte). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,35 (1H, s), 7,26-7,32 (5H, m), 7,21-7,25 (2H, m), 7,14-7,18 (2H, m), 4,94 (2H, s), 2,93 (1 H, br s), 4,60 (2H, q), 2,40-2,68 (4H, m), 1,55 (3H, s), 1,20-1,40 (9H, br m). LCMS (Metode D) RT = 1,38 min, M+H⁺ = 584,10.

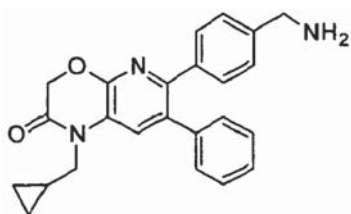
Trinn 2: 6-(4-(((1r,3r)-1-amino-3-hydroksy-3-metylcyclobutyl)fenyl)-7-fenyl-1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

[0668] *tert*-butyl ((1r,3r)-3-hydroksy-3-metyl-1-(4-(2-okso-7-fenyl-1-(2,2,2-trifluoretyl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyclobutyl)karbamat (25 mg, 0,043 mmol) ble oppløst i TFA (1 ml) og omrørt i 30 sekunder. Løsningen ble umiddelbart konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble oppløst i

dietyleter (~3 ml) og konsentrert til tørrhet under redusert trykk tre ganger. Residuet ble deretter oppslemmet i dietyleter (3 ml) og etter setting ble supernatant løsningsmiddel fjernet med pipette. Dette ble gjentatt tre ganger. Det gjenværende løsningsmiddel ble fjernet ved frysetørking natten over, hvilket gir den ønskede forbindelsen som et hvitt, fast stoff (8 mg, 31% utbytte). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD) δ 7,73 (1 H, s), 7,39-7,44 (4H, m), 7,26-7,32 (3H, m), 7,17-7,23 (2H, m), 5,01 (2H, s), 4,89 (2H, q), 2,85 (2H, d), 2,66 (2H, d), 1,49 (3H, s). LCMS (Metode D) RT = 0,80 min, $\text{M}+\text{H}^+ = 484,05$.

Eksempel 153: 6-(4-(aminometyl)fenyl)-1-(cyklopropylmetyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

[0669]



Trinn 1: tert-butyl 4-(1-(cyklopropylmetyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)benzylkarbamate

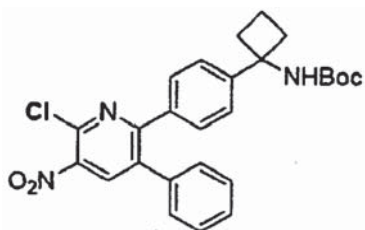
[0670] I et 15 ml reaksjonsrør ble det tilsatt 6-brom-1-(cyklopropylmetyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on (80 mg, 0,223 mmol), tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)benzylkarbamate (89 mg, 0,267 mmol) og CESIUMKARBONATE (363 mg, 1,114 mmol) i en blanding av 1,4-dioksan (3341 μl) og vann (1114 μl), hvilket gir en fargeløs løsning. Dette ble avgasset ved bobling av nitrogen i 15 minutter, fulgt av tilsetning av $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ Adduct (36,4 mg, 0,045 mmol) og avgassing i ytterligere 5 minutter. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 50 $^\circ\text{C}$ under en nitrogen-atmosfære i én time. LC-MS analysen viste reaksjonsslutt. Reaksjonsblandingen fikk avkjøles til romtemperatur, fortynnet med vann (5 ml) og ekstrahert med etylacetat (3 x 5 ml). De samlede organiske faser ble tørket over Na_2SO_4 , filtrert og konsentrert til tørrhet under redusert trykk, hvilket gir et gråhvitt, fast stoff. Det resulterende residuet ble rensset ved Biotage (15 - 85 % cykloheksan:EtOAc; 10 g kolonne), hvilket gir tittelforbindelsen (80 mg, 74%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 7,39 (1H, s), 7,32-7,26 (5H, m), 7,20-7,18 (2H, dd), 7,12-7,10 (2H, d), 4,89 (2H, s), 4,80 (1H, br), 4,27 (2H, s), 3,87-3,86 (2H, d), 1,48-1,45 (9H, br), 1,18-1,15 (1H, m), 0,60-0,56 (2H, m), 0,48-0,45 (2H, m).

Trinn 2: 6-(4-(aminometyl)fenyl)-1-(cyklopropylmetyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3 timer)-on

5 **[0671]** tert-butyl 4-(1-(cyklopropylmetyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)benzylkarbamat (80 mg, 0,165 mmol) ble oppløst i TFA (1 ml). Den resulterende blandingen ble omrørt i 30 sekunder ved romtemperatur og inndampet under redusert trykk. Den avbeskyttete forbindelsen ble tatt tilbake to ganger i dietyleter og det faste stoffet dannet ble vasket to ganger med dietyleter. Det
10 gjenværende løsningsmiddel ble fjernet under redusert trykk og tørket, hvilket gir tittelforbindelsen (45 mg, 70,9%) som hvitt fast stoff. LCMS: $R_T = 0,84$ min, $M+H^+ = 386$. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,33 (2H, br), 7,41 (1H, s), 7,27-7,26 (4H, m), 7,18 (3H, m), 7,13-7,12 (2H, m), 4,82 (2H, s), 3,94 (2H, s), 3,87-3,85 (2H, d), 1,16-1,14 (1H, m), 0,60-0,57 (2H, m), 0,48-0,45 (2H, m).

15 **tert-butyl 1-(4-(6-klor-5-nitro-3-fenylpyridin-2-yl)fenyl)cyklobutylkarbamat**

[0672]



20 **Trinn 1: tert-butyl (1-(4-(5-nitro-6-okso-3-fenyl-1,6-dihydropyridin-2-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat**

[0673] En løsning av (E)-tert-butyl 1-(4-(3-(dimetylamino)-2-fenylakryloyl)fenyl)cyklobutyl karbamat (95 g, 214 mmol) og 2-nitroacetamid (20 g, 192 mmol) i
25 eddiksyre (600 ml) ble omrørt ved 45°C i 3 timer, deretter ved romtemperatur i 18 timer. Det resulterende utfelte stoff ble filtrert, vasket med eddiksyre (150 ml), dietyleter (400 ml) og tørket ved omgivelsestemperatur, hvilket gir tittelforbindelsen som et gult, fast stoff (41 g). Filtratet ble konsentrert under redusert trykk. Residuet
30 ble tatt opp i dietyleter. Det resulterende utfelte stoff ble filtrert og tørket ved omgivelsestemperatur, hvilket gir en andre avling av produktet (9 g). Det totale utbyttet av tittelforbindelse var 48%, 1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO): 13,02 (1H, brs),

8,42 (1H, s), 7,6-7,1 (9H, m), 2,35 (4H, m), 1,98 (1H, m), 1,76 (1H, m), 1,3-1,1 (9H, m).

Trinn 2: tert-butyl 1-(4-(6-klor-5-nitro-3-fenylpyridin-2-yl)fenyl)cyklobutylkarbamat

5

[0674] En løsning av tert-butyl 1-(4-(6-hydroksy-5-nitro-3-fenylpyridin-2-yl)fenyl)cyklobutyl karbamat (50 g, 2,16 mmol) og 10% Pd/C (0,2 g) i THF (2 L) ble hydrogenert i en autoklav (2 bar) i 15 timer ved romtemperatur. Løsningen ble deretter filtrert gjennom celite og celite ble vasket med THF (0,5 L). De samlede filtrater ble konsentrert under redusert trykk. Residuet ble utnidd i dietyler. Det resulterende hvite presipitat ble filtrert og tørket ved omgivelse, hvilket gir tittelforbindelsen (50 g, 91%). Den ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensning.

10

Trinn 3: tert-butyl 1-(4-(6-klor-5-nitro-3-fenylpyridin-2-yl)fenyl)cyklobutylkarbamat

15

[0675] Til et Schlenck rør ble det tilsatt tert-butyl 1-(4-(6-klor-5-nitro-3-fenylpyridin-2-yl)fenyl)cyklobutylkarbamat (10 g, 21,67 mmol), trifenylfosfin (17,05 g, 65 mmol), DCE (200 ml) og karbontetraklorid (2,19 ml, 22,75 mmol). Den resulterende heterogene løsning ble oppvarmet ved 100°C i 35 minutter. Den ble deretter konsentrert under redusert trykk. Residuet ble rensset ved Biotage kromatografi (gradient 0% til 3% metanol i diklormetan), hvilket gir tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff (6 g, 57%), ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8,30 (1H, s), 7,4-7,2 (9H, m), 2,51 (4H, m), 2,10 (1H, m), 1,88 (1H, m), 1,3-1,1 (9H, m).

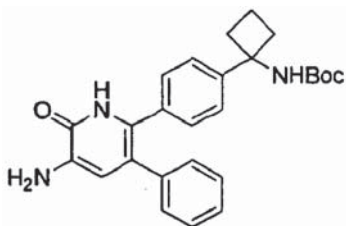
20

25

tert-butyl (1-(4-(5-amino-6-okso-3-fenyl-1,6-dihydropyridin-2-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat

30

[0676]



Trinn 1: tert-butyl (1-(4-(5-nitro-6-okso-3-fenyl-1,6-dihydropyridin-2-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat

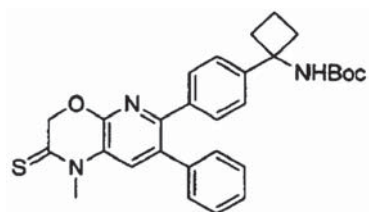
[0677] (E)-tert-butyl-1-(4-(3-(dimethylamino)fenyl)cyklobutyl)karbamat (10 g, 23,78 mmol) og 2-nitroacetamid (2,45 g, 23,78 mmol) ble oppløst i eddiksyre (125 ml), hvilket gir en gul løsning. Denne ble reaksjonsblandingen oppvarmet til 50°C i 2 timer og deretter omrørt ved romtemperatur i 16 timer. Det oppnådde presipitatet ble filtrert, vasket med dietyleter og tørket inntil konstant vekt, hvilket gir tittelforbindelsen som et gult, fast stoff (4,1 g, 37,4%).

Trinn 2: tert-butyl (1-(4-(5-amino-6-okso-3-fenyl-1,6-dihydropyridin-2-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat

[0678] Tert-butyl (1-(4-(5-nitro-6-okso-3-fenyl-1,6-dihydropyridin-2-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (10,95 g, 23,77 mmol) ble oppløst i eddiksyre (250 ml) ved romtemperatur. Sinkpulver (10 g, 153 mmol) ble tilsatt ved 30°C og den resulterende suspensjonen ble omrørt ved romtemperatur i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk og det oppnådde residuet ble fordelt mellom vann (250 ml) og etylacetat (250 ml). Den vandige fasen ble ekstrahert med frisk etylacetat (3 x 200 ml) og de samlede organiske lag ble vasket med vann (200 ml), saltvann (200 ml), tørket på vannfri Na₂SO₄, filtrert og konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Det oppnådde rå ble rensset ved Biotage silikagel kromatografi (gradient 0% til 3% metanol i diklormetan), hvilket gir tittelforbindelsen (4,3 g, 43%). Den ble anvendt for neste trinn uten ytterligere rensning. LCMS (Metode A) RT 5,96 min, M+1 =432.

tert-butyl (1-(4-(1-metyl-7-fenyl-2-tiokso-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat

[0679]

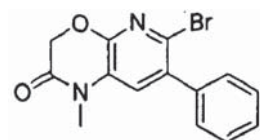


[0680] Tert-butyl (1-(4-(1-metyl-7-fenyl-2-okso-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutyl)karbamat (200 mg, 0,412 mmol) ble suspendert i toluen (5 ml). Lawesson's reagens (125 mg, 0,309 mmol) ble tilsatt ved romtemperatur. Den resulterende blandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 5

timer. Etter å ha blitt avkjølt til romtemperatur, ble blandingen konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Det resulterende residuet ble oppløst i minimum mengde av diklormetan (1 ml) og behandlet med diisopropyleter (7 ml). Et gult, fast stoff ble knust ut. Den ble filtrert og tørket inntil konstant vekt (200 mg, 96%). LCMS (Metode A): $R_T = 7,08$ min, $M+1 = 502$.

6-brom-1-metyl-7-fenyl-1-H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

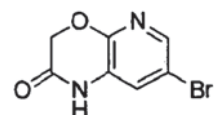
[0681]



[0682] I et 15 ml reaksjonsrør ble det tilsatt 6-brom-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on (1,00 g, 3,28 mmol) i vannfri N,N-dimetylformamid (5 ml), kaliumkarbonat (1,359 g, 9,83 mmol) og jodmetan (0,246 ml, 3,93 mmol), hvilket gir en brun suspensjon. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur under en nitrogen-atmosfære i 1 time. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med mettet natriumbikarbonat-løsning (30 ml) og ekstrahert inn i diklormetan (3 x 15 ml). De samlede organiske faser ble tørket over vannfri Na_2SO_4 , filtrert og konsentrert til tørrhet under redusert trykk, hvilket gir en brun olje. Residuet ble rensert ved Biotage kromatografi (silika 50 g kolonne, cykloheksan:etylacetat, gradient eluering fra 88:12 til 0:100), hvilket gir et blekgult, fast stoff (780 mg, 74,6 % utbytte). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 7,51-7,44 (5H, m), 7,20 (1H, s), 4,91 (2H, s), 3,36 (3H, s).

7-brom-1H-pyrid[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

[0683]

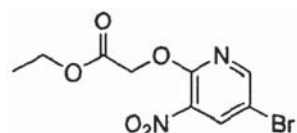


[0684] i en 500 ml rundbunnet kolbe ble det tilsatt etyl 2-(5-brom-3-nitropyridin-2-yloxy)acetat (5,2 g, 17,04 mmol) i saltsyre, 37% (50 ml), hvilket gir en gul suspensjon. Blanding ble avkjølt til 0-5°C fulgt av porsjonsvis tilsetning av tinnpulver (10,1168 g, 85 mmol). Man må være forsiktig ved tilsetningen som er meget eksoterm. Blanding ble omrørt ved romtemperatur i ytterligere 30 minutter etter tilsetningen. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 80 °C under en nitrogen-

atmosfære i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med vann (250 ml). Fellingen ble filtrert, vasket med vann (200 ml) og dietyleter (200 ml) og tørket inntil konstant vekt, hvilket gir tittelforbindelsen (3,2 g, 82%). ^1H NMR (500 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 10,41 (2H, s), 7,88 (2H, s), 7,34 (2H, s), 4,85 (2H, s).

5 **etyl 2-((5-brom-3-nitropyridin-2-yl)oksy)acetat**

[0685]



10

[0686] Til en suspensjon av natriumhydrid (5,31 g, 133 mmol) i 1,4-dioksan (250 ml) ble det tilsatt dråpevis etylglykolat (12,56 ml, 133 mmol) over en periode på 30 minutter ved å forsikre at temperaturen ble holdt under 30°C. Den resulterende tykke suspensjonen ble omrørt ved romtemperatur i 15 minutter. I en separat 1 L

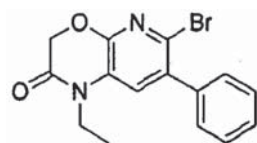
15 rundbunnet kolbe ble det tilsatt 5-brom-2-klor-3-nitropyridin (21 g, 88 mmol) i 1,4-dioksan (150 ml), hvilket gir en brun løsning. Natriumhydrid/etyl glykolat oppslemning ble tilsatt dråpevis over en periode på 30 minutter. Den resulterende reaksjonsblanding ble oppvarmet til 80 °C natten over. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk og residuet ble rensset ved Biotage kromatografi

20 (silika 340 g kolonne, gradient eluering fra 0% til 10% etylacetat i sykloheksan), hvilket gir et blekgult, fast stoff (11,8 g, 43 % utbytte). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 8,48 (1 H, d), 8,42 (1H, d), 5,07 (2H, s), 4,25 (2H, q), 1,30 (3H, s).

6-brom-1-etyl-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

25

[0687]



30

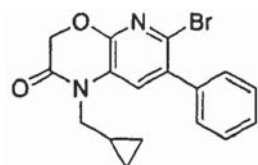
[0688] I et 15 ml reaksjonsrør ble det tilsatt 6-brom-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on (300 mg, 0,983 mmol), jodetan (0,095 ml, 1,180 mmol) og kaliumkarbonat (408 mg, 2,95 mmol) i vannfri N,N-dimetylformamid (1 ml), hvilket gir en brun suspensjon. Dette ble omrørt ved 50 °C under en nitrogen-atmosfære i 60 minutter. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med mettet natriumbikarbonat-løsning (5

ml) og ekstrahert med etylacetat (3 x 5 ml). De samlede organiske faser ble vasket med 50:50 vann:saltvann (3 x 5 ml), tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert til tørrhet under redusert trykk, hvilket gir et brunt, fast stoff. Dette ble rensed ved Biotage kromatografi (25 g silika patron, cykloheksan:etylacetat, gradient eluering fra 90:10 til 20:80), hvilket gir tittelforbindelsen som et beige, fast stoff (160 mg, 48,8 % utbytte).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7,58-7,37 (5H, m), 7,21 (1H, s), 4,86 (2H, s), 3,96 (2H, q), 1,27 (3H, t). LCMS (Metode D) RT 1,293 min, M+1= 334.

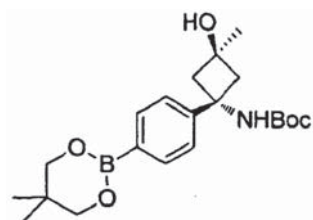
6-brom-1-(cyklopropylmetyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

[0689]



[0690] I et 15 ml reaksjonsrør ble det tilsatt 6-brom-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on (300 mg, 0,983 mmol), (brommetyl)cyklopropan (0,114 ml, 1,180 mmol) og kaliumkarbonat (408 mg, 2,95 mmol) i vannfri N,N-dimetylformamid (1 ml), hvilket gir en brun suspensjon. Dette ble omrørt ved 50°C under en nitrogen-atmosfære i 60 minutter. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med mettet natriumbikarbonat-løsning (5 ml) og ekstrahert inn i etylacetat (3 x 5 ml). De samlede organiske faser ble vasket med 50:50 vann:saltvann (3 x 5 ml), tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert til tørrhet under redusert trykk, hvilket gir et brunt, fast stoff. Dette ble rensed ved Biotage kromatografi (25 g silika patron, cykloheksan:etylacetat, gradient eluering fra 90:10 til 20:80), hvilket gir tittelforbindelsen som et beige, fast stoff (160 mg, 0,445 mmol, 45,3 % utbytte). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7,58-7,37 (5H, m), 7,32 (1H, s), 4,88 (2H, s), 3,81 (2H, d), 1,14-1,01 (1H, m), 0,60-0,53 (2H, m), 0,47-0,40 (2H, m).

tert-butyl ((1r,3r)-1-(4-(5,5-dimetyl-1,3,2-dioksaborinan-2-yl)fenyl)-3-hydroksy-3-metylcyklobutyl)karbammat

[0691]

Trinn 1: 2-((1r,3r)-1-(4-(5,5-dimetyl-1,3,2-dioksaborinan-2-yl)fenyl)-3-hydroksy-3-metylcyklobutyl)isoindolin-1,3-dion

5

[0692] I en 100 ml rundbunnet kolbe ble det tilsatt 2-((1r,3r)-1-(4-bromfenyl)-3-hydroksy-3-metylcyklobutyl)isoindolin-1,3-dion (0,710 g, 1,838 mmol), 5,5,5',5'-tetrametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioksaborinan) (0,700 g, 3,10 mmol) og kaliumacetat (0,361 g, 3,68 mmol) i vannfri DMSO (35,4 ml), hvilket gir en fargeløs suspensjon. Dette ble avgasset ved bobling av nitrogen i 15 minutter, fulgt av tilsetning av PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ addukt (0,150 g, 0,184 mmol). Den resulterende suspensjonen ble oppvarmet til 80 °C under en nitrogen-atmosfære natten over. Reaksjonsblandingen fikk avkjøles til romtemperatur, fortynnet med etylacetat (180 ml), filtrert gjennom celite, vasket med vann (2 x 180 ml) deretter saltvann (180 ml), tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert til tørrhet under redusert trykk, hvilket gir en brun olje. Dette ble rensed ved Biotage kromatografi (silika 50 g patron, cykloheksan:etylacetat, gradient eluering fra 90:10 til 0:100), hvilket gir tittelforbindelsen som et gråhvitt, fast stoff (263 mg, 0,627 mmol, 34,1 % utbytte). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7,82-7,72 (5H, m), 7,70-7,63 (4H, m), 3,73 (3H, s), 3,36 (2H, d), 3,19 (2H, d). LCMS (Metode D) RT 0,890 min, M+1= 420.

10

15

20

Trinn 2: tert-butyl ((1r,3r)-1-(4-(5,5-dimetyl-1,3,2-dioksaborinan-2-yl)fenyl)-3-hydroksy-3-metylcyklobutyl)karbam

25

[0693] I et 15 ml reaksjonsrør ble det tilsatt 2-((1r,3r)-1-(4-(5,5-dimetyl-1,3,2-dioksaborinan-2-yl)fenyl)-3-hydroksy-3-metylcyklobutyl)isoindolin-1,3-dion (220 mg, 0,525 mmol) og hydrazinmonohydrat (0,2 ml, 4,12 mmol) i etanol (4 ml), hvilket gir en blekgul løsning. Dette ble oppvarmet til 80 °C natten over hvilket gir en hvit suspensjon. Reaksjonsblandingen ble filtrert og filtratene konsentrert til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble gjenoppløst i metanol (4 ml) fulgt av tilsetning av di-tert-butyl dikarbonat (0,244 ml, 1,049 mmol) og trietylamin (0,183 ml, 1,312 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 50°C natten over. Reaksjonsblandingen ble

30

fortynnet med etylacetat (16 ml) og vasket med vann (8 ml), tørket over Na_2SO_4 , filtrert og konsentrert til tørrhet under redusert trykk, hvilket gir et gult, fast stoff. Dette ble rensed ved Biotage kromatografi (25 g silika patron, cykloheksan:etylacetat, gradient eluering fra 90:10 til 20:80), hvilket gir tittelforbindelsen som et gråhvitt, fast stoff (88 mg, 0,226 mmol, 43,1 % utbytte). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3Cl_3) δ 7,75 (2H, m), 7,38 (2H, s), 3,76 (3H, s), 2,80-2,63 (4H, m), 2,60-2,45 (2H, m), 2,16-2,03 (2H, m), 1,49-1,29 (9H, m), 1,01 (6H, s). LCMS (Metode D) RT = 0,814 min, M+1= 390.

AKT Kinase Forsøkstesting

10

[0694] Testing av forbindelsene ble utført ved anvendelse av et AKT Kinase Forsøk: Aktivert AKT isoformer 1, 2 og 3 ble analysert ved å anvende en 5' FAM Crosstid (Seq. GRPRTSSFAEG-OH). Graden av kinase fosforylering ble bestemt ved fluorescerende polarisasjon ved anvendelse av IMAP progressivt bindingsreagens, som innfører bindingskuler som tillater reagentet å spesifikt binde til fosfatrester via kovalent koordinasjon kompleks bindinger.

[0695] iMAP bindingsløsning stopper Crosstid / kinase interaksjon og spesifikt binder fosforylert substrater. Graden av fosforylering blir bestemt ved fluorescerende polarisasjon (eksitasjon 485nm; emisjon 528nm) eller reduksjonen i hastighet av rotasjon av det eksiterte substratet.

[0696] De følgende materialer ble anvendt i forsøket:

1. a) Aktiverte AKT isoformer (SignalChem.) oppløst i Fullstendig Reaksjonsbuffer ved en for-bestemt konsentrasjon valgt slik at forsøket ble utført i det lineære området.
2. b) AKT substrat peptid: FAM Crosstid (R7110) Molekylær Anordninger, fortynnet i fullstendig reaksjonsbuffer.
3. c) iMAP Progressiv Screening Uttrykker Sett (R8127) Molekylær Anordninger
4. d) Fullstendig Reaksjonsbuffer inneholdende 0,1% BSA, 10mM Tris-HCl, 10mM MgCl_2 , 0,05% NaN_3 og 0,01% fosfat fri BSA, 1mM DTT
5. e) Progressiv Bindingsløsning inneholdende 75% Buffer A, 25% Buffer B og lite volum Bindingsreagens som inneholder bindingsenhet for forsøket
6. f) ATP fortynnet i fullstendig reaksjonsbuffer
7. g) Sort polystyren 384 brønn forsøksplater (Nunc).

35

8. h) Biotek Synergy 4 Hybrid Plateleser.

5 **[0697]** 5µl av testforbindelse ble oppløst i DMSO (Sigma Aldrich) og i serie fortynnet i fullstendig reaksjonsbuffer, hvilket gir en fjorten punkt halv log dose respons og utplatet i 384 brønn sorte plater. Forbindelsen ble inkubert ved romtemperatur med aktivert AKT isoform (5µl) ved for-bestemt konsentrasjon, i 45 minutter.

10 **[0698]** 2,5µl av ATP løsningen blandet med 2,5µl av AKT substrat peptid (FAM Crosstid (R7110) Molekylær Anordninger) ble dispensert inn i hver brønn og platen sentrifugert ved 1000rpm i 20 sekunder for å sikre homogen blanding av reagenser. Reaksjonsblandingen ble inkubert i mørket i én time ved romtemperatur.

15 **[0699]** Kinase reaksjonen ble stanset ved tilsetning av Progressiv Bindingsløsning og blandingen latt ekvilibrere i én time i mørket, ved romtemperatur.

20 **[0700]** Den fluorescerende polarisasjonen dannet i hver brønn ble bestemt ved anvendelse av en Biomek Synergy 4 Hybrid plateleser. Kort fortalt, hver reaksjonsløsning ble eksitert ved 485nm med emisjon målt ved 528nm i både den parallele og perpendikulære banen.

25 **[0701]** Polarisasjonsverdi dannet i hver brønn ble beregnet av Gen5 programvare (Biotek) og % hemning av kinase aktivitet sammenlignet med konstituent kontroll ble beregnet via GraphPad Prisme. IC₅₀ verdier for hver forbindelse ble beregnet ved ikke-lineær regresjonsanalyse ved anvendelse av Prisme programvare.

30 **[0702]** Alle plater ble internt kontrollert ved to metoder. Først, ved å beregne signalet: bråkforhold; basert på kinase polarisasjon uten inhibitor og polarisasjon dannet ved fullstendig reaksjonsbuffer i fravær av aktivert kinase. For det andre ved å bestemme IC₅₀ verdier dannet av kjente inhibitorer av AKT isoformen.

35 **[0703]** Testing av forbindelsene ble også utført ved anvendelse av *in vitro* celleproliferasjonsforsøk:
Celle Titre Glo (Promega) er et meget sensitivt homogent reagens anvendt for å bestemme levedyktigheten til celler. Reagenset anvender en stabil form av luciferase for å måle ATP som et resultat av levedyktighet. Luminiserende verdier dannet i forsøket er direkte proporsjonale med antallet levedyktige celler i ditt forsøk.

[0704] De følgende materialer ble anvendt: Hvitt, klar bunnet 96-brønn forsøksplater (Costar); Celle titer Glo reagenser; LnCaP (ECACC) celler dyrket i RPMI medium (Invitrogen) supplert med 10mM HEPES (Invitrogen), 1 mM Natrium pyruvat (Invitrogen), 2mM L-Glutamin (Invitrogen) og 10% Føtalt kalveserum (Invitrogen); PC3 (ECACC) celler dyrket i RPMI medium supplert med 10% Føtalt kalveserum (Invitrogen); Trypsin (Invitrogen); PBS (Invitrogen); Biotek Synergy 4 Hybrid Plateleser; 96-brønn plate shaker (Stuart SSL5); Eppendorf 5414 desk-top centrifuge; Beckman Coulter celletellinger Z1 enkelt terskelsystem.

[0705] Prostata cellerlinjer, PC3 og LnCaP, ble vasket, løsnet og resuspendert i deres respektive friske media. Cellene ble pelletert ved sentrifugering (Eppendorf 5414) og brukt supernatant kastet. Cellene ble resuspendert ved vortex blanding, tellet og podet i klar bunn hvite 96 brønnplater med en densitet på 5000 celler pr. brønn. Cellene ble inkubert (Sanyo) natten over ved 37°C (95% O₂/5% CO₂) og neste dag behandlet med økende konsentrasjoner av testforbindelse formulert i friskt medium. Platene ble returnert til inkubatoren i 72 timer.

[0706] Celle Titre Glo (Promega) ble fremstilt ved blanding av tilførte reagenser som pr. produsent's instruksjoner og fikk stå ved romtemperatur. Celleplater ble fjernet fra inkubatoren og 80 µl av celle Titre Glo løsning satt til hver brønn. Platen ble ristet i fem minutter for å sikre homogen blanding av reagenser og celler, deretter fikk dette stå i ti minutter ved romtemperatur.

[0707] Celle levedyktighet etter forbindelsesbehandling ble bestemt ved luminiserende intensitet emittert fra medikament behandlede brønner i platen. Kort fortalt, forsøkesplate ble plassert i Biotex Synergy 4 Hybrid plateleser og luminescens ble lest i hver brønn. Brønner behandlet med forbindelsen ble sammenlignet med konstituent behandlet brønner og % hemning av cellelevedyktighet beregnet.

[0708] Dataene ble analysert ved anvendelse av GraphPad Prisme, med I₅₀ verdier dannet ved anvendelse av ikke-lineær regresjon av datasettet.

Analyse av forbindelseeffekter på AKT signaliseringsbaner

[0709] Fosforyleringsstatus av forskjellige medlemmer av AKT/PI3K banen ble undersøkt via western blotting.

5 **[0710]** *Materialer nødvendige i denne analysen:* 20x løpe buffer (Invitrogen); Rainbow markør ladder (GE Healthcare); Reduksjon av buffer (Invitrogen); 20x Overføring buffer (Invitrogen); 4-12% Bis-tris Geler (Invitrogen); Filter papir (Whatman); Nitrocellulose (Amersham); ECL pluss deteksjonsreagenser (GE Healthcare); Radiografisk film (Kodak); Biorad Protein bestemmelse reagens (Biorad);

10 AKT bane signaliserings antistoffer (Celle Signalisering) LnCaP og PC3 cellelinjer ble vasket, løsnet og resuspendert i friskt medium. De ble podet i 90mm² skålene og inkubert natten over (95% O₂ / 5% CO₂) for å tillate adherens. Når cellene hadde nådd 60% sammenflyting, ble mediet fjernet og erstattet med forbindelse eller konstituent supplert medium. Platene ble inkubert i et område av tidspunkter.

15

[0711] Mediet ble fjernet og cellene plassert på is og vasket i PBS. 300µl av lyse buffer ble satt til skålen og latt stå i noen få minutter, før cellene ble skrapet inn i løsningen og pipettert inn i et sentrifugerør. Røret ble plassert på is i 10 minutter og deretter vortex-behandlet for å behjelpe cellulær lyse. Prøven ble sentrifugert

20 (Eppendorf bench-top ultra-fuge) ved 13,2k rpm i 10 minutter ved 4°C. Den resulterende supernatant ble undersøkt for proteininnhold ved anvendelse av Bradford metode (Biorad) og like mengder av protein beregnet og oppvarmet i prøve reduksjon av buffer til 95°C for ti minutter.

20

25 **[0712]** Prøvene ble kjørt på 4-12% Bis-tris geler (Invitrogen), overført på nitrocellulosemembran (Amersham) og blokkert med en 5% ikke-fett melkeløsning.

[0713] Membranene ble anvendt for å bestemme forskjell av total AKT, pSer473 AKT, pGSK3β og total GSK3p (alle oppnådd fra Celle Signalisering). De respektive primære antistoffer ble fortynnet i 1 % ikke-fett melk blokkeringsløsning og inkubert

30 på membranene natten over ved 4°C. Membranene ble vasket tre ganger i PBS og inkubert med de respektive sekundær antistoffer (Sigma Aldrich) i to timer og proteinene ble detektert ved anvendelse av ECL pluss deteksjonsreagenser (GE Healthcare).

35

SEKVENSLISTING**[0714]**

5 <110> Almac Oppdagelse Begrenset
 <120> Farmasøytiske Forbindelser
 <130> NLW/P110576wO00
 <160> 1
 <170> PatentIn versjon 3,5
 10 <210> 1
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Kunstig Sekvens
 <220>
 15 <223> 5' FAM Crosstid
 <220>
 <221> MISC_TREKK
 <222> (1)..(1)
 <223> Modifikasjon med 5' FAM
 20 <400> 1
 Gly Arg Pro Arg Thr Ser Ser Phe Ala Glu Gly
 1 5 10

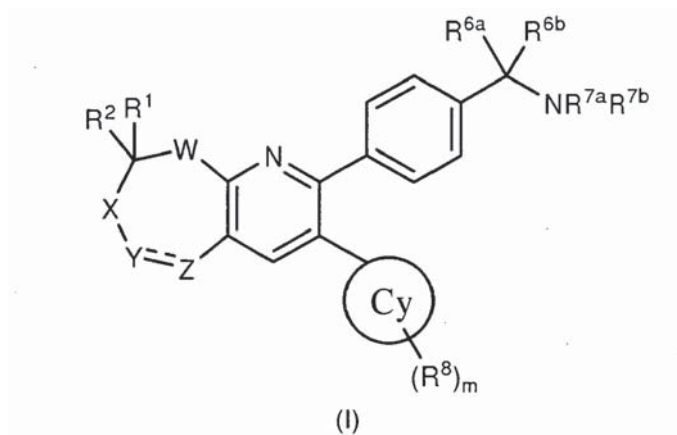
25

30

35

Patentkrav

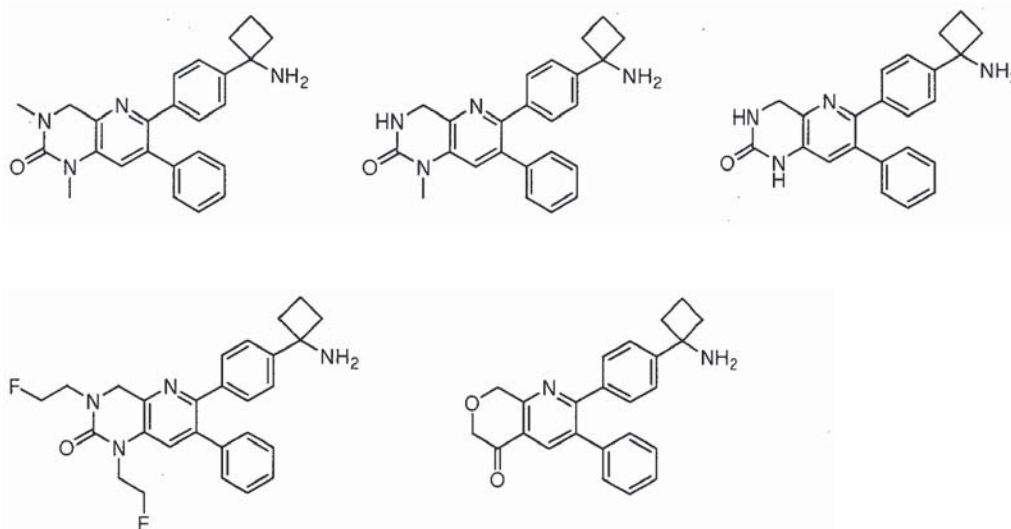
1. En forbindelse med formel (I):



5 hvor:

- R^1 og R^2 er hver uafhængig valgt fra hydrogen, aryl, C1-C10 alkyl, CN, CHO, CO₂H, CONH₂, CONHR³, CONR^{3a}R^{3b}, COR³, CO₂R³, NH₂, NHR³, NR^{3a}R^{3b}, NHCOR³, NHSO₂R³, NR^{3a}COR^{3b}, NR^{3a}SO₂R^{3b}, OH, OR³, SH, SR³, SOR³, SO₂R³, SO₂NHR³, SO₂NR^{3a}R^{3b}, F, Cl, Br og I, hvor hver R³, R^{3a} og R^{3b} er uafhængig valgt fra C1-C10 alkyl, omfattende hvor
- 10 R^{3a} og R^{3b} er bundet til hverandre for å danne en heterocyklisk gruppe som omfatter nitrogenet som de er bundet til,
- hvor separat R¹ og R² kan være bundet til hverandre for å danne en eventuelt substitueret og eventuelt mettet heterocyklisk gruppe eller karbocykel som omfatter C atom som de er bundet til; eller R¹ og R² sammen er okso eller eventuelt C1-C10 alkyl
- 15 O-substitueret oksim;
- W er O, S, SO, SO₂, NR' eller CR^aR^b hvor R' er enten hydrogen eller C1-C10 alkyl og hvor R^a og R^b er hver uafhængig valgt fra medlemmer av gruppen hvorfra R¹ og R² er valgt ovenfor;
- X er enten fraværende eller er CR⁴R⁵ hvor R⁴ og R⁵ er hver uafhængig valgt fra
- 20 medlemmer av gruppen hvorfra R¹ og R² er valgt ovenfor;
- Y og Z er uafhængig enten substitueret eller usubstitueret nitrogen eller karbon og hvor karbon er substitueret med substituenten uafhængig valgt fra medlemmer av gruppen hvorfra R¹ og R² er valgt ovenfor eller når nitrogen da er substituenten valgt fra aryl, C1-C10 alkyl, SO₂R³, CONHR³, CONR^{3a}R^{3b}, COR³ og CO₂R³ hvor R³, R^{3a} og R^{3b} er som
- 25 definert ovenfor eller hvor Y og Z sammen danner en eventuelt substitueret heterocyklisk eller karbocyklisk gruppe eller hvor Y er SO₂;
- R^{7a} og R^{7b} er uafhængig valgt fra H og alkyl, omfattende hvor R^{7a} og R^{7b} er bundet til hverandre for å danne en heterocyklisk gruppe som omfatter nitrogenet som de er bundet til; og

- R^{6a} og R^{6b} er uavhengig valgt fra: H, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkenyl og (C_1-C_6) alkynyl, hvor nevnte alkyl eventuelt er substituert med opptil tre substituenten valgt fra: OH og halogen; eller R^{6a} og R^{6b} kan sammen danne en monocyklisk eller bicyklisk karbo- eller heterocyklisk gruppe med 3-7 elementer i hver ring, nevnte heterocyklisk gruppe som har ett eller flere heteroatomer valgt fra N, O og S og nevnte karbo- eller heterocyklisk gruppe eventuelt er substituert med én eller flere substituenten valgt fra: (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_6) cykloalkyl, (C_1-C_6) alkoksy, CO_2H , halogen, OH, CN og $NR^{3a}R^{3b}$, nevnte alkyl, cykloalkyl og alkoksy eventuelt er substituert med én eller flere substituenten valgt fra halogen, CN, OH og $NR^{3a}R^{3b}$; og
- ring Cy er valgt fra $(C_3$ til $C_8)$ cykloalkyl, alkylcykloalkyl, heterocykloalkyl, heteroaryl og aryl, hvor m er 0, 1, 2, 3, 4 eller 5 og hver R^8 er uavhengig valgt fra alkyl, CN, CHO, CO_2H , $CONH_2$, $CONHR^9$, $CONHR^{9a}R^{9b}$, COR^9 , CO_2R^9 , NH_2 , NHR^9 , $NR^{9a}R^{9b}$, $NHCOR^9$, $NHSO_2R^9$, $NR^{9a}COR^{9b}$, $NR^{9a}SO_2R^{9b}$, OH, OR^9 , SH, SR^9 , F, Cl, Br og I, hvor hver R^9 , R^{9a} og R^{9b} er uavhengig valgt fra alkyl, omfattende hvor R^{9a} og R^{9b} danner en heterocyklisk gruppe som omfatter nitrogenet som de er bundet til eller Cy kan være jod;
- eller en forbindelse valgt fra gruppen:



og farmasøytisk akseptable salter, stereoisomerer og tautomerer derav.

2. Forbindelse ifølge krav 1, hvor X er fraværende og er W er CH_2 eller O.

3. Forbindelse ifølge krav 1 eller krav 2, hvor R^{63} og R^{6b} sammen danner



det vil si at de fortrinnsvis danner cyclobutan.

4. Forbindelse ifølge krav 3, hvor gruppen bundet til fenylingen i struktur I er 1-aminocyklobutyl.

5. Forbindelse ifølge et hvilket som helst et av de foregående kravene, hvor bindingen mellom Y og Z er en enkeltbinding.

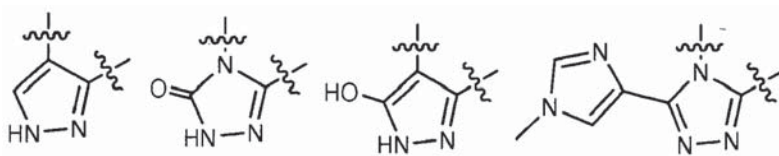
6. Forbindelse ifølge krav 2 hvor Y er karbonyl og Z eventuelt er substituert amino eller Z er karbonyl og Y eventuelt er substituert amino.

7. Forbindelse ifølge krav 6 hvor W er O og R^1 og R^2 er hydrogen.

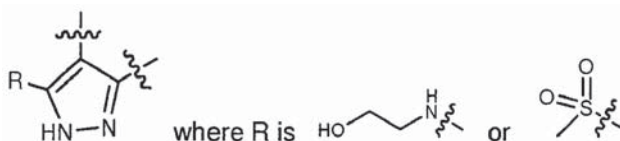
8. Forbindelse ifølge krav 6 eller krav 7 hvor, når amino er substituert, det er fortrinnsvis metyl eller acetamido substituert.

9. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav hvor substituentene bundet til Y og Z sammen med Y og Z selv danner en 5- eller 6-leddet eventuelt substituert karbocyklisk eller heterocyklisk ring.

10. Forbindelse ifølge et hvilket som helst et av de foregående kravene hvor substituentene bundet til Y og Z sammen med Y og Z selv danner en gruppe valgt fra gruppen:



og



11. Forbindelse ifølge et hvilket som helst et av de foregående kravene, hvor Cy er fenyl og m er 0.

12. Forbindelse ifølge krav 1 som er:

2-((4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-3-fenyl-7,8-dihydrokinolin-5(6H)-on

2-((4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-3-fenyl-7,8-dihydrokinolin-5(6H)-on oksim

2-((4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-3-fenyl-7,8-dihydrokinolin-5(6H)-on O-metyloksim

- 1-((4-(8-fenyl-4,5-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-f]kinolin-7-yl)fenyl)cyklobutanamin
 1-((4-(2-metyl-8-fenyl-4,5-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-f]kinolin-7-yl)fenyl)cyklobutanamin
 1-((4-(1-metyl-8-fenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-f]kinolin-7-yl)fenyl)cyklobutanamin
 5 7-((4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-8-fenyl-4,5-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-f]kinolin-3-ol
 7-((4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-3a-metyl-8-fenyl-4,5-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-f]kinolin-3(3aH)-on
 1-((4-(3-(metyltio)-8-fenyl-4,5-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-f]kinolin-7-yl)fenyl)cyklobutanamin
 10 1-((4-(3-(metylsulfonyl)-8-fenyl-4,5-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-f]kinolin-7-yl)fenyl)cyklobutanamin
 7-((4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-N-metyl-8-fenyl-4,5-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-f]kinolin-3-amin
 15 2-(((7-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-8-fenyl-4,5-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-f]kinolin-3-yl)amino)etanol
 1-((4-(3-morfolino-8-fenyl-4,5-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-f]kinolin-7-yl)fenyl)cyklobutanamin
 7-((4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-2-metyl-8-fenyl-4,5-dihydro-3H-imidazo[4,5-f]kinolin-3-ol
 20 1-((4-(2-metyl-8-fenyl-4,5-dihydro-3H-imidazo[4,5-f]kinolin-7-yl)fenyl)cyklobutanamin
 1-((4-(9-fenyl-5,6-dihydropyrido[2,3-h]kinazolin-8-yl)fenyl)-cyklobutanamin
 8-((4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-9-fenyl-5,6-dihydropyrido[2,3-h]kinazolin-2-amin
 25 2-((4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-7,7-dimetyl-3-fenyl-7,8-dihydrokinolin-5(6H)-on
 1-((4-(4,4-dimetyl-8-fenyl-4,5-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-f]kinolin-7-yl)fenyl)cyklobutanamin
 2-((4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-3-fenyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyklohepta[b]pyridin-5-on
 30 1-((4-(9-fenyl-2,4,5,6-tetrahydropyrazolo[3',4':3,4]cyklohepta[1,2-b]pyridin-8-yl)fenyl)cyklobutanamin
 2-((4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-3-fenyl-7,8-dihydro-1,6-naftyridin-5(6H)-on
 2-((4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-6-metyl-3-fenyl-7,8-dihydro-1,6-naftyridin-5(6H)-on
 2-((2-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-5-okso-3-fenyl-7,8-dihydro-1,6-naftyridin-6(5H)-yl)acetonitril
 35 2-((4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-6-(2-dimetylamino)etyl)-3-fenyl-7,8-dihydro-1,6-naftyridin-5(6H)-on

- 8-((4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-9-fenyl-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,6]naftyridin-3(2H)-on
- 1-((4-(6-etyl-3-fenyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-2-yl)fenyl)cyklobutanamin
- 1-((4-(9-fenyl-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,6]naftyridin-8-yl)fenyl)cyklobutanamin
- 5 1-((4-(3-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-9-fenyl-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,6]naftyridin-8-yl)fenyl)cyklobutanamin
- 6-((4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on
- 6-((4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1-metyl-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on
- 10 on
- 6-((4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-7-fenyl-1-(prop-2-yn-1-yl)-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on
- 2-((6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-1-yl)acetonitril
- 15 6-((4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1-(2-(dimetylamino)etyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on
- 2-((6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-1-yl)acetamid
- 6-((4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1-(2-oksopropyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on
- 20 b][1,4]oksazin-2(3H)-on
- 1-((4-(7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutanamin
- 7-((4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-8-fenyl-2,4-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-1-on
- 1-((4-(8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutanamin
- 25 yl)fenyl)cyklobutanamin
- 1-((4-(1-metyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutanamin
- 1-((6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-1-yl)etanon
- 30 1-(((1H-imidazol-2-yl)metyl)-6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on
- 2-((6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-1-yl)acetonitril
- 2-((6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-1-yl)acetamid
- 35 1-yl)acetamid
- 6-((4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-7-fenyl-1-(pyridin-4-ylmetyl)-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

- 6-((4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-7-fenyl-1-(pyridin-3-ylmetyl)-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on
- 1-((4-(1-etyl-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutanamin
- 5 6-((4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1-(cyklobutylmetyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on
- etyl 2-(6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-1-yl)acetat
- 7-((4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-1-amin
- 10 6-((4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1-(2-metoksyetyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on
- 6-((4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1-etyl-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on
- 15 1-(((1H-imidazol-5-yl)metyl)-6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on
- 2-((6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-1-yl)propannitril
- 6-((4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1-(cyklopropylmetyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on
- 20 6-((4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-7-fenyl-1-(pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on
- 6-((4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1-isopropyl-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on
- 25 6-((4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1-cyklopentyl-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on
- 6-((4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-7-fenyl-1-(tiazol-4-ylmetyl)-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on
- 6-((4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-7-fenyl-1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on
- 30 6-((4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1-cyklobutyl-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on
- 3-((6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-1-yl)propannitril
- 35 1-((4-(1-metyl-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutanamin

- 4-((6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-1-yl)butannitril
- 6-((4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-7-fenyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on
- 5 5-((6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-1-yl)pentanenitril
- 1-allyl-6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on
- 6-((4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1-(2-hidroksyetyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on
- 10 1-((4-(8-fenyl-1-propyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutanamin
- 1-((4-(1-(metylsulfonyl)-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutanamin
- 6-((4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-3-(2-hidroksyetyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on
- 15 6-((4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-4-metyl-7-fenyl-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-2(1H)-on
- 6-((4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1-metyl-7-fenyl-1H-pyrido[3,2-e][1,3,4]oksatiazin 2,2-dioksid
- 20 6-((4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-7-fenyl-1-(pyridin-3-yl)-1H-pyrido[3,2-e][1,3,4]oksatiazin 2,2-dioksid
- 6-((4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-7-fenyl-1-(pyridin-3-yl)-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on
- 2-((6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-2,2-dioksido-7-fenyl-1H-pyrido[3,2-e][1,3,4]oksatiazin-1-yl)acetonitril
- 25 6-((4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-3-(2-hidroksyetyl)-1-metyl-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on
- 2-((6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-3-(2-hidroksyetyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-1-yl)acetonitril
- 30 6-((4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-3-metyl-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on
- 2-((6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-3-metyl-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-1-yl)acetonitril
- 6-((4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1-(metylsulfonylmetyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on
- 35 6-((4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

- 6-((4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1,3-dimetyl-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on
- 6-((4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1-(2,2-difluoretyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on
- 5 6-((4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1-(2-fluoretyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on
- 6-((4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-7-fenyl-3,4-dihydropyrido[3,2-d]pyrimidin-2(1H)-on
- 6-((4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-N-etyl-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-1-karboksamid
- 10 6-((4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1,3-dimetyl-7-fenyl-3,4-dihydropyrido[3,2-d]pyrimidin-2(1 H)-on
- 6-((4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1-metyl-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on O-metyloksim
- 1-((4-(7-fenyl-1-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-6-yl)fenyl)cyklobutanamin
- 15 1-((4-(1-brom-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutanamin
- (R)-2-(6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-3-metyl-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-1-yl)acetonitril
- 20 2-((6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-3-(metoksymetyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-1-yl)acetonitril
- 6-((4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-3-(metoksymetyl)-1-metyl-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on
- 6-((4-((1s,3s)-1-amino-3-hydroksycyklobutyl)fenyl)-1-metyl-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on
- 25 1-((4-(1-(difluormetyl)-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cylobutanamin
- 7-((4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-2-metyl-8-fenyl-2,4-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-1-on
- 30 1-((4-(8-fenyl-1-(trifluormetyl)-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutanamin
- 2-((7-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1-okso-8-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-2(4H)-yl)acetonitril
- 6-((4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1-isobutyl-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on
- 35 7-((4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-8-fenyl-2-(2,2,2-trifluoretyl)-2,4-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-1-on

- 7-((4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-8-fenyl-4,5-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]diazepin-2(3H)-on
- 6-((4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-7-fenyl-1-propyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on
- 5 6-((4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1-(3-hydroksy-2-(hydroksymetyl)-2-metylpropyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on
- 7-((4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-1-yl)fenyl)metanol
- 6-((4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1-metyl-7-fenyl-3,4-dihydropyrido[3,2-d]pyrimidin-10 2(1 H)-on
- 6-((4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1,3-bis(2-fluoretyl)-7-fenyl-3,4-dihydropyrido[3,2-d]pyrimidin-2(H)-on
- 1-((4-(1-cyklopropyl-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutanamin
- 15 7-((4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1,5-dimetyl-8-fenyl-4,5-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]diazepin-2(3H)-on
- 1-((4-(1-isopropyl-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutanamin
- 6-((4-((1r,3r)-1-amino-3-hydroksy-3-metylcyklobutyl)fenyl)-1-metyl-7-fenyl-1H-20 pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on
- 7-((4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1-metyl-8-fenyl-4,5-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]diazepin-2(3H)-on
- 1-((4-(1-isobutyl-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutanamin
- 25 7-((4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-N,N-dimetyl-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-1-amin
- 7-((4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1-(2-fluoretyl)-8-fenyl-4,5-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]diazepin-2(3H)-on
- 1-((4-(8-fenyl-1-(2,2,2-trifluoretyl)-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutanamin
- 30 7-((4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-1-karboksamid
- 1-((4-(1-(fluormetyl)-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutanamin
- 35 1-((4-(1-(2-metoksyetyl)-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutanamin

- 1-((4-(8-fenyl-1-(pyridin-3-yl)-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutanamin
- 1-((4-(8-fenyl-1-(pyridin-4-yl)-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutanamin
- 5 6-((4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1-metyl-7-(pyridin-3-yl)-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on
- 6-((4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1-metyl-7-(tiofen-3-yl)-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on
- 6-((4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1-metyl-7-(tiofen-2-yl)-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on
- 10 2-((4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-3-fenyl-6,8-dihydro-5H-pyrano[3,4-b]pyridin-5-on (1r,3r)-3-amino-3-(4-(1-(difluormetyl)-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)-1-metylcyklobutanol
- 1-((4-(1,8-difenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutanamin
- 15 1-((4-(8-fenyl-1-(pyridin-2-yl)-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutanamin
- 6-((4-(aminometyl)fenyl)-1-metyl-7-fenyl-1 H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on
- 6-((4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-7-(4-fluorfenyl)-1-metyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on
- 20 6-((4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-7-(cyklopropylmetyl)-1-metyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on
- 6-((4-((1s,3s)-1-amino-3-hidroksy-3-metylcyklobutyl)fenyl)-1-metyl-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on
- 25 2-((6-(4-(aminometyl)fenyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-1-yl)acetonitril
- (1s,3s)-3-amino-3-(4-(1-etyl-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutanol
- 6-((4-((1r,3r)-1-amino-3-hidroksycyklobutyl)fenyl)-1-metyl-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on
- 30 (1r,3r)-3-amino-3-(4-(1-etyl-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)-1-metylcyklobutanol
- 6-((4-((1s,3s)-1-amino-3-hidroksycyklobutyl)fenyl)-1-etyl-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on
- 35 6-((4-((1s,3s)-1-amino-3-hidroksycyklobutyl)fenyl)-1-(cyklopropylmetyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

- 7-((4-((1s,3s)-1-amino-3-hydroksycyklobutyl)fenyl)-8-fenyl-2,4-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-1-on
(4-((1-etyl-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)metanamin
- 5 6-((4-((1r,3r)-1-amino-3-hydroksy-3-metylcyklobutyl)fenyl)-1-etyl-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on
6-((4-((1r,3r)-1-amino-3-hydroksy-3-metylcyklobutyl)fenyl)-1-(cyklopropylmetyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on
6-((4-((1r,3r)-1-amino-3-hydroksy-3-metylcyklobutyl)fenyl)-1-(2-fluoretyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on
- 10 6-((4-(aminometyl)fenyl)-7-fenyl-1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on
2-((6-(4-((1s,3s)-1-amino-3-hydroksycyklobutyl)fenyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-1-yl)acetonitril
- 15 6-((4-((1s,3s)-1-amino-3-hydroksycyklobutyl)fenyl)-7-fenyl-1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on
6-((4-(1-aminocyklopropyl)fenyl)-1-metyl-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on
2-((6-(4-((1r,3r)-1-amino-3-hydroksy-3-metylcyklobutyl)fenyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-1-yl)acetonitril
- 20 6-((4-(aminometyl)fenyl)-1-etyl-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on
6-((4-((1r,3r)-1-amino-3-hydroksy-3-metylcyklobutyl)fenyl)-7-fenyl-1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on
6-((4-(aminometyl)fenyl)-1-(cyklopropylmetyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on
- 25 7-((4-((1r,3r)-1-amino-3-hydroksy-3-metylcyklobutyl)fenyl)-8-fenyl-2,4-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-1-on
og farmasøytisk akseptable salter, stereoisomerer og tautomerer derav.
- 30 **13.** Forbindelse ifølge krav 1 being:
1-((4-(8-fenyl-4,5-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-f]kinolin-7-yl)fenyl)cyklobutanamin
7-((4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-8-fenyl-4,5-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-f]kinolin-3-ol
2-(((7-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-8-fenyl-4,5-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-f]kinolin-3-yl)amino)etanol
- 35 1-((4-(9-fenyl-5,6-dihydropyrido[2,3-h]kinazolin-8-yl)fenyl)-cyklobutanamin
2-((4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-3-fenyl-7,8-dihydro-1,6-naftyridin-5(6H)-on

8-((4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-9-fenyl-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,6]naftyridin-3(2H)-on

1-((4-(3-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-9-fenyl-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,6]naftyridin-8-yl)fenyl)cyklobutanamin

5 6-((4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1-metyl-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

2-((6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-1-yl)acetonitril

og farmasøytisk akseptable salter, stereoisomerer og tautomerer derav.

10

14. Forbindelse ifølge krav 1 som er:

2-((6-(4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-1-yl)acetonitril

og farmasøytisk akseptable salter, stereoisomerer og tautomerer derav.

15

15. Forbindelse ifølge krav 1 som er:

6-((4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-7-fenyl-1-(prop-2-yn-1-yl)-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

20

1-((4-(1-etyl-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutanamin

6-((4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1-etyl-7-fenyl-1 H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

6-((4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1-(cyklopropylmetyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

25

6-((4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-7-fenyl-1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

6-((4-(1-aminocyklobutyl)fenyl)-1-(2-fluoretyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

30

1-((4-(1-(difluormetyl)-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cylobutanamin

1-((4-(1-(fluormetyl)-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)cyklobutanamin

6-((4-((1r,3r)-1-amino-3-hydroksycyklobutyl)fenyl)-1-metyl-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

35

(1r,3r)-3-amino-3-(4-(1-etyl-8-fenyl-4H-pyrido[2,3-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oksazin-7-yl)fenyl)-1-metylcyklobutanol

6-((4-((1r,3r)-1-amino-3-hydroksy-3-metylcyklobutyl)fenyl)-1-etyl-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

6-((4-((1r,3r)-1-amino-3-hydroksy-3-metylcyklobutyl)fenyl)-1-(cyklopropylmetyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

5 6-((4-((1r,3r)-1-amino-3-hydroksy-3-metylcyklobutyl)fenyl)-1-(2-fluoretyl)-7-fenyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on

2-((6-(4-((1r,3r)-1-amino-3-hydroksy-3-metylcyklobutyl)fenyl)-2-okso-7-fenyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-1-yl)acetonitril

10 6-((4-((1r,3r)-1-amino-3-hydroksy-3-metylcyklobutyl)fenyl)-7-fenyl-1-(2,2,2-trifluoretyl)-1 H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-2(3H)-on
og farmasøytisk akseptable salter, stereoisomerer og tautomerer derav.

16. Et farmasøytisk preparat omfattende en farmasøytisk bærer og, dispergert deri, en forbindelse ifølge et hvilket som helst et av de foregående kravene.

15

17. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst et av kravene 1 til 15 for anvendelse i terapi.

18. Forbindelse ifølge et hvilket som helst et av kravene 1 til 15 for anvendelse for behandling eller forebygging av kreft.

20

25